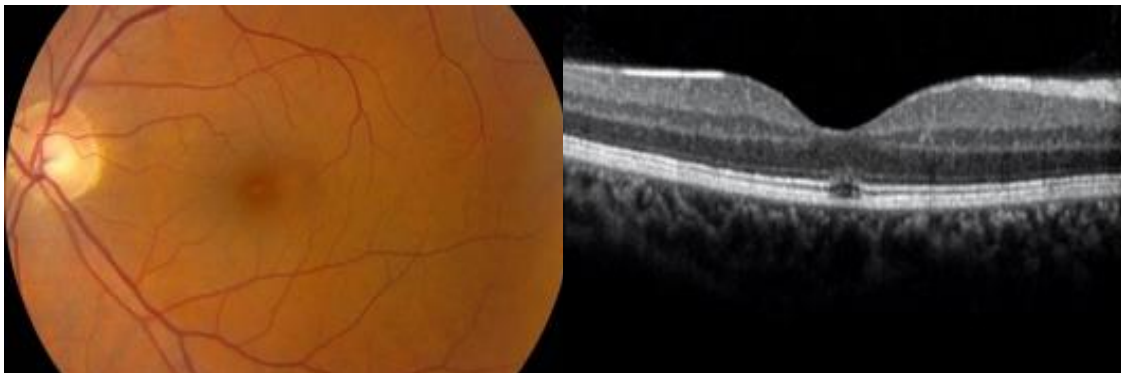




Pérdida de visión por consumo de “poppers”



Universidad de Sevilla | Facultad de Farmacia

Julia Perea Romero



Pérdida de visión por consumo de “poppers”

Universidad de Sevilla | Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Trabajo Fin de Grado | Revisión bibliográfica

Autora: Julia Perea Romero

Tutores: María Álvarez De Sotomayor Paz y Estanislao Gutiérrez Sánchez

Sevilla, a 30 de Junio de 2021

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AO: Ambos ojos

AV: Agudeza visual

cGMP: Guanosín monofosfato cíclico

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

ELM: Membrana limitante externa

N₂O₃: Trióxido de dinitrógeno

NO: Óxido nítrico

NOS: Óxido nítrico sintasa

O₂: Oxígeno molecular

O₂⁻: Anión superóxido

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OD: Ojo derecho

OI: Ojo izquierdo

ONOO[•]: Peroxinitrito

PDE: Fosfodiesterasa

PIO: Presión intraocular

RPE: Epitelio pigmentario de la retina

SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que han formado parte de mi proceso educativo, haciendo mención especial a mi profesora Vicenta por enseñarnos la receta del éxito. A mi familia y amigos por su apoyo diario.

Como dijo Albert Einstein: "Todos somos muy ignorantes, lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas".

RESUMEN

Los nitritos inhalados, conocidos comúnmente como “poppers”, son una droga recreativa ampliamente consumida debido principalmente a su disponibilidad, bajo coste y a que son considerados como de bajo riesgo. Su consumo está muy extendido por diferentes grupos poblacionales, alcanzándose la mayor prevalencia de uso en la población de hombres homosexuales. Pese a ser considerados de bajo riesgo por los usuarios, su consumo da lugar a la aparición de efectos secundarios tanto a nivel agudo como crónico. Cabe destacar los efectos a nivel ocular ya que en los últimos años han aumentado los casos de maculopatía por poppers descritos en la literatura, y en ello radica que el objetivo principal de la presente revisión sea poner de manifiesto la relación entre el consumo de poppers y la pérdida de visión. Este aumento en la detección podría deberse al desarrollo de técnicas como la OCT ya que el signo característico de la maculopatía es la interrupción de la zona elipsoide.

Se describen un total de 92 pacientes distribuidos en 2 casos pioneros, 9 casos aislados y 8 series de casos, concluyéndose que podría existir una relación entre el grado de exposición a los nitritos inhalados y la gravedad de la maculopatía, así como una menor posibilidad de mejora y recuperación del paciente. Sería conveniente llevar a cabo una anamnesis exhaustiva con el objetivo de obtener un diagnóstico diferencial frente a otras patologías, así como sería idóneo el seguimiento de los pacientes durante un mayor período de tiempo.

Actualmente, pese a que se han propuesto diversas hipótesis, el mecanismo fisiopatológico de la maculopatía por poppers es desconocido y no existe ningún tratamiento específico aparte de la abstinencia en el consumo, lo cual hace necesario un mayor esfuerzo de investigación en este ámbito.

Palabras clave: maculopatía, poppers, OCT, nitritos inhalados, zona elipsoide.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1. Descripción y diagnóstico de la patología ocular inducida por poppers	7
4.1.1. Patología ocular por el consumo de nitritos inhalados	7
4.1.2. Descripción de las técnicas diagnósticas.....	8
4.1.3. Maculopatía por poppers vs. Maculopatía fótica	12
4.2. Revisión de los casos reportados en la literatura	13
4.2.1. Casos pioneros	13
4.2.2. Descripción de casos aislados	14
4.2.3. Estudios retrospectivos de series de casos	21
4.3. Mecanismo fisiopatológico de la maculopatía por poppers	28
5. CONCLUSIONES	31
6. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

Los nitritos inhalados, en el argot comúnmente conocidos como “poppers”, son una clase de droga de abuso ampliamente utilizada en determinados entornos sociales como bares y discotecas (Romanelli et al., 2004).

La historia de los nitritos inhalados comienza en 1859 cuando se describe por primera vez que el nitrito de amilo causaba enrojecimiento de la piel de la cara y cuello tras su inhalación (Newell et al., 1985; Romanelli et al., 2004). Tras este descubrimiento, el nitrito de amilo comenzó a emplearse como tratamiento para la angina de pecho en 1867 (Brunton, 1867; Newell et al., 1985). En la década de 1970 debido a la falta de disponibilidad del nitrito de amilo se comenzó a emplear nitrito de butilo e isobutilo. Posteriormente se comenzaron a vender otros productos supuestamente “nuevos y mejorados” como el nitrito de isopropilo (Romanelli et al., 2004). Todos ellos se conocen de forma general como nitritos de alquilo (Fig. 1).

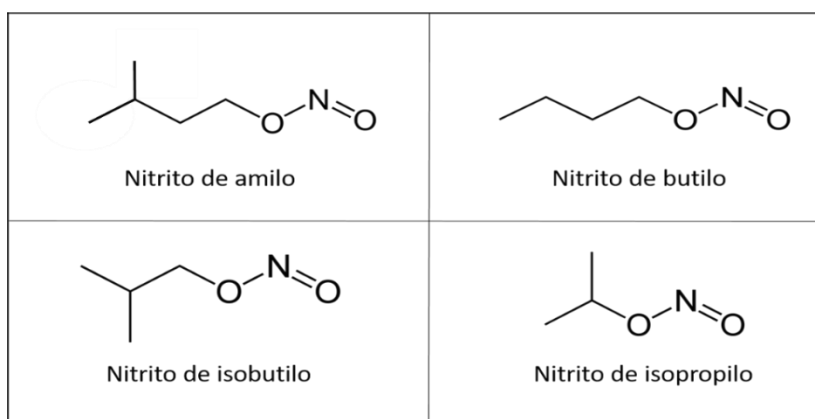


Figura 1. Estructura química de los principales nitritos inhalados. Elaboración propia a partir del software ChemBioDraw.

Inicialmente el nitrito de amilo estaba disponible en forma de cápsula y se trituraba con los dedos para su inhalación. De ahí el origen de su nombre, ya que se conocen como “poppers” debido al ruido que se emitía cuando se trituraban las cápsulas justo antes de la inhalación (Sigell et al., 1978; Romanelli et al., 2004).

Actualmente se envasan en pequeñas botellas de vidrio con un contenido de 10 a 30 ml de líquido. Presentan un color amarillo casi transparente y son sustancias volátiles e inflamables (Ortiz et al., 2014). Hay una gran variedad de nombres comerciales entre los que se encuentran Quicksilver, Hardware, Rush, Bolt, Locker Room, Bullet, Aroma of Men, Dr. Bananas, Cum y Heart-On entre otros (Lowry, 1982).

Son muy consumidos debido a su gran disponibilidad, bajo coste y la legalidad para su uso, ya que son comercializados bajo el pretexto de aromatizantes o inciensos líquidos confiando en el reconocimiento del producto y en el “boca a boca” (Lowry, 1982; Ortiz et al., 2014). Pueden adquirirse en establecimientos como sex shops, discotecas y bares e incluso a través de Internet (Ortiz et al., 2014). Sin embargo, actualmente en España cualquier producto que contenga nitritos de alquilo no tiene la preceptiva autorización de comercialización expedida por la AEMPS (García-Bella et al., 2016).

Los nitritos inhalados son considerados por los usuarios como de bajo riesgo ya que para ellos presentan poca repercusión en el daño físico, la inducción de dependencia y el impacto del consumo en la sociedad (Nutt et al., 2007).

Su consumo está muy extendido por diferentes grupos poblacionales y en diferentes contextos sociales. Entre los jóvenes se consume principalmente como actividad de grupo, como es el caso también de otras drogas como el cannabis. En el caso de personas sin hogar es una opción recurrente debido a su bajo coste, sirviendo como método de evasión. La mayor prevalencia en el uso de nitritos inhalados corresponde a la población de hombres homosexuales. Cabe destacar que en los dos primeros grupos el consumo disminuye significativamente con la edad, pero en el caso de hombres homosexuales no existe cambio en el patrón de consumo (French y Power, 1998). El uso de poppers es relativamente alto habiéndose reportado su consumo en un 6% de los adolescentes franceses, elevándose al 10% de la población británica de 16 a 59 años y al 60% en la comunidad homosexual masculina de Australia (Hui et al., 2017).

Los nitritos de alquilo son ésteres del ácido nitroso que requieren de la reducción del anión nitrito a NO vasoactivo la cual puede estar mediada por la xantina oxidorreductasa (Nossaman et al., 2010).

El consumo concomitante de poppers con medicamentos como los vasodilatadores (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida...) o los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, vardenafilo, tardenafilo) para el tratamiento de la disfunción eréctil puede derivar en consecuencias graves. Éstas consistirían en la disminución peligrosa de la presión arterial y la posibilidad de producirse un accidente cerebrovascular o ataque cardíaco, llegando incluso a la muerte. Cabe destacar que es frecuente el uso de

inhibidores de la fosfodiesterasa-5 junto con poppers en prácticas de “chemsex” (Giorgetti et al., 2017).

El consumo de nitritos inhalados da lugar a la aparición de efectos secundarios tanto a nivel agudo como crónico (Tabla 1). A nivel agudo la inhalación de nitritos produce la relajación del músculo liso vascular dando lugar a vasodilatación, rubor, disminución de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca. La vasodilatación de los vasos cerebrales produce un aumento de la presión intracraneal que puede conllevar una sensación de euforia y dolor de cabeza (Haverkos y Dougherty, 1988).

Esta relajación muscular involuntaria también se produce en la vagina y en el esfínter anal por lo que son ampliamente utilizados en el coito (Rewbury et al., 2017). Además, también dan lugar a una mayor desinhibición del individuo y a la prolongación e intensificación del orgasmo (French y Power, 1998).

Otros efectos experimentados debido a la vasodilatación son mareos, náuseas, debilidad, escalofríos y aumento de la PIO (French y Power, 1997). También se han reportado casos de sinusitis, irritación nasotraqueal y dermatitis (Brouette y Anton, 2001).

De forma menos común la inhalación de nitritos volátiles también puede conducir al desarrollo de neumonía lipoidea (Hagan y Burney, 2007).

A nivel crónico la inhalación de nitritos afecta al sistema hematológico e inmunitario. Con respecto al sistema hematológico puede dar lugar a metahemoglobinemia produciéndose anemia hemolítica (Brouette y Anton, 2001; Hunter et al., 2011; Muñoz et al., 2020). También puede reducirse la producción de linfocitos y la adherencia de monocitos. En un principio se sospechó de la acción directa de los nitritos como causantes del SIDA debido a la alta prevalencia de usuarios consumidores que presentaban también sarcoma de Kaposi (Brouette y Anton, 2001). Esta sospecha no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados, pero se puede concluir que existen riesgos significativos en usuarios de nitritos inhalados de presentar SIDA o sarcoma de Kaposi. Estos riesgos se fundamentan en que el uso de nitritos puede derivar en prácticas sexuales de mayor riesgo o afectar a la capacidad de cumplir con los regímenes de medicamentos (Romanelli et al., 2004).

Tabla 1. Principales secuelas debidas al consumo de nitritos inhalados. Adaptada de Brouette y Anton, 2001.

Sistema nervioso	Sistema gastrointestinal	Sistema cardiovascular
Dolor de cabeza Mareo Ataxia Síncope Sedación Debilidad	Náuseas Vómitos Pérdida de control de los intestinos o la vejiga	Hipotensión Taquicardia Vasodilatación
Sistema hematológico	Sistema mucocutáneo	Sistema inmune
Metahemoglobinemia Reducción producción de linfocitos Adherencia reducida de monocitos Reducción de la citotoxicidad mediada por células	Irritación nasotraqueal Dermatitis de contacto	Disminución de la inmunidad Inhibición de la producción de interferón a y b
	Sistema ocular	Cáncer
	Aumento de la PIO	Producción de nitrosaminas

Centrándonos a nivel ocular, el consumo de poppers históricamente ha sido relacionado con aumento de la PIO (French y Power, 1997; Brouette y Anton, 2001; Romanelli et al., 2004). Sin embargo, en los últimos años se han producido numerosos casos de usuarios de nitritos inhalados que desarrollaron síntomas secundarios a patología macular. A esta afectación se le ha denominado “maculopatía por poppers”. Los principales síntomas que se producen son visión borrosa, metamorfopsia, fotopsia y visión fluctuante (Davies et al., 2016).

Esta maculopatía se caracteriza por la detección de una mancha amarilla central tenue en la exploración del fondo de ojo e interrupción de los segmentos externos en los fotorreceptores centrales que puede ser detectada mediante OCT (Schulze-Döbold et al., 2012).

Pese a que la maculopatía es una complicación poco común del consumo de nitritos de alquilo (Pahlitzsch et al., 2014) es una entidad clínica cada vez más reconocida (Romano et al., 2019). Por ello, debe ser prioritario el aumento de la conciencia de la sociedad sobre los posibles efectos visuales asociados a su consumo, así como el uso regular de OCT lo que puede significar que esta patología se diagnostique más comúnmente en el futuro (Docherty et al., 2018).

2. OBJETIVOS

Aunque los nitritos inhalados llevan consumiéndose desde mucho tiempo atrás, en los últimos años han aumentado los casos de maculopatía por poppers descritos en la literatura. Estos casos recientes de pérdida de visión posiblemente relacionados con el consumo de poppers hacen necesaria la revisión y recopilación de los datos publicados. Este Trabajo de Fin de Grado de carácter bibliográfico tiene como objetivo principal poner de manifiesto la relación entre el consumo de poppers y la pérdida de visión.

Para alcanzar este objetivo general se han propuesto los siguientes objetivos específicos:

- Detallar la patología ocular inducida por el consumo de nitritos inhalados y describir las técnicas necesarias para el diagnóstico de la maculopatía por poppers.
- Realizar una revisión y descripción de los casos y datos publicados sobre la pérdida de visión debida al consumo de poppers.
- Describir los posibles mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a los signos y síntomas de la maculopatía por poppers.

3. METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la realización de la presente revisión bibliográfica se ha basado en la búsqueda y recopilación de información a través de bases de datos científicas y páginas web acreditadas, con la finalidad de encontrar publicaciones, tal y como artículos y libros, que permitan abordar el cumplimiento de los objetivos propuestos. El período de búsqueda de información ha sido desde febrero a mayo de 2021.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos científica Pubmed. Para acceder a ella se utilizó el catálogo FAMA de la biblioteca de la Universidad de Sevilla. Como primera búsqueda se utilizaron los términos en inglés “poppers” AND “vision” dando como resultado 28 artículos. Tras el análisis de esos artículos, se

excluyeron aquellos que no tenían relación con el tema tratado obteniéndose 16 artículos.

Posteriormente, se realizó una búsqueda idéntica en Scopus obteniéndose en este caso 59 resultados, de los cuales 15 tenían relación con el tema tratado. La gran mayoría coincidía con la primera búsqueda realizada por lo que se emplearon sólo 3 artículos de esta nueva búsqueda en Scopus.

Con el objetivo de ampliar la información obtenida se consultó el buscador Google Scholar seleccionándose 7 artículos más no encontrados en las anteriores búsquedas. En este caso se optó por introducir en el buscador el término “poppers maculopathy”.

Dado que los casos de pérdida de visión por el consumo de poppers se han incrementado en los últimos años y con el fin de obtener datos de mayor actualidad, se optó por la inclusión de artículos del año 2010 en adelante. Pese a ello, y tras la revisión de las referencias bibliográficas incluidas en los artículos seleccionados, se incluyeron dos artículos que datan de los años 1999 y 2004 respectivamente. Estos artículos son pioneros en la descripción de la afectación de la visión por el consumo de poppers y en ello radica la importancia de su inclusión. Se buscaron específicamente en Pubmed bajo los nombres “Irreversible blindness after amyl nitrite inhalation” y “Transient visual loss after amyl isobutyl nitrite abuse” respectivamente.

La mayoría de los artículos seleccionados se encontraban redactados en inglés por lo que, aparte de los conocimientos propios del idioma, se empleó un diccionario Inglés-Español para la interpretación de los conceptos más específicos.

Junto con la exclusión de artículos que no estaban relacionados con el tema a tratar, se excluyó otro artículo denominado “Macular hole after poppers (alkyl nitrate) inhalation in a child” debido a la imposibilidad de acceder a él.

Para la compilación de los documentos empleados y la posterior redacción de sus referencias se utilizó el gestor de referencias bibliográficas Mendeley.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Descripción y diagnóstico de la patología ocular inducida por poppers

En este primer apartado se abordarán los signos y síntomas oculares producidos como consecuencia del consumo de nitritos inhalados. Posteriormente se detallarán las técnicas necesarias para el diagnóstico de la enfermedad y se expondrá cómo realizar un diagnóstico diferencial de la maculopatía por el consumo de poppers frente a la maculopatía fótica.

4.1.1. Patología ocular por el consumo de nitritos inhalados

El consumo de nitritos inhalados históricamente ha sido relacionado con un aumento de la PIO (French y Power, 1997; Brouette y Anton, 2001; Romanelli et al., 2004). Este aumento de la PIO es de especial preocupación en el caso de pacientes con glaucoma que inhalan nitritos de alquilo (Romanelli et al., 2004).

En los últimos años se han reportado numerosos casos de usuarios de nitritos inhalados que desarrollaron síntomas secundarios a patología macular. Los principales síntomas que se producen son visión borrosa, metamorfopsia, fotopsia y visión fluctuante (Davies et al., 2016).

En una encuesta realizada por **Davies et al.** se observó una correlación positiva entre el aumento de la edad y la presencia de síntomas visuales debidos al consumo de nitritos inhalados. Esto puede deberse a que los usuarios mayores sean más conscientes de los síntomas y de la percepción sensorial, al igual que es más probable que busquen asesoramiento médico lo que conlleva la detección de la enfermedad. Otra posible explicación se basa en los cambios fisiológicos en la retina que se producen con la edad y que hacen que el individuo presente un mayor riesgo de desarrollar cambios patológicos (Davies et al., 2016).

Hasta el año 2016 como publican **Davies et al.** sólo se habían reportado casos en los que la alteración visual era central, a nivel de la mácula central y la fovea, y se producía de forma bilateral aunque a veces asimétrica (Davies et al., 2016). Sin embargo, un año más tarde **Rewbury et al.** describen 12 casos en los cuales 2 de ellos presentaban maculopatía por poppers únicamente en el OI, es decir, presentaban una afectación

unilateral. Cabe la posibilidad de que la toxicidad en el otro ojo fuese subclínica y por debajo del umbral de detección en OCT y por lo tanto no se detectase la lesión (Rewbury et al., 2017).

En estudios llevados a cabo por **Audo et al.** y **Docherty et al.** se valoraron también otros aspectos oculares y visuales. Se determinó que las pupilas se encontraban dentro de límites normales y que el aspecto del segmento anterior del ojo y la PIO eran normales en los pacientes estudiados. Tanto la visión del color como el campo visual de los pacientes tampoco se encontraban afectados (Audo et al., 2011; Docherty et al., 2018).

Además de producirse la disminución de la AV, la maculopatía por poppers se caracteriza por la presencia de una mancha foveal central amarilla bilateral en la exploración del fondo de ojo y por la alteración o pérdida de la unión entre el segmento interno y el segmento externo en la OCT (Schulze-Döbold et al., 2012), siendo éstos los signos más característicos de la enfermedad.

4.1.2. Descripción de las técnicas diagnósticas

Exploración del fondo de ojo

Para visualizar el fondo de ojo a través de la pupila y de los medios transparentes oculares pueden emplearse diferentes herramientas entre las que nos encontramos la oftalmoscopia, tanto directa como indirecta, la retinografía y la biomicroscopia con lámpara de hendidura (Gómez, 2014).

La exploración del fondo de ojo se comienza en la papila óptica ya que es una estructura fácilmente reconocible. Ésta se trata de la zona de la retina en la que el nervio óptico penetra en el globo ocular. Tras su reconocimiento se divide el fondo de ojo en cuatro cuadrantes. En la exploración del fondo de ojo, junto con la papila óptica y el polo posterior, hay que prestar gran interés a la mácula. La mácula se trata de un área redondeada de color oscuro situada en la zona central del polo posterior y en cuyo centro encontramos la fovea, que se trata de la estructura que proporciona la máxima AV. Cualquier afectación a nivel de la fovea da lugar a una disminución de la capacidad visual (Gómez, 2014).

La inhalación de nitritos de alquilo puede conllevar la aparición de una lesión amarilla bilateral en la fovea que produce una pérdida de visión (Fig. 2) (Vignal-Clermont et al., 2010; Davies et al., 2012a).



Figura 2. Comparación de imágenes del fondo de ojo de retina sin anomalías (izquierda) y retina con lesión amarilla central en la fovea debida al consumo de nitritos inhalados (derecha). Imagen de la izquierda tomada de la web de Clínica Rahhal (Clínica Rahhal, 2015). Imagen de la derecha tomada de Rewbury et al., 2017

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La OCT es una poderosa herramienta con la cual se pueden obtener imágenes transversales de tejidos biológicos. Debido a que la retina es relativamente delgada y transparente, la OCT es un método ideal para la obtención de imágenes oculares (Fig. 3). El uso de esta técnica ha adquirido gran importancia en la investigación, detección, diagnóstico y seguimiento de enfermedades de la mácula y la cabeza del nervio óptico (Saxena et al., 2014).

La tecnología de imágenes OCT ha experimentado una rápida evolución. Desde la introducción de la OCT de dominio de tiempo a principios de la década de los 2000, el conocimiento y manejo de las enfermedades de la retina ha aumentado. Más tarde, a mediados de la década de los 2000, se introdujo la OCT de dominio espectral y, junto con la introducción de la OCT de fuente de barrido, se consiguieron estrategias de escaneo más rápido e imágenes de alta resolución de la retina y la coroides (Tsang y Sharma, 2018).

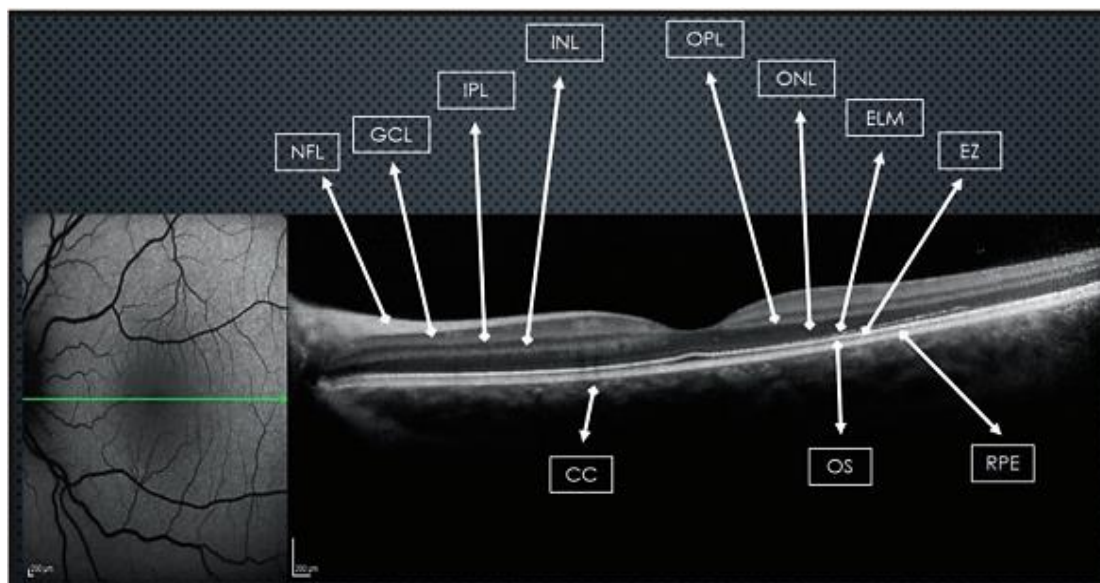


Figura 3. Imagen SD-OCT de retina sin anomalías en la que se diferencian las diferentes capas de la misma. NFL Nerve fiber layer (Capa de fibras nerviosas), GCL Ganglion cell layer (Capa de células ganglionares), IPL Inner plexiform layer (Capa plexiforme interna), INL Inner nuclear layer (Capa nuclear interna), OPL Outer plexiform layer (Capa plexiforme externa), ONL Outer nuclear layer (Capa nuclear externa), EML External limiting membrane (Membrana limitante externa), EZ Ellipsoid zone (Zona elipsoide), OS Outer segment (Segmento exterior), RPE Retinal pigment epithelium (Epitelio pigmentario de la retina), CC Choriocapillaris (Coriocapilar). Tomada de Tsang y Sharma, 2018.

En la zona de la fóvea se distinguen 4 bandas (Fig. 4). Convencionalmente se ha resuelto que la primera de estas bandas corresponde a la ELM. Se trata de la banda más interna y débil y se encuentra formada por complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores (Saxena et al., 2014).

La segunda banda actualmente se conoce como zona elipsoide. Tradicionalmente ésta se relacionaba con la unión del segmento interno/externo de los fotorreceptores, pero diversos estudios ponen de manifiesto que se correlaciona anatómicamente con el elipsoide del segmento interno del fotorreceptor (ISel) (Saxena et al., 2014; Tao et al., 2016).

Con respecto a la tercera banda existe controversia ya que se ha atribuido a las puntas del segmento externo del cono, a la membrana de Verhoeff y también se ha denominado línea intermedia o zona de interdigitación (Saxena et al., 2014; Tao et al., 2016).

La cuarta banda representa el RPE con la contribución de la membrana de Bruch y la coriocapilar (Saxena et al., 2014).

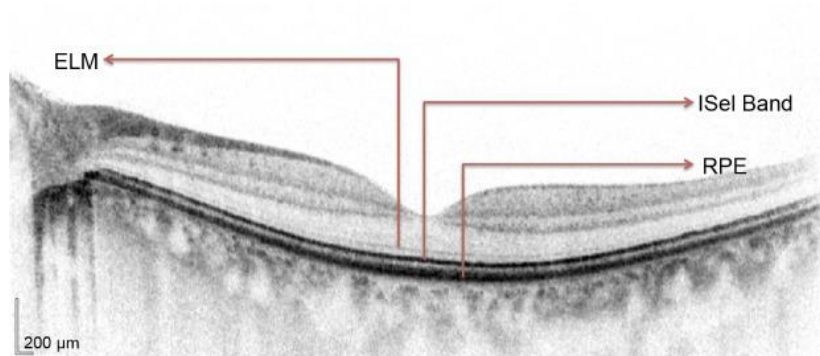


Figura 4. Imagen SD-OCT de retina sin anomalías centrada en la fóvea en la que observamos la membrana limitante externa (ELM), la banda elipsoide del segmento interno del fotorreceptor (ISel) y el epitelio pigmentario de la retina (RPE). Tomada de Saxena et al., 2014.

En la maculopatía por poppers se produce la afectación de la segunda banda, es decir, de la zona elipsoide. Esta anomalía en la arquitectura normal de la retina consiste en la interrupción bilateral de la antigua unión del segmento interno/externo de los fotorreceptores actualmente denominada zona elipsoide (Fig. 5) (Davies et al., 2012a).

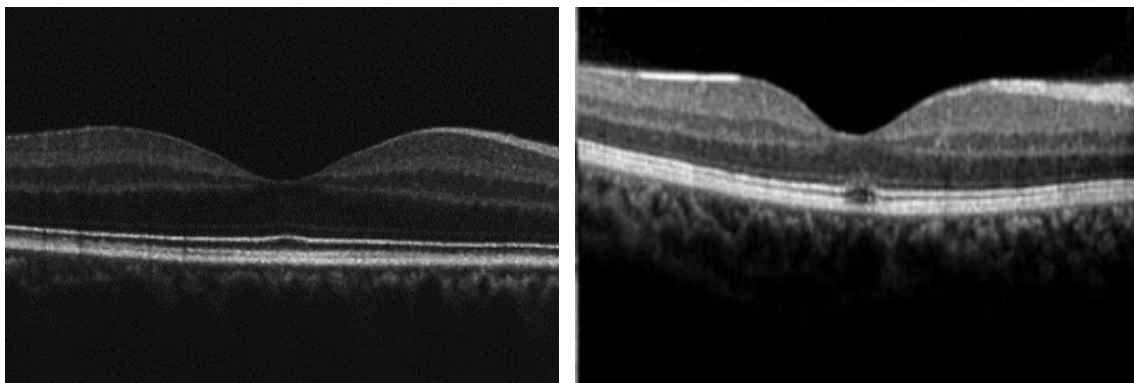


Figura 5. Comparación de imágenes SD-OCT de retina sin anomalías (izquierda) y retina con lesión en la zona elipsoide debido al consumo de nitritos inhalados (derecha). Imagen de la izquierda tomada de la web de Clínica José Gutiérrez Amorós (Gutiérrez, 2018). Imagen de la derecha tomada de Docherty et al., 2018.

4.1.3. Maculopatía por poppers vs. Maculopatía fótica

Es importante diferenciar la maculopatía por poppers de la maculopatía fótica, es decir, del daño macular debido a la exposición prolongada a la radiación solar que conlleva la pérdida de visión (Chen et al., 2012). En ambos casos se produce la ruptura centrada en la fovea de la unión entre el segmento interno y el segmento externo que parece indistinguible en tamaño, forma y en la evolución temporal de las lesiones (Fig. 6). Los pacientes también presentan los mismos síntomas (visión reducida, escotomas y fosfenos) y el mismo aspecto del fondo de ojo con una lesión amarilla en la fovea (Fajgenbaum, 2013).

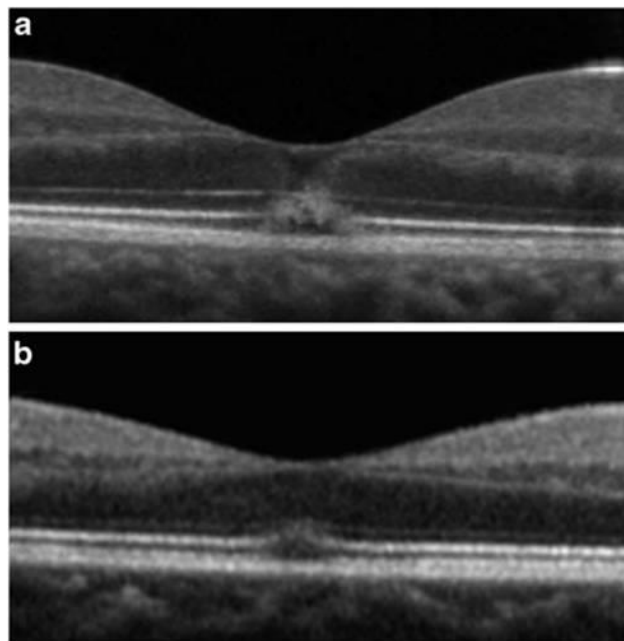


Figura 6. Comparación de imágenes SD-OCT de maculopatía por poppers (a) y de maculopatía fótica (b) observándose la similitud en la ubicación, forma y tamaño. Tomada de Fajgenbaum, 2013.

Es importante que los oftalmólogos que se encuentren ante estos signos en la exploración del fondo de ojo y en la realización de OCT indaguen acerca del consumo de nitritos inhalados (Davies et al., 2012a). El objetivo de ello es llevar a cabo un diagnóstico diferencial con respecto a otras afectaciones retinianas como la maculopatía fótica o la distrofia foveomacular viteliforme de inicio en el adulto (Davies et al., 2012b).

Debido a la similitud que presentan, es fundamental el historial del paciente a la exposición prolongada a la luz y si se ha producido el consumo de poppers, ya sea de forma puntual o prolongada en el tiempo. Los nitritos inhalados suelen consumirse

frecuentemente en combinación con otras drogas psicotrópicas y con alcohol lo que puede derivar en una pérdida de la conciencia y de la memoria haciendo poco confiable el testimonio del paciente. La inhalación de poppers también puede conducir a un aumento de la percepción sensorial y a experimentar alucinaciones visuales transitorias, lo cual aumentaría el comportamiento de mirar hacia la luz (Fajgenbaum, 2013).

Davies et al. responden a **Fajgenbaum** concluyendo que el diagnóstico diferencial de ambas patologías puede ser un desafío e insisten en la importancia de una anamnesis detallada (Davies et al., 2013).

Sin embargo, existen casos en la literatura como el descrito por **Docherty et al.** en el que el paciente aseguró no haber consumido ninguna otra droga ni alcohol. En este caso la pérdida de visión se había producido tras el consumo de poppers lo cual pone de manifiesto la maculopatía por poppers como una entidad propia y no siempre asociada a una lesión fótica (Docherty et al., 2018).

4.2. Revisión de los casos reportados en la literatura

4.2.1. Casos pioneros

Los primeros informes de pérdida de visión aparentemente debida al consumo de poppers datan de los años 1999 y 2004 respectivamente.

En el primer informe se presenta un caso de ceguera bilateral en un varón de 15 años que inhaló nitrito de amilo junto con compañeros de la escuela. Tras la inhalación, se produjo la pérdida secuencial de un hemisferio altitudinal por día. El OD no tenía percepción de la luz y con el OI alcanzaba una AV de 1/60, presentando ambas pupilas dilatadas y no reactivas a la luz intensa. Una semana antes de la inhalación había sufrido fiebre y dolores musculares que se relacionaron con una gripe o una enfermedad viral similar.

La primera hipótesis que se consideró fue una reacción tóxica del nervio óptico al nitrito de amilo. Sin embargo, debido a la falta de pruebas directas de la toxicidad del nitrito de amilo a este nivel, se optó por relacionar esa pérdida de visión con la enfermedad de tipo gripal que sufrió la semana anterior (Fledelius, 1999).

En el informe de 2004, **Pece et al.** describen a un paciente que presentaba una AV reducida tras el consumo de nitrito de isobutilo. Se trataba de un hombre de 30 años que alcanzó una AV de 20/50 en el OD y 20/63 en el OI.

El paciente no presentaba afectación de la retina en la OCT, aunque sí se observaba una pequeña mancha amarilla bilateral en la fovea en la exploración del fondo de ojo, siendo más evidente en el OD. Al realizarle la prueba de la rejilla de Amsler el paciente aseguró experimentar un escotoma central y metamorfopsia en AO.

Dos semanas más tarde los síntomas habían disminuido y al mes de seguimiento la AV había mejorado a 20/25 en AO, aunque todavía estaban presentes las manchas amarillas en las foveas, si bien éstas eran más tenues (Pece et al., 2004).

Estos casos pioneros son de gran importancia debido a que ponen de manifiesto que ya desde 1999 se consideraba la inhalación de nitritos inhalados como una posible explicación a la pérdida de visión, aunque en ese caso finalmente se desestimó esta opción. Posteriormente, en el caso de 2004, ya se concluye que la inhalación de poppers parece ser potencialmente peligrosa para la retina y que los consumidores de esta sustancia deben ser conscientes de ello.

4.2.1. Descripción de casos aislados

En este apartado se aborda la descripción de un total de 9 casos aislados reportados entre los años 2012 y 2020 (Tabla 2).

El primer caso aislado descrito que encontramos fue publicado por **Davies et al.** en 2012. Se trata del primer informe de maculopatía por poppers reportado en Reino Unido.

En él se abordaba el caso de un hombre de 53 años VIH negativo, consumidor diario de poppers de nitrito de isopropilo, que presentó visión borrosa en ambos ojos durante 18 meses.

La AV mejor corregida alcanzada fue de 6/18 en AO, mejorando a 6/9 al utilizar el agujero estenopeico. Cabe destacar que en un examen optométrico realizado 2 años antes el paciente presentaba una AV de 6/5 en AO. En la exploración del fondo de ojo se observaron lesiones foveales viteliformes bilaterales y la realización de la OCT reveló la ruptura a nivel de la fovea de la zona elipsoide (Davies et al., 2012a).

Un año más tarde, en 2013, **Bruninx y Lepiece** describen un caso de maculopatía debida a una única inhalación de poppers. Se trataba de un paciente hombre de 45 años que presentaba una disminución de AV bilateral acompañada de fotopsias centrales desde la inhalación de poppers 12 horas antes de la realización del examen.

La AV mejor corregida alcanzada fue de 7/10 en el OD y de 8/10 en el OI. En la exploración del fondo de ojo se halló una mancha foveal amarilla bilateral (Fig. 7) y en la prueba OCT se observó la interrupción bilateral en la zona elipsoide.

La maculopatía presentada por el paciente se resolvió espontáneamente alcanzando una AV de 10/10 en AO y recuperando el aspecto foveal normal en un mes (Bruninx y Lepiece, 2013).

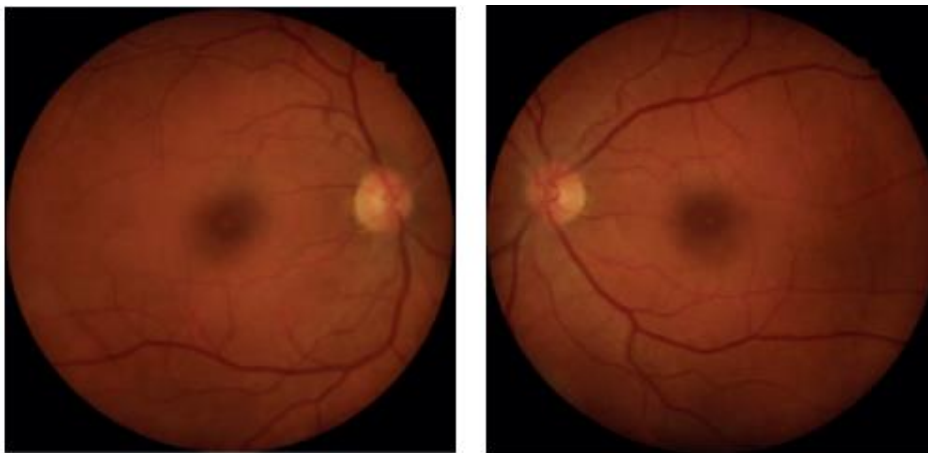


Figura 7. Imágenes de la exploración del fondo de ojo en las que se observa una mancha amarilla bilateral a nivel de la fovea. Tomada de Bruninx y Lepiece, 2013.

También en 2013, **Krilis et al.** publican el primer caso de pérdida de visión inducida por el consumo de poppers en Australia. Se trataba de un hombre de 38 años que presentaba visión borrosa bilateral tras haber experimentado otro episodio similar el día anterior que se resolvió en 2 horas. Era consumidor de poppers de nitrito de amilo cada 15 días durante los 3 meses anteriores a la aparición de sus síntomas.

La AV mejor corregida alcanzada fue de 6/12 en el OD y de 6/9 en el OI. En este caso, tanto en la exploración del fondo de ojo como en el análisis de OCT, no se observaron alteraciones. En las siguientes 24 horas el paciente recuperó la visión y se le recomendó cesar el consumo ya que era la causa más probable de su afectación. Para el control de su evolución se le ofreció seguimiento pero el paciente no accedió a ello (Krilis et al., 2013).

Posteriormente, en 2016 **García-Bella et al.** reportaron el primer caso de maculopatía por poppers registrado en España. Se trataba de un hombre de 40 años VIH positivo que presentaba visión borrosa y fotofobia de 2 meses de evolución. Admitió el uso regular de testosterona, mefedrona, cocaína y poppers.

La AV mejor corregida fue de 6/9 en AO, mejorando a 9/9 en AO con agujero estenopecico. En la exploración del fondo de ojo se observó una lesión macular bilateral amarilla viteliforme y al realizar la OCT se encontró la interrupción de la zona elipsoide en AO. Dos meses después el paciente persistía con unos signos y síntomas similares. Cabe destacar que se produjo una mejoría tras la abstinencia a los nitritos inhalados.

Como recogen **García-Bella et al.** los consumidores habituales presentan una toxicidad acumulativa con un efecto dosis dependiente. Estos consumidores regulares desarrollarían una presentación más grave de la enfermedad con una menor posibilidad de mejora sin la abstinencia (García-Bella et al., 2016).

La pérdida de visión no sólo se produce en usuarios habituales, sino que también se han dado casos tras un único consumo como se detallaba en el caso aislado descrito por **Bruninx y Lepiece**. En él se producía la resolución espontánea de los síntomas en un mes (Bruninx y Lepiece, 2013).

Igualmente ocurre en el caso descrito por **Krilis et al.** en el que el paciente recuperaba la visión en 24 horas y su consumo había sido quincenalmente en un período de 3 meses (Krilis et al., 2013).

Todo ello parece indicar que podría existir una relación entre el grado de exposición a los nitritos inhalados y la gravedad de la maculopatía que se produce, así como una menor posibilidad de mejora de los signos y síntomas presentados.

En 2018, **Docherty et al.** reportaron el caso de un hombre de 27 años VIH positivo que acudió a urgencias con una historia de 8 días de disminución de la AV en AO. Anteriormente había sufrido otros episodios de visión borrosa a consecuencia del consumo de poppers pero siempre se habían resuelto espontáneamente.

La AV mejor corregida alcanzada fue de 20/30 en AO. En la exploración del fondo de ojo se halló una sutil irregularidad de la fóvea de manera bilateral. En la OCT inicial se

observó la rotura de la capa del RPE y de la zona elipsoide centradas en la fovea. En el seguimiento del paciente al mes se percibió una mejoría en la capa del RPE con la alteración persistente de la zona elipsoide (Fig. 8) (Docherty et al., 2018).

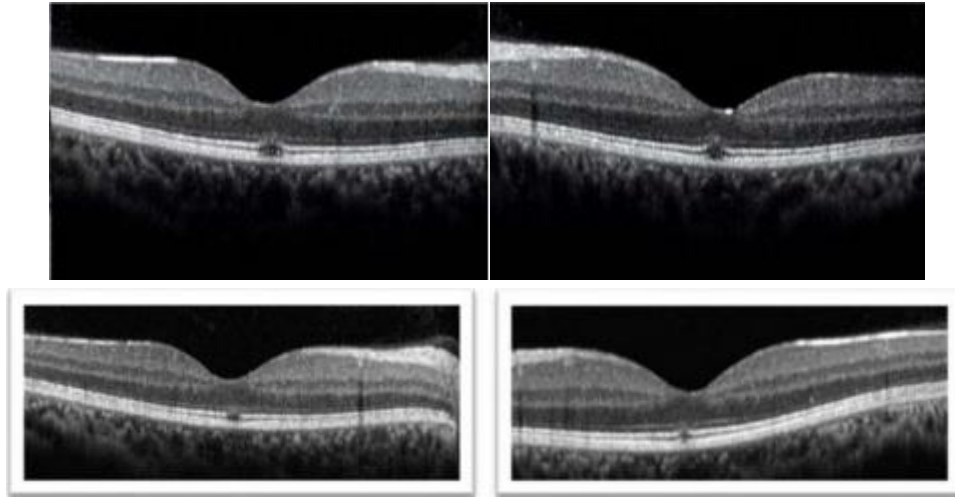


Figura 8. Imagen de OCT en la presentación inicial donde se observa la rotura de la capa del RPE y de la zona elipsoide (superior). Imagen de OCT al mes de seguimiento en la que se observa una mejoría en la capa del RPE (inferior). Tomada de Docherty et al., 2018.

Un año más tarde, en 2019 **Law et al.** publican un caso de un hombre de 35 años con antecedente de cirugía refractiva bilateral con un inicio súbito de pérdida de visión central bilateral. Negó el uso de medicamentos y el consumo de drogas recreativas.

Su AV mejor corregida fue de 6/7,5 en AO. En la oftalmoscopia se detectó una pequeña lesión amarilla bilateral en las foveas de AO y en la OCT se observó la ruptura de los segmentos externos del fotorreceptor foveal.

Como los signos presentados por el paciente coincidían con el patrón característico de la maculopatía por poppers se consideró insistir en las preguntas sobre el consumo de drogas. Finalmente el paciente admitió un único consumo de poppers 12 horas antes de la aparición de los síntomas visuales.

Se acordó con el paciente un seguimiento regular con repetición de la OCT en 2 meses (Law et al., 2019).

En ese mismo año **Romano et al.** reportan un caso de un hombre de 26 años que experimentaba escotomas centrales y fotofobia desde un mes atrás. Se le realizó una entrevista en la cual admitió el consumo episódico de poppers.

La AV mejor corregida alcanzada fue de 20/25 en AO. En la exploración del fondo de ojo se detectó la presencia de puntos amarillentos en las foveas de forma bilateral. Al realizarle la OCT se observaron irregularidades en la zona elipsoide y en la zona de interdigitación.

Se consideró el seguimiento del paciente durante un período de 6 meses refiriéndose una mejora de la AV a 20/20 en AO y la reconstitución casi completa de la zona elipsoide y de la zona de interdigitación (Fig. 9).

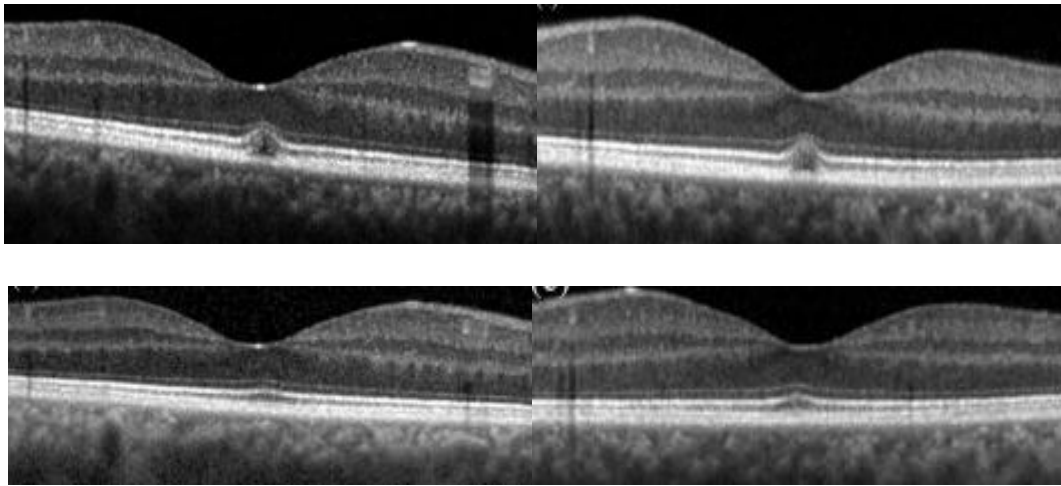


Figura 9. Imagen de OCT en la presentación inicial donde se observan irregularidades de la zona elipsoide y la zona de interdigitación (superior). Imagen de OCT tras 6 meses de seguimiento observándose la reconstitución casi completa de la zona elipsoide y la zona de interdigitación (inferior). Tomada de Romano et al., 2019.

Cabe destacar que en este caso también se le realizó una angiografía OCT, siendo éste el primer informe que incluye la descripción de imágenes multimodales en este tipo de maculopatía (Romano et al., 2019).

También en 2019, **Flores y Rueda** presentan un caso de reducción de la AV central asociada a fosfenos tras el primer uso de la droga. Se trataba de un hombre de 32 años que alcanzó una AV mejor corregida de 20/20 en AO.

En el examen fundoscópico se detectó la presencia de una leve lesión amarillenta a nivel de la fovea de forma bilateral.

Con estos hallazgos no era posible la realización de un diagnóstico consistente ya que no resultaban concluyentes debido a la levedad de los mismos. Pese a ello, el paciente

insistía en la presencia de síntomas visuales y, tras la realización de una OCT, se diagnosticó la maculopatía a consecuencia del consumo de poppers que había llevado acabo el día anterior. La OCT reveló la ruptura de la zona elipsoide centrada en la fóvea (Flores y Rueda, 2019).

Posteriormente, en 2020 **Zinov'eva et al.** reportan el caso de un hombre de 29 años que presentaba visión borrosa en AO y fotofobia. Comenzó a experimentarla tras la inhalación de poppers que contenían nitrito de isopropilo el cual había consumido periódicamente en el último año.

Alcanzaba una AV de 1 en AO y en la oftalmoscopia que se le realizó no se detectaron anomalías. En la prueba de OCT se observó una afectación en la integridad de la zona elipsoide de la retina a nivel de la fóvea (Zinov'eva et al., 2020).

Cabe destacar que actualmente no existe ningún tratamiento bien establecido para la maculopatía por el consumo de nitritos inhalados, si bien los pacientes experimentaron una mejor recuperación visual cuando cesaron el consumo de la sustancia (Krilis et al., 2013; Geoffrey et al., 2019; Flores y Rueda, 2019).

En estos 9 casos aislados descritos es de reseñar que todos se trataban de hombres con una media de edad de 36,1 años (rango de 26-53 años), de los cuales 3 habían realizado un único consumo.

Tabla 2. Resumen casos aislados descritos en la literatura. Elaboración propia a partir de los artículos publicados por los autores citados.

Autor/ Año	País	Sexo	Edad	Patrón de uso	AV mejor corregida	Fondo de ojo	OCT	Seguimiento
Davies et al. 2012	Reino Unido	Hombre	53 años	Consumo diario	6/18 AO Mejora a 6/9 con estenopeico	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
Bruninx y Lepiece 2013	Bélgica	Hombre	45 años	Una vez (12 horas antes)	7/10 OD 8/10 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Un mes Resolución espontánea AV 10/10 AO
Krilis et al. 2013	Australia	Hombre	38 años	Quincenalmente durante 3 meses	6/12 OD 6/9 OI	No se observaron alteraciones	No se observaron alteraciones	Se le ofreció pero no aceptó
García-Bella et al. 2016	España	Hombre	40 años	Consumo regular	6/9 AO Mejora a 9/9 con estenopeico	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Dos meses Signos y síntomas similares Mejora con la abstinencia
Docherty et al. 2018	Canadá	Hombre	27 años	Consumo regular	20/30 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Un mes Mejora OCT
Geoffrey et al. 2019	Canadá	Hombre	35 años	Una vez (12 horas antes)	6/7,5 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Dos meses No especifica
Romano et al. 2019	Italia	Hombre	26 años	Consumo regular	20/25 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	6 meses AV 20/20 AO Mejora OCT
Flores y Rueda 2019	Perú	Hombre	32 años	Una vez (Un día antes)	20/20 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
Zinov'eva et al. 2020	Rusia	Hombre	29 años	Consumo regular	1 AO	No se observaron alteraciones	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-

4.2.1. Estudios retrospectivos de series de casos

En este apartado se describen 8 series de casos observacionales retrospectivos en los que se estudiaron un total de 81 pacientes que sufrieron signos y síntomas visuales a consecuencia del consumo de nitritos inhalados.

En el 2010 **Vignal-Clermont et al.** describieron 4 pacientes que referían una pérdida de AV prolongada. La primera paciente se trataba de una mujer de 27 años que presentaba una historia de 11 días de reducción de la visión bilateral tras la inhalación de poppers de nitrito de isopropilo (nombre comercial Jungle Juice) la noche previa a la aparición de los síntomas. Aunque era consumidora ocasional de otras marcas de poppers, no había experimentado síntomas visuales previos.

Su AV fue de 20/50 en el OD y 20/40 en el OI. En la exploración del fondo de ojo se observó una lesión amarilla en ambas foveas y en la realización de la OCT se determinó la interrupción de la zona elipsoide centrada en la fovea de AO. Se le realizó un seguimiento obteniéndose que al mes no se había producido ningún cambio en su exploración.

Se pudieron examinar otros 3 pacientes que experimentaron pérdida visual con fosfenos tras la inhalación de nitrito de isopropilo. Tras varias semanas, 2 de estos pacientes mostraron la resolución de sus síntomas.

Cabe destacar que todos los pacientes descritos en esta serie de casos coincidían en el consumo de nitritos de isopropilo (Vignal-Clermont et al., 2010).

Un año más tarde, en el 2011, **Audo et al.** publicaron una serie de casos observacionales retrospectivos en los que describían a 6 pacientes, todos ellos hombre y VIH positivo, analizados entre diciembre de 2007 y julio de 2010 que habían experimentado pérdida de visión bilateral tras el consumo crónico de poppers (Tabla 3).

Todos ellos presentaban en la exploración del fondo de ojo una mancha foveal central amarilla bilateral y en la realización de la OCT se observaba la interrupción bilateral de la zona elipsoide.

El primer caso correspondía a un consumidor habitual de poppers y cannabis durante los últimos 10 años con cambio reciente de las marcas de poppers a las que contienen

nitrito de isopropilo. Su AV fue de 20/30 en AO. Se recomendó al paciente la interrupción en el consumo pero éste la desestimó. En la exploración 3 meses después no se observaron cambios.

El segundo de los pacientes se trataba de un consumidor habitual de diferentes marcas de poppers durante más de 20 años con reciente cambio a las que contenían nitrito de isopropilo. También era consumidor de cocaína. Su AV fue de 20/40 en el OD y 20/50 en el OI. En este caso se acordó cesar el consumo obteniéndose una mejora de la AV a 20/32 en el OD y 20/40 en el OI tras el seguimiento durante varios meses.

El tercer caso descrito era usuario semanal de poppers que presentó una AV inicial de 20/25 en el OD y 20/40 en el OI que mejoró hasta 20/20 en AO un mes después. Sin embargo, no se produjo una mejoría en sus imágenes de OCT.

Se examinaron otros 3 pacientes consumidores habituales de nitritos inhalados que experimentaron una pérdida progresiva e indolora de la visión en AO y que, tras acordar la interrupción en su consumo, presentaron una mejora en la AV de AO obteniéndose también la normalización de la OCT en el caso 6 (Fig. 10) (Audo et al., 2011).

Tabla 3. Resumen de la serie de casos (C) observacionales retrospectivos reportados por Audo et al. en 2011. Elaboración propia a partir de Audo et al., 2011.

C	Sexo	Edad	Consumo	AV	Fondo de ojo	OCT	Seguimiento
1	H	42	Habitual	20/30 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Sin interrupción 3 meses después sin cambios
2	H	56	Habitual	20/40 OD 20/50 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	Mejora en la AV a 20/32 OD y 20/40 OI
3	H	39	Habitual	20/25 OD 20/40 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	1 mes después Mejora AV 20/20 AO Sin cambios OCT
4	H	53	Habitual	20/32 OD 20/50 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	3 meses después AV 20/32 AO
5	H	35	Habitual	20/50 OD 20/40 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
6	H	45	Habitual	20/30 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	4 meses después AV 20/20 AO Normalización OCT

H: Hombre; Edad: en años.

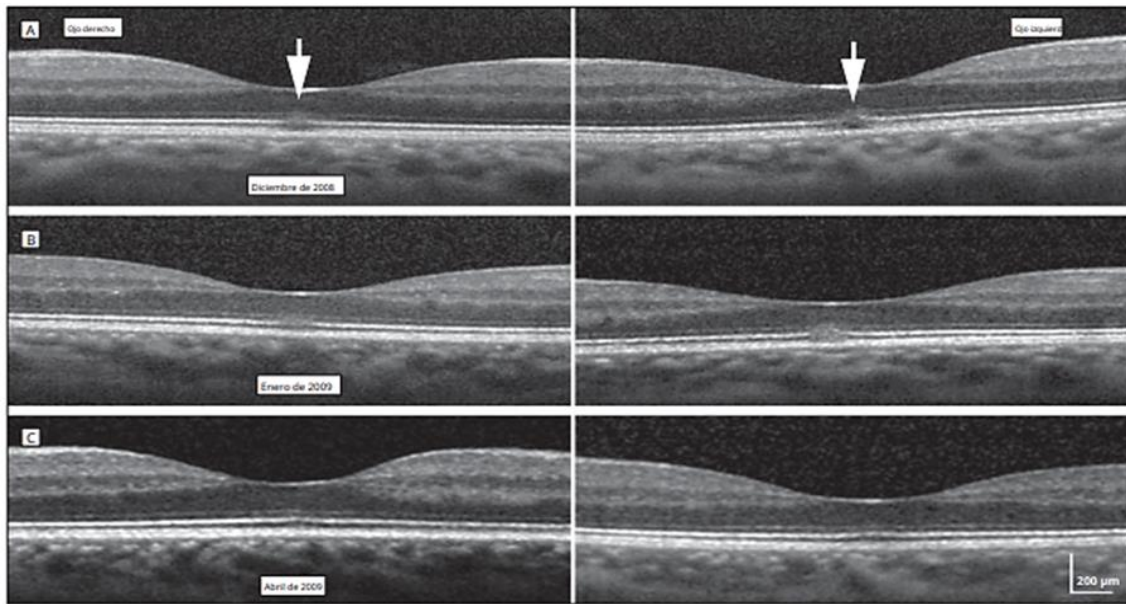


Figura 10. Presentación inicial de la OCT en la que se observa la rotura de la zona elipsoide de AO (A). Al mes se observa la restitución casi completa de la zona elipsoide en el OD, sin embargo, se sigue observando la lesión en el OI (B). Tras cuatro meses de seguimiento se observa la resolución completa de la lesión (C). Tomada de Audo et al., 2011.

Posteriormente en junio de 2012, **Davies et al.** describieron 7 pacientes (5 hombres y 2 mujeres) que acudieron a 4 centros oftalmológicos al norte de Reino Unido con alteraciones visuales como consecuencia del consumo de nitritos inhalados (Tabla 4).

En la exploración del fondo de ojo se detectaron lesiones amarillas bilaterales simétricas a nivel de la fóvea y en el estudio de OCT se observó la interrupción de la zona elipsoide.

Dos de estos pacientes (casos 1 y 2) se trataban de consumidores crónicos de nitritos inhalados durante 20 y 14 años respectivamente. Éstos presentaban una AV inicial más baja que los cinco pacientes restantes (casos 3-7) que eran consumidores por primera vez. Cabe destacar que la afectación visual fue menor entre los pacientes que consumían poppers por primera vez y también experimentaron una mayor mejora en el seguimiento tras la interrupción en el consumo.

Es de resaltar en este estudio el caso 4. En él se le realiza al paciente la OCT dentro de las primeras 24 horas tras el consumo de poppers y desarrollo de los síntomas. En esta primera exploración el paciente no presenta anomalías en el estudio de OCT. La exploración se repitió a los 3 meses observándose ya la interrupción de la zona elipsoide. Esto demuestra que la pérdida de AV y los síntomas visuales pueden ser anteriores al hallazgo de anomalías en la OCT (Davies et al., 2012b).

Tabla 4. Resumen de la serie de casos (C) observacionales retrospectivos reportados por Davies et al. en 2012. Adaptada de Davies et al., 2012.

C	Sexo	Edad	Consumo	AV	Fondo de ojo	OCT
1	H	53	Regular	6/18 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
2	H	32	Regular	6/18 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
3	H	36	Una vez	6/18 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
4	M	37	Una vez	6/9 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
5	H	44	Una vez	6/6 AO	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
6	M	42	Una vez	6/6 AO	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide
7	H	33	Una vez	6/6 AO	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide

H: Hombre; Edad: en años.

En el 2014 **Pahlitzsch et al.** reportan 7 casos de pacientes que presentaron maculopatía tras el consumo de nitritos inhalados (Tabla 5). Estos pacientes acudieron al servicio de oftalmología del hospital Charité - Universitätsmedizin de Berlín entre julio de 2012 y agosto de 2013. Todos ellos eran hombres con una media de edad de 37,6 años, siendo 5 de ellos VIH positivo.

Los 7 pacientes presentaban cambios patognomónicos en las capas de la retina utilizando la prueba de OCT.

A 3 de estos pacientes se les realizó un seguimiento. Uno de ellos había llevado a cabo un único consumo y su AV se mantuvo intacta tanto en la presentación inicial como 12 semanas después. Otro paciente mejoró de 20/30 a 20/25 en AO tras 30 semanas de seguimiento. El último de los pacientes fue seguido durante 25 semanas obteniéndose la restitución completa de la AV. En este caso, aparte de la interrupción en el consumo de poppers, el paciente recibió luteína oral en dosis de 10 mg/día.

Cabe destacar que, pese a que el paciente tenía un historial de abuso de 12 años, se consiguió la restitución completa de la AV lo cual se suponía que solo era posible tras un consumo a corto plazo. Para ello se cesó el consumo de la sustancia y se llevó a cabo la ingesta oral de luteína cuyo efecto positivo debe evaluarse en estudios de terapia (Pahlitzsch et al., 2014).

Tabla 5. Resumen de la serie de casos (C) observacionales retrospectivos reportados por Pahlitzsch et al. en 2014. Adaptada de Pahlitzsch et al., 2014.

C	Sexo	Edad	Consumo	AV	Fondo de ojo	OCT	Seguimiento
1	H	28	7 años	20/25 AO	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
2	H	33	2 años	20/70 OD 20/40 OI	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
3	H	34	1 día	20/20 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	12 semanas 20/20 AO
4	H	35	11 años	20/50 AO	Lesión foveal viteliforme OI	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
5	H	43	12 años	20/50 OD 20/30 OI	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	25 semanas 20/20 AO
6	H	45	25 años	20/25 OD 20/30 OI	Normal	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	-
7	H	45	11,6 años	20/30 AO	Lesión foveal viteliforme bilateral	Interrupción bilateral de la zona elipsoide	30 semanas 20/25 AO

H: Hombre; Edad: en años.

En 2017 **Hui et al.** presentan una serie de casos de maculopatía debida al consumo de poppers. Se trataban de 4 pacientes varones con una media de edad de 37 años (rango 25-48 años) que experimentaron escotomas centrales, fosfenos y fotofobia.

En el primero de los casos la AV mejor corregida fue de 6/9 en el OD y 6/18 en el OI, mejorando con el uso de agujero estenopeico hasta 6/9 en AO. Tras la exploración del fondo de ojo se detectó la presencia de puntos foveales amarillos bilaterales y en la prueba OCT se observó la irregularidad en la zona elipsoide centrada en la fóvea. Se aconsejó al paciente el cese en el consumo y, tras un mes de seguimiento, se observó la restauración casi completa de la zona elipsoide en la prueba OCT y la mejora de la visión hasta 6/6 en el OD y 6/7,5 en el OI. A los 3 años la AV mejoró hasta 6/4,8 en AO, y tanto la exploración del fondo de ojo como la prueba OCT fueron normales siendo el paciente asintomático.

Este caso presenta el seguimiento más largo que se conoce en un paciente con maculopatía por poppers ya que normalmente no supera unos meses. El seguimiento a largo plazo suele ser dificultoso ya que los pacientes a veces no cumplen con el propósito y suelen renunciar a analizar su evolución cuando sus síntomas se resuelven.

El segundo caso de esta serie negó inicialmente el consumo de nitritos inhalados pero finalmente, tras un cuestionario más exhaustivo, acabó reconociendo el uso crónico de poppers. La AV mejor corregida que presentó fue de 6/12 en AO, empeorando a 6/15 el OD tres meses después. Tras ese tiempo no experimentó ninguna mejoría en sus signos y síntomas y se perdió el seguimiento.

Cabe destacar la importancia de un cuestionario exhaustivo ya que el diagnóstico puede complicarse si el paciente niega el uso de poppers, lo cual no suele ser infrecuente.

Los otros dos casos presentaron una AV mejor corregida de 6/6 en AO. Uno de ellos se perdió en el seguimiento y el otro no mostró mejoría a las 2 semanas, si bien informó a los 3 meses de la resolución de sus síntomas (Hui et al., 2017).

También en 2017, **Rewbury et. al** publican una serie de casos de 12 pacientes varones que acudieron al hospital de Sussex Eye entre 2013 y 2016 (Tabla 6). La media de edad fue de 48 años y 4 de estos pacientes eran VIH positivo.

Dos de los casos eran consumidores por primera vez y el resto eran usuarios ocasionales o habituales. En la exploración del fondo de ojo se detectó la presencia de manchas amarillas foveales y en la prueba OCT se determinó la ruptura de la zona elipsoide.

Tabla 6. Resumen del seguimiento de la serie de casos (C) observacionales retrospectivos reportados por Rewbury et al. en 2017. No se incluyen los casos 11 y 12 ya que no se llevó a cabo un seguimiento de los mismos. Adaptada de Rewbury et al., 2017.

C	Edad	Duración del seguimiento	Uso	Seguimiento
1	46 años	31 meses	Detenido	Asintomático tras 4 meses, mejora AV y OCT resuelta
2	56 años	16 meses	Rara vez	Mejora AV, síntomas y OCT
3	45 años	14 meses	Detenido	Asintomático tras 7 semanas y mejora OCT
4	37 años	12 meses	Mensual	Asintomático, mejora AV y OCT resuelta
5	59 años	11 meses	Detenido	Asintomático y mejora AV y OCT
6	31 años	6 meses	-	Mejora AV y OCT resuelta
7	42 años	4 meses	Ocasional	Mejora AV, síntomas y OCT
8	50 años	3 meses	Detenido	Asintomático, mejora AV y OCT resuelta
9	44 años	2 meses	Detenido	Mejora OCT
10	57 años	1 mes	Detenido	Asintomático, mejora AV y OCT

Cabe destacar el caso 8 que tenía un historial de consumo de 30 años y que, tras la interrupción en el consumo, presentó una restitución completa de sus signos y síntomas a los 3 meses (Rewbury et al., 2017). Este hecho va en concordancia con la restitución completa descrita por **Pahlitzsch et al.** en 2014 y ya mencionada anteriormente.

En 2017 **Van Bol et al.** llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre una serie de pacientes diagnosticados de maculopatía debida al consumo de poppers en un hospital de Londres entre agosto de 2011 y agosto de 2016. Se estudiaron 39 pacientes con una media de edad de 39 años de los cuales solo 2 eran mujeres. A partir del análisis de la prueba de OCT se observaron tres fenotipos clínicos distintos de maculopatía.

En primer lugar, siendo la afectación más común, se determinó la ruptura de la zona elipsoide a nivel de la fovea. Este patrón de OCT se observó en 22 pacientes y se asoció con un consumo tanto único como ocasional. En la exploración del fondo de ojo 18 de estos pacientes presentaron lesiones foveales amarillas, mientras que los 4 casos restantes no mostraron anomalías. Tras el cese en el consumo, 8 de los pacientes refirieron una resolución completa de sus síntomas y 7 informaron de una mejoría pero mostrando solo una resolución parcial de los cambios maculares en la OCT.

Por otro lado, 13 de los pacientes presentaron una lesión de tipo viteliforme, de los cuales al menos 9 llevaron a cabo un consumo crónico con períodos de exposición que oscilan entre 2 y 15 años. En la exploración del fondo de ojo 11 de los pacientes presentaron manchas amarillas foveales bilaterales. Aunque se recomendó el cese en el consumo, 3 de los pacientes no cumplieron y es de destacar que entre los individuos que lograron detener su consumo ninguno de ellos demostró una resolución completa de sus síntomas.

Por último, 4 de los pacientes presentaron microagujero. Cabe destacar que las dos pacientes de sexo femenino presentaron este tipo de lesión. Dos pacientes informaron de la aparición de los síntomas tras un único consumo mientras que los otros dos no dieron detalles sobre su consumo. En el examen del fondo del ojo sólo un paciente presentó manchas amarillas viteliformes siendo el aspecto normal en los otros 3 pacientes. La duración del seguimiento fue corta y sólo un paciente mostró una resolución parcial de sus síntomas.

Este estudio muestra que las lesiones de tipo viteliforme y los microagujeros también forman parte del espectro de toxicidad foveal relacionado con los poppers y, además, destaca el hecho de que las lesiones de tipo viteliforme tienden a ocurrir entre usuarios crónicos (Van Bol et al., 2017).

En el 2019, **Burgos-Blasco et al.** reportaron 2 casos que se dieron en España de 2 pacientes varones que presentaron visión borrosa y fopsias tras un consumo único y un consumo mensual respectivamente. Pese a que el primer paciente aseguró haber cesado su consumo, a los 5 meses no presentó una mejoría. Con respecto al segundo caso, a los 3 meses la OCT mostró la restitución de la arquitectura foveal pero manteniendo la misma AV que en el diagnóstico inicial (Burgos-Blasco et al., 2019).

4.3. Mecanismo fisiopatológico de la maculopatía por poppers

En la retina, a dosis fisiológicas, el NO está involucrado en la fototransducción gracias a la producción de cGMP, intermediario esencial en la cascada de transducción visual, por parte de la guanilato ciclasa (Fig. 11). Igualmente el NO actúa como un relajante endotelial vascular rápido, participa en el control del flujo sanguíneo retiniano y media las respuestas vasodilatadoras de sustancias como la acetilcolina, la bradiquinina, la histamina, la sustancia P o la insulina (Cantó et al., 2019).

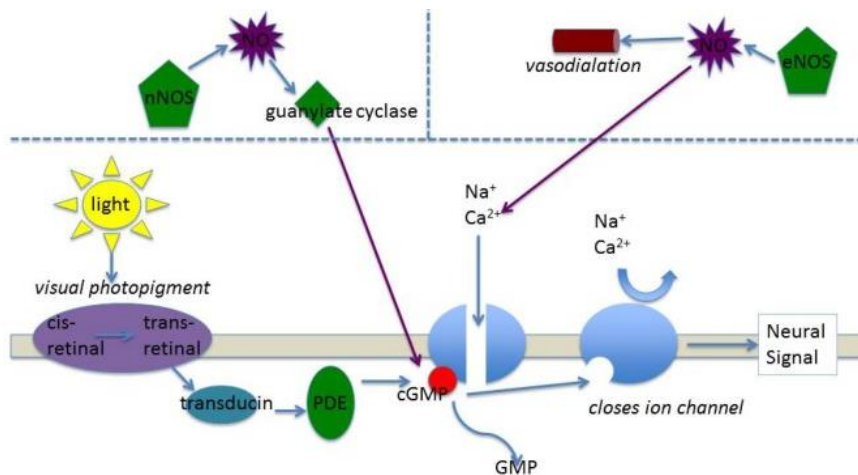


Figura 11. Mecanismo por el cual se lleva a cabo la fototransducción. El NO producido por la NOS activa la guanilato ciclasa que origina GMPc. En presencia de luz, los niveles de GMPc disminuyen como consecuencia de la activación de la PDE ocasionando el cierre de los canales de Na⁺ y posteriormente de los canales de Ca²⁺ originándose un impulso nervioso. Tomada de Stringham y Stringham, 2015.

Pese a ello, se ha demostrado que el NO se relaciona con estados patológicos oculares tales como retinopatía diabética, DMAE y retinosis pigmentaria. Este hecho radica en que, aunque el NO en sí mismo es un radical, su reactividad es baja en comparación con los productos oxidativos potencialmente dañinos que genera.

La reacción de NO con O_2 y O_2^- da lugar a N_2O_3 y $ONOO^-$ respectivamente, los cuales se ha demostrado que ejercen efectos neurotóxicos. Por ende, se puede concluir que la producción desmedida de NO conduce a un estrés oxidativo excesivo (Stringham y Stringham, 2015).

Hasta la fecha, el mecanismo fisiopatológico exacto de la maculopatía por poppers sigue siendo desconocido, si bien se han propuesto diversas teorías que se recogen en esta revisión.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que los poppers son una fuente volátil de NO (Krilis et al., 2013). Se conoce que los nitritos volátiles experimentan un aclaramiento sistémico rápido, sin embargo, pueden conducir a un aumento en la expresión de NOS y como consecuencia se prolonga la producción de NO (Davies et al., 2012a). Esta sobrerregulación que conlleva la producción en exceso de NO causa toxicidad macular, especialmente en los fotorreceptores (Flores y Rueda, 2019), los cuales se encuentran entre las neuronas retinianas más sensibles a sus efectos tóxicos (Rewbury et al., 2017).

También es conocido que el NO reduce el umbral de toxicidad por luz (Audo et al., 2011). Se produce un aumento en la fotosensibilidad de los fotorreceptores originándose lesiones similares a aquellas ocasionadas por una lesión fótica (Geoffrey et al., 2019). Sin embargo, existen casos en los que el paciente aseguró no haber estado expuesto a ninguna luz (Bruninx y Lepiece, 2013).

Otra teoría apunta a la activación de la guanilato ciclasa, una enzima clave en la fototransducción como se exponía anteriormente. Con su activación se espera que disminuya la sensibilidad a la luz y se ha demostrado experimentalmente, en las retinas de rata sin foveas, que el NO potencia la respuesta de los conos a la luz y disminuye la de los bastones (Rewbury et al., 2017). Este hecho va en concordancia con las fotopsias que experimentaban la mayoría de los pacientes, ya que éstas sugieren la activación permanente de los conos foveales en lugar de su inhibición (Bruninx y Lepiece, 2013).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que el NO es un potente vasodilatador, por lo que un cambio agudo en la presión de perfusión ocular puede derivar en una lesión retiniana (Docherty et al., 2018). Sin embargo, cabe destacar que los fotorreceptores son relativamente resistentes a los cambios circulatorios a corto plazo (Vignal-Clermont et al., 2010).

Otro posible mecanismo de toxicidad descrito es la interacción del NO con el pigmento macular zeaxantina, el cual se encuentra en el centro de la macúla lútea y protege a la fovea frente a daños leves. En base a ello, sería de interés la medida de la concentración de pigmento macular en los pacientes para comprender la fisiopatología de la afección (Audo et al., 2011).

Cabe destacar que a partir del año 2007 se produjo un aumento en el número de casos reportados de maculopatía por poppers. Es precisamente en ese año cuando, debido a una modificación legislativa, se cambia el nitrito de isobutilo por nitrito de isopropilo como compuesto más utilizado en los viales. Este cambio se fundamenta en que el nitrito de isobutilo fue clasificado como carcinógeno de clase II (Davies et al., 2012b).

Existen estudios como el llevado a cabo por **Rewbury et al.** que sugieren que ciertas marcas de poppers podrían ser más tóxicas para la retina que otras. El análisis químico de las mismas pone de manifiesto que el nitrito de isopropilo podría ser el responsable de la maculopatía por poppers (Rewbury et al., 2017).

Sin embargo, existe controversia en este aspecto ya que otros autores como **Pahlitzsch et al.** señalan que es difícil distinguir si un grupo específico de nitritos desencadena la maculopatía o si es a nivel de dosis, es decir, cuánto mayor es el consumo mayor sería la respuesta (Pahlitzsch et al., 2014). Igualmente, cabe reseñar que se desconoce el motivo por el cual el nitrito de isopropilo causaría una mayor toxicidad en la retina que otros tipos de nitritos inhalados (Davies et al., 2012b; Rewbury et al., 2017).

Otro aspecto a tener en cuenta sería la susceptibilidad individual (Pahlitzsch et al., 2014). También otra posible explicación a este aumento en el reporte de casos sería el desarrollo de técnicas como la OCT de alta resolución que explicaría el incremento en la detección de la maculopatía (Rewbury et al., 2017).

5. CONCLUSIONES

En base a los resultados expuestos en la presente revisión bibliográfica se concluye que:

- Es fundamental llevar a cabo una anamnesis exhaustiva sobre el consumo de nitritos inhalados ya que es frecuente que los usuarios nieguen su uso, al igual que resulta primordial para un diagnóstico diferencial frente a otras patologías.
- Los signos característicos de la enfermedad son la interrupción de la zona elipsoide en la prueba OCT y la presencia de manchas foveales amarillas bilaterales en la exploración del fondo de ojo.
- Podría existir una relación entre el grado de exposición a los nitritos inhalados y la gravedad de la maculopatía, así como una menor posibilidad de mejora y recuperación del paciente.
- Actualmente, aparte de la abstinencia del consumo, no existe ningún tratamiento específico para la patología. Cabe destacar que se han llevado a cabo estudios de suplementación con luteína que han dado buenos resultados, incluso en usuarios crónicos, pero sería conveniente seguir investigando en esta línea.
- En los últimos años se ha producido un aumento en el número de casos reportados lo cual puede deberse a:
 - Mayor desarrollo de técnicas como la OCT.
 - Cambio de nitrito de isobutilo a nitrito de isopropilo. Cabe destacar que pacientes consumidores no habían presentado síntomas hasta que no cambiaron de marca a aquellas que contenían nitrito de isopropilo.
- El 93,5% de los pacientes descritos eran hombres (86 hombres de 92 pacientes totales), lo cual va en concordancia con la prevalencia en el consumo ya que la población hombre homosexual es con diferencia la principal consumidora.
- Sería idóneo llevar a cabo seguimientos a largo plazo ya que normalmente los pacientes que acceden a ello sólo son evaluados durante un corto período de tiempo y suelen abandonar el estudio cuando se resuelven sus síntomas.
- El mecanismo fisiopatológico de la maculopatía por poppers es desconocido. Existen diversas hipótesis entre las que destacan la producción en exceso de NO, la activación de la guanilato ciclasa, un cambio agudo en la presión de perfusión ocular y la interacción del NO con la zeaxantina, entre otras.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Audo I, El Sanharawi M, Vignal-Clermont C, Villa A, Morin A, Conrath J, et al. Foveal damage in habitual poppers users. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(6): 703–8.
- Brouette T, Anton R. Clinical review of inhalants. *American J Addictions*. 2001; 10: 79–94.
- Bruninx R, Lepiece G. Didactic image poppers maculopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2013; (322): 133-5.
- Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*. 1867; 2: 97–8.
- Burgos-Blasco B, Valor-Suarez C, Moreno-Morillo FJ, Jimenez-Santos M. Poppers maculopathy: Report of two cases in Spain. *J Fr Ophtalmol*. 2019; 42(10): 465-7.
- Cantó A, Olivar T, Romero FJ, Miranda M. Nitrosative stress in retinal pathologies: Review. *Antioxidants*. 2019; 8(11): 1–12.
- Chen KC, Jung JJ, Aizman A. High definition spectral domain optical coherence tomography findings in three patients with solar retinopathy and review of the literature. *Open Ophthalmol J* 2012; 6: 29–35.
- Clínica Rahhal. Cómo es un examen de fondo de ojo. 2015. [en línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.rahhal.com/blog/como-es-un-examen-de-fondo-de-ojo/>
- Davies AJ, Borschmann R, Kelly SP, Ramsey J, Ferris J, Winstock AR. The prevalence of visual symptoms in poppers users: a global survey. *BMJ Open Ophth*. 2016; 1(1): 1–6.
- Davies AJ, Kelly SP, Bhatt PR. “Poppers maculopathy” - An emerging ophthalmic reaction to recreational substance abuse. *Eye*. 2012; 26(6): 888. (b)
- Davies AJ, Kelly SP, Naylor SG, Bhatt PR, Mathews JP, Sahni J, et al. Adverse ophthalmic reaction in poppers users: Case series of poppers maculopathy. *Eye*. 2012; 26(11): 1479–86. (a)
- Davies AJ, Kelly SP, Naylor SG, Bhatt PR, Mathews JP, Sahni J, et al. Response to Fajgenbaum. *Eye*. 2013; 27(12): 1421.
- Docherty G, Eslami M, O’Donnell H. “Poppers Maculopathy”: a case report and literature review. *Can J Ophthalmol*. 2018; 53(4): 154–6.
- Fajgenbaum MAP. Is the mechanism of “poppers maculopathy” photic injury? *Eye*. 2013; 27(12): 1420–1.
- Fledelius HC. Irreversible blindness after amyl nitrite inhalation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999; 77(6): 719–21.
- Flores RC, Rueda JR. Poppers' maculopathy. *Pan Am J Ophthalmol* 2019; 1: 8.
- French R, Power R. A qualitative study of the social contextual use of alkyl nitrites (Poppers) among targeted groups. *J Drug Issues*. 1998; 28(1): 57–76.
- French R, Power R. Self-reported effects of alkyl nitrite use: A qualitative study Amongst targeted groups. *Addiction Research*. 1997; 5(6): 519–48.

- García-Bella J, Donate J, Gallego-Pinazo R, Benítez del Castillo JM. «Maculopatía por poppers» en España. Una nueva enfermedad oftalmológica. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2016; 91(8): 397–9.
- Giorgetti R, Tagliabracci A, Schifano F, Zaami S, Marinelli E, Busardò FP. When “chems” meet sex: a rising phenomenon called “chemsex”. Curr Neuropharmacol. 2017; 15: 762–70.
- Gómez Maestra MJ. Exploración del fondo de ojo - SOCV - Sociedad Oftalmológica de la Comunidad Valenciana. 2014 [en línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.socv.org/exploracion-del-fondo-de-ojo/>
- Gutiérrez Amorós J. Técnicas de imagen: Tomografía de coherencia óptica (OCT). 2018. [en línea]. [Consultado en Marzo 2021]. Disponible en: <https://josegutierrezamoros.es/tecnicas-de-imagen-tomografia-de-coherencia-optica-oct/>
- Hagan I, Burney K. Radiology of recreational drug abuse. Radio Graphics. 2007; 27(4): 919-940.
- Haverkos HW, Dougherty J. Health hazards of nitrite inhalants. Am J Med 1988; 84: 479–82.
- Hui M, Chilov M, Gabrielle PH, Galvin J. Popper maculopathy: Long-term follow-up and case series. Retin Cases Brief Rep. 2017; 0: 1–5.
- Hunter L, Gordge L, Dargan PI, Wood DM. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: A review. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72(1): 18–26.
- Krilis M, Thompson J, Atik A, Lusthaus J, Jankelowitz S. ‘Popper’-induced vision loss. Drug Alcohol Rev. 2013; 32(3): 333–4.
- Law G, Ching G, Docherty G, Navajas E. Acquired Bilateral Central Vision Loss in a Young Adult Due to “Poppers Maculopathy.” Japanese J Ophthalmol Res. 2019; 1(1): 2–4.
- Lowry T. The inhalable nitrites may be the nearest thing to a true aphrodisiac. J Psychoactive Drugs. 1982; 14(2): 77-9.
- Muñoz T, Peña A, Corsi O. Metahemoglobinemia secundaria a inhalación de “poppers”: caso clínico y revisión de la literatura. ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas. 2020; 45(2): 33–7.
- Newell GR, Mansell PWA, Spitz MR, Reuben JM, Hersh EM. Volatile nitrites. Use and adverse effects related to the current epidemic of the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med. 1985; 78(5): 811–6.
- Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. Cardiol Rev. 2010; 18(4): 190–7.
- Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. Lancet. 2007; 369(9566): 1047–53.
- Ortiz Castro A, Meza Mercado DM, Martínez Martínez R. Poppers, una droga emergente. Resultados del Sistema de Reporte de Información en Drogas. Salud Ment. 2014; 37(3): 225.
- Pahlitzsch M, Mai C, Jousen AM, Bergholz R. Poppers Maculopathy: Complete Restitution of Macular Changes in OCT after Drug Abstinence. Semin Ophthalmol. 2016; 31(5): 479-84.
- Pece A, Patelli F, Milani P, Pierro L. Transient visual loss after amyl Isobutyl nitrite abuse. Semin Ophthalmol. 2004; 19(3–4): 105–6.

- Rewbury R, Hughes E, Purbrick R, Prior S, Baron M. Poppers: Legal highs with questionable contents? A case series of poppers maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(11): 1530–4.
- Romanelli F, Smith KM, Thornton AC, Pomeroy C. Poppers: Epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(1): 69-78.
- Romano F, Arrigo A, Sperti A, Bandello F, Battaglia Parodi M. Multimodal imaging of poppers maculopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2019; 1–3.
- Saxena S, Srivastav K, Cheung CM, Ng JYW, Lai TYY. Photoreceptor inner segment ellipsoid band integrity on spectral domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 2507–22.
- Schulze-Döbold C, Denoun M Ben, Dupas B, Paques M, Massin P. Retinal toxicity in users of “poppers.” *Ann Intern Med*. 2012; 156(9): 668–72.
- Sigell LT, Kapp FT, Fusaro GA, Nelson ED, Falck RS. Popping and snorting volatile nitrites: A current fad for getting high. *Am J Psychiatry*. 1978; 135(10): 1216–8.
- Stringham JM, Stringham NT. Nitric oxide and lutein: Function, performance, and protection of neural tissue. *Foods*. 2015; 4(4): 678–89.
- Tao LW, Wu Z, Guymer RH, Luu CD. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 422–430.
- Tsang SH, Sharma T. Optical Coherence Tomography. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1085: 11-13.
- Van Bol LB, Kurt RA, Keane PA, Pal B, Sivaprasad S. Clinical phenotypes of poppers maculopathy and their links to visual and anatomic recovery. *Ophthalmology*. 2017; 124(9): 1425-7.
- Vignal-Clermont C, Audo I, Sahel J-A, Paques M. Poppers-Associated Retinal Toxicity. *N Engl J Med*. 2010; 363(16): 1583–5.
- Zinov’eva AV, Ioyleva EE, Gavrilova NA. Poppers maculopathy as an effect of drug poisoning. A clinical case. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020; 13(3): 72–5.