



## REVISION BIBLIOGRÁFICA

# EFFECTOS ADVERSOS OCULARES DE FÁRMACOS SISTÉMICOS

Gabriel Rodríguez Vargas\*

### Resumen

*El 4.3% de las reacciones adversas a medicamentos de uso sistémico se presentan como trastornos oculares. Aunque el síndrome del ojo seco es el efecto adverso más común y probablemente el más benigno, los fármacos de uso sistémico pueden provocar trastornos oculares graves e irreversibles. Este artículo presenta una revisión de los fármacos más relevantes capaces de producir trastornos oculares.*

### Palabras clave

*Toxicidad ocular, Efecto adverso ocular, fármacos sistémicos*

### Abstract

*4.3% of all adverse reactions to drugs are ocular disorders. Although the dry-eye syndrome is the most comun and probably the most benign, systemic use drugs can produce serious and irreversible eye disorders. This article presents an overview of the most relevant drugs that can cause disorders in the eye.*

### Key words

*Ocular toxicity, Adverse reactions in the eye, systemic drugs.*

\* Médico, Profesor del Departamento de Anatomía Humana y del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Costa Rica. Correspondencia [rvgabo@gmail.com](mailto:rvgabo@gmail.com)

**Recibido para publicación:** 15 de enero de 2013. **Aceptado:** 04 de febrero de 2013

## Introducción

El Sistema de Reporte de Boletas Amarillas de Reacciones Adversas a Medicamentos de la UK Medicines and Healthcare Products Regulatory's Agency (MHRA) demostró que el 4,3% de las boletas realizadas entre el año 1964 y el 2004 se referían a trastornos oculares [1]. De hecho, cualquier fármaco en cualquiera de sus formas de presentación es capaz de causar un efecto adverso para el ojo, esto se favorece debido al alto flujo sanguíneo que posee siendo un órgano relativamente pequeño [2,3].

Afortunadamente, la mayor parte de los efectos adversos oculares (EAO) inducidos por los fármacos de uso sistémico son reversibles si se detectan a tiempo, siendo el más frecuente el síndrome del ojo seco [4, 5]. Sin embargo, si no se detectan a tiempo, los efectos tóxicos pueden progresar y causar al ojo daños irreversibles que en muchas ocasiones disminuyen la agudeza y/o la calidad visual [6,7].

Existen factores que aumentan la probabilidad de que aparezcan efectos adversos secundarios al uso de fármacos sistémicos, como lo son: el uso de un fármaco por periodos de tiempo prolongados, la naturaleza química del fármaco, la polifarmacia, la edad del paciente y la dosis utilizada [8]. No obstante, muchas de estas reacciones adversas pueden asociar un componente genético de fondo y no responder a lo anterior, como en los casos de pacientes con predisposición a elevación súbita de la presión intraocular secundaria al uso de esteroides tópicos, lo cual conlleva un riesgo aumentado de glaucoma de ángulo abierto. [9].

La determinación clara de causalidad de un proceso patológico a nivel ocular no es sencilla, ya que los procesos de envejecimiento normal, así como las enfermedades subyacentes que los pacientes posean pueden confundir al clínico cuando verdaderamente se encuentre ante la presencia de un efecto adverso a un fármaco. Por lo tanto, se requiere de alta sospecha clínica por parte del personal de salud, una detallada revisión a la historia terapéutica del paciente y conocimiento del potencial de los fármacos para provocar EAO [3].

## Antiarrítmicos

Hasta un 40% de los pacientes que utilizan Amiodarona refieren ver anillos o halos de colores (usualmente verde-azulados) al observar una luz directamente y el 70-100% de los pacientes desarrolla microdepósitos corneales bilaterales. Estos cambios empiezan a aparecer desde las dos semanas de tratamiento y se cree que se deben a la formación de complejos con los fosfolípidos celulares, que no pueden ser metabolizados por las fosfolipasas lisosomales, por lo que se depositan en las capas superficiales de la córnea [10, 11]. También, la Amiodarona se ha asociado con pérdida de pestañas y con opacidades subcapsulares anteriores del cristalino, pequeñas y amarillentas, que no producen cambios visuales [6]. Debido a que todos los efectos adversos anteriores no representan ninguna alteración visual para el paciente, la aparición de alguno de estos no es indicación para la suspensión del fármaco [5].

La única indicación oftalmológica para considerar la suspensión de Amiodarona es que existe una incidencia de 1,79% de neuropatía óptica en pacientes que la utilizan comparado con el 0,3% de la población general mayor de 50 años [12]. La causa de la neuropatía óptica es poco clara pero se sospecha que se debe a depósitos lipídicos producidos por el fármaco a nivel de los axones del nervio óptico que deterioran el flujo axoplásmico normal [11]. Por lo tanto, se recomienda una valoración oftalmológica de base del paciente (previo al inicio del fármaco), visitas de seguimiento y la suspensión del fármaco ante la sospecha de esta patología que usualmente se manifiesta como una pérdida de la visión bilateral lentamente progresiva [4].

Por otra parte, el uso de Digitálicos se asocia a EAO cuando se encuentra en rangos tóxicos en el 11% al 25% de los pacientes, que se manifiestan como alteraciones en la visión del espectro de color amarillo-azul y es reversible al disminuir los niveles de digitálicos a rangos normales[5].



## **Antiepilépticos**

Topiramato se ha asociado, al igual que otros medicamentos que contienen sulfas, a miopía transitoria de hasta 8,75 dioptrías, sin que exista un mecanismo claro; además, ha sido asociado a casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado, usualmente bilateral, que suelen ocurrir en las dos primeras semanas de tratamiento [13]. Se ha determinado que esto ocurre debido a presencia de edema en el cuerpo ciliar, lo cual desplaza el iris hacia anterior, bloqueando el flujo normal de humor acuoso. Es debido a esto que la realización de una iridotomía y el uso de mióticos (terapia de elección en el manejo de glaucoma agudo de ángulo cerrado) no suele ser beneficioso en el manejo de estos casos [5]. En su lugar, deben utilizarse ciclopéjicos para retraer el proceso ciliar y mover el diafragma iris-cristalino hacia posterior, lo cual liberará el bloqueo al flujo, así como supresores de la formación de humor acuoso y discontinuar el uso de Topiramato tan pronto sea posible [14].

Más de un tercio de los pacientes que toman Vigabatrina desarrollan una disminución concéntrica del campo visual que es bilateral, simétrica, irreversible y usualmente asintomática hasta etapas tardías del uso del fármaco [15]. La Vigabatrina es un inhibidor irreversible de la enzima GABA-aminotransferasa [16]. Por lo tanto, la Vigabatrina inhibe el metabolismo del GABA, que es un importante neurotransmisor inhibitorio en las células bipolares y algunas células amacrinas, a nivel de la retina, y se ha comprobado que la Vigabatrina es capaz de cruzar la barrera hemato-retineana y alcanzar estas células [17, 4]. No está clara, sin embargo, la razón por la que un exceso de GABA produce una constricción en el campo visual, pero aún así, los pacientes que utilizan este fármaco deben de tener controles de su campo visual con regularidad y valorar el riesgo/beneficio individualizado de la continuación del tratamiento si el paciente presenta este EAO [18].

## **Antimaláricos**

La Cloroquina y la Hidroxicloroquina, aparte de su uso para la malaria, son actualmente utilizados para el tratamiento de artritis reumatoide, lupus

eritematoso sistémico y otras enfermedades inflamatorias y dermatológicas. La toxicidad ocular, que es dosis dependiente, provoca en los pacientes escotomas paracentrales bilaterales que se manifiestan en el fondo de ojo como “maculopatía en ojo de buey” y es poco probable la recuperación completa luego de suspender el fármaco [19].

Los factores de riesgo para toxicidad son: dosis > 3.5mg/kg del peso ideal del paciente, personas obesas o extremadamente delgadas, adultos mayores, hepatópatas o con insuficiencia renal crónica y usar Cloroquina en lugar de Hidroxicloroquina, ya que la segunda no cruza la barrera hemato-retiniana [5]. La Asociación Americana de Oftalmología recomienda que los pacientes se sometan a revisiones periódicas para la detección temprana de la toxicidad de acuerdo a los factores de riesgo que presenten y a cuánto tiempo lleven tomando el fármaco [20].

## **Corticoesteroides**

Los pacientes pueden ser divididos en 3 grupos de acuerdo a la elevación de la presión intraocular (PIO) que presenten con el uso de corticoesteroides; un 5% de la población es altamente respondedora y presenta una PIO al exponerse a corticoesteroides, un tercio de la población es moderadamente respondedora y casi dos tercios de la población no responden al uso de corticoesteroides. La elevación de la PIO predispone a la aparición de glaucoma de ángulo abierto secundario a esteroides y es más probable que ocurra con períodos de exposición prolongados a corticoesteroides de alta potencia y en pacientes altamente respondedores o con historia familiar de glaucoma. Todas las formas de administración de esteroides pueden elevar la PIO, sin embargo el riesgo es mayor con el uso de colirios oculares. Inclusive pacientes altamente respondedores elevan la PIO un 40% menos con el esteroide de uso sistémico al compararlo con el de uso tópico [21]. Otro efecto adverso frecuente es la aparición de cataratas subcapsulares posteriores que suelen ser bilaterales e irreversibles pero que raramente causan alteraciones a la visión [1].

## **Etambutol e isoniacida**

Ambos fármacos siguen siendo terapias altamente validadas contra el *Mycobacterium tuberculosis* y poseen acciones sinérgicas al utilizarse en conjunto. El Etambutol provoca neuritis óptica bilateral en el 50% de los pacientes que toman dosis de 60-100mg/kg/día, en 5-6% a 25mg/kg/día y <1% con dosis  $\leq$ 15mg/kg/día. La misma suele ocurrir luego de 2-8 meses de tratamiento y se manifiesta con disminución de la agudeza visual, escotomas centrales y/o cambios en la visión a color; es importante mencionar al paciente que estos cambios pueden ser irreversibles.

El mecanismo fisiopatológico no es claro, pero se sabe que el Etambutol es un quelante del cobre en las células ganglionares de la retina, pudiendo disminuir la concentración de cobre a nivel mitocondrial, lo cual provocaría un desacople en la cadena respiratoria que disminuye la cantidad de energía disponible para el transporte axonal [22]. La Isoniacida por otra parte, también se ha asociado a neuritis óptica, pero es complejo diferenciarla con la que produce el Etambutol; no obstante, es menos frecuente, menos severa y usualmente reversible [6].

## **Fármacos del sistema nervioso autónomo**

Todos los fármacos que posean propiedades anticolinérgicas (antidepresivos tricíclicos, el bromuro de ipatropio inhalado, antipsicóticos tipo fenotiazidas y antiespasmódicos, por ejemplo) son capaces de dilatar la pupila y precipitar un glaucoma agudo de ángulo cerrado en los pacientes que poseen predisposición a esta patología por poseer un ángulo de la cámara anterior estrecho [1-2, 23].

Los bloqueadores adrenérgicos  $\alpha$ 1-selectivos utilizados para mejorar el flujo urinario al relajar el cuello vesical y el músculo liso prostático, como la Tamsulosina, Terazosina y Doxasocina, se han asociado con el Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio (SIFI), que se caracteriza por una constricción pupilar progresiva en un iris flácido que tiene una tendencia a prolapsar por las incisiones hechas durante la cirugía, lo cual

favorece la aparición de complicaciones como la ruptura de la cápsula posterior del cristalino con pérdida de vítreo hasta en un 14,8% de las cirugías. El SIFI tiende a mejorar descontinuoando el fármaco previo a una cirugía ocular, pero no desaparece totalmente; la hipótesis propuesta es que el bloqueo prolongado del receptor  $\alpha$ -adrenérgico en el músculo dilatador del iris produce la atrofia del mismo [5].

Todos los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos que se utilizan de manera sistémica son capaces de disminuir la PIO y de causar un síndrome de ojo seco al disminuir la secreción de la capa acuosa lagrimal [3].

## **Inhibidores selectivos de la cox-2**

Los inhibidores selectivos de la COX-2 incluyen Rofecoxib, Celecoxib, Valdecoxib, Lumaricoxib, Nimesulida y Etodolaco. Existe una asociación entre el uso de estos fármacos y la aparición de visión borrosa y conjuntivitis. Cuatro de estos seis fármacos pertenecen al grupo de las sulfonamidas, el cual es conocido por causar visión borrosa debido a una miopía transitoria, probablemente secundaria a edema del cristalino y del cuerpo ciliar, que lleva a un espasmo en la acomodación y desplazamiento anterior del diafragma iris-cristalino. La conjuntivitis se puede explicar debido a que es posible que estos fármacos sean secretados en las lágrimas y produzcan una inflamación transitoria. La descontinuación del fármaco lleva a la resolución de los síntomas en todos los casos sin secuelas en menos de 72 horas [4, 24].

## **Inhibidores de la fosfodiesterasa 5**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 como Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil, utilizados para la disfunción eréctil poseen capacidad de inhibir además la fosfodiesterasa-6 que se encuentra en los conos y bastones, y es un auxiliar de la transducción de las señales. El EAO más común descrito es un tinte azulado en la visión o el nublamiento de la visión con sensibilidad a la luz. Estos síntomas son dosis dependientes, con una incidencia del 3% a dosis  $\leq$ 50mg, 11%



a dosis mayores de 100mg y casi 50% luego de los 200mg. Los síntomas suelen aparecer a la hora de iniciar el fármaco y desaparecen en las próximas 3 a 4 horas [25].

### **Retinoides**

Tanto la isotretinoína (tratamiento para el acné vulgar, acné nodular, algunos casos de psoriasis y para inducir remisión en algunos casos de leucemia) como la Vitamina A han demostrado que pueden llevar a hipertensión endocraneana hasta al 9% de los pacientes expuestos a retinoides. Es posible que las altas dosis de este grupo de medicamentos induzcan una secreción en el líquido cefalorraquídeo y alteren los constituyentes lipídicos de las granulaciones aracnoideas, lo que alteraría los mecanismos de transporte disminuyendo la tasa de reabsorción del líquido cefalorraquídeo [26]. Es por esta razón que se recomienda que cualquier paciente en tratamiento con retinoides cuente con revisiones oftalmológicas: cada 6 meses para la búsqueda de papiledema e hipertensión endocraneana asintomática; y ante cualquier cefalea o visión borrosa sin causa aparente [4].

La isotretinoína se secreta en las lágrimas, lo cual lleva a disfunción de las glándulas de Meibomio. Los síntomas frecuentes son molestias con los lentes de contacto, ojo seco, blefarconjuntivitis y cambios transitorios en la refracción. Debe evitarse la asociación de Vitamina A con tetraciclinas ya que potencian todos los efectos adversos ya descritos.

### **Medicina natural**

Existen reportes de que el *Gingko biloba* produce aumento en los tiempos de coagulación y existen reportes de hifema espontáneo y hemorragias retinianas secundarias [4]. La manzanilla (*Matricaria chamomilla*), presenta fuertes evidencias de aparición de conjuntivitis severa cuando se utiliza de manera tópica en bolsas para té para tratar la inflamación a nivel ocular, debido a sensibilidad de pacientes a algunos alérgenos que contiene la hierba, por lo que esta práctica común no debe ser recomendada [27].

### **Bibliografía**

- [1] Cox AR. Drug-induced ophthalmic adverse reactions. *Adverse Drug Reaction bulletin* 2006; 241: 923-926.
- [2] Eckerson U, Meinke K, Meinke C, Hockwin O. Disease profile in an ophthalmologist's private practice: analysis of patients seen in 1987. *Dev Ophthalmol* 1989; 17: 17-20.
- [3] Abdollahi M, Shaffie A, Sadat F, Sharifzadeh M, Nikfar S. Drug-induced toxic reactions in the Eye. *Journal of Infusion Nursing* 2004; 27 (6): 386-398.
- [4] Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: Recognition and management. *Drugs* 2007; 67 (1): 75-93.
- [5] Blomquist P. Ocular complications of systemic medications. *Am J Med Sci* 2011; 342(1):62-69.
- [6] Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-induced ocular side effects. 5<sup>th</sup> ed. Boston (MA): Butterworth-Heinemann, 2001.
- [7] Chiou GCY. *Ocular Toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia (PA): Taylor & Francis, 1999: 43-86, 225-354.
- [8] Edgar DF, Gilmartin B. Ocular adverse reactions to systemic medication. *Ophthalmic Physiol Opt* 1997;15(10): 558-567.
- [9] Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 198-205.
- [10] Flach AJ, Dulcan BJ. Amiodarone- induced opacities: an 8-year follow-up study. *Archives of Ophthalmology* 1990;108: 1668-1669
- [11] Mäntyjärvi M, Tuppurainen K, Ikäheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 360-366.
- [12] Feiner LA, Younge BR, Kazmier FJ, et al. Optic neuropathy and amiodarone therapy. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 702-717.

- [13] Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. *Arch Ophthalmol* 2001;119: 1721-1723
- [14] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004;111 1935-1942
- [15] Miller NR, Johnson MA, Paul SR, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiological findings. *Neurology* 1999;53: 2082-2087
- [16] Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl. 2: S95-104.
- [17] Mustafa BA. Diversity of GABA receptors in the vertebrate outer retina. *Trends Neurosci* 1995; 85:118-20
- [18] Daneshvar H, Racette L, et al. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology* 1999; 106: 1792-1798.
- [19] Blomquist PH. Screening for hydroxy chloroquine retinopathy. *Comp Ophthalmol Update* 2000; 1: 245-250.
- [20] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382.
- [21] Razeghinejad MR, Myers JS, Katz J. Iatrogenic Glaucoma Secondary to Medications. *The American Journal of Medicine* 2011; 124: 20-25
- [22] Kozak SF, Inderlied CB, Hsu Hy, et al. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implications for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 83-87.
- [23] Rennie IG. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Safety* 1993; 9:196-211
- [24] Fraunfeld FW, Solomon J, Mehelas TJ. Ocular side effects associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 277-279
- [25] Laties Am, Fraunfeld FT. Ocular safety of Viagra (sildenafil citrate). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 234-241.
- [26] Roytman M, Frumkin A, Bohn TG. Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 1988; 42: 399-400.
- [27] Fraunfelder FW. Adverse ocular effects associated with dietary supplements and herbal medicines. *Drugs Today* 2005; 41 (8): 537-545.