

## TOXICIDAD OCULAR INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

Alejandro Serna Gómez<sup>1</sup>, Francisco Tejada Cifuentes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Oftalmología, <sup>2</sup>Servicio de Farmacia de Atención Primaria. GAI de Albacete.

*Un grupo amplio de medicamentos de administración tanto sistémica como tópica o intraocular, es responsable de inducir toxicidad ocular, que puede provocar desde una leve hasta una irreversible pérdida de visión. Dicha toxicidad puede agruparse en varias categorías, que van desde el ojo seco y la conjuntivitis leve hasta las más graves retinopatías y neuropatías ópticas.*

### SUMARIO

1. Introducción
2. Ojo seco
3. Queratoconjuntivitis y alteraciones del párpado
4. Alteraciones del iris
5. Uveítis
6. Glaucoma
7. Cataratas
8. Retinopatía
9. Neuropatía óptica
10. Alteraciones de la motilidad ocular
11. Conclusiones

## 1. INTRODUCCIÓN

Todos los fármacos en mayor o menor medida pueden presentar efectos adversos que afectan a diferentes órganos y funciones corporales. Cualquier parte del ojo y de las funciones oculares pueden verse afectadas negativamente por estas reacciones adversas, aunque la mayoría de ellas van a ser fácilmente detectables.

A nivel de los párpados esta toxicidad se va a manifestar como inflamación, reacción de hipersensibilidad o dermatitis. Otras veces se puede presentar como caída de párpado. A nivel de la superficie ocular es frecuente que provoquen hiperemia conjuntival, queratitis y sensación de ojo seco, principalmente por alteración de la película lagrimal. Otros efectos adversos que pueden aparecer son cataratas, glaucoma tanto de ángulo cerrado como abierto, uveítis, toxicidad retiniana y neuropatía óptica. Estos efectos se van a producir no sólo por fármacos administrados por vía tópica, sino también por otros administrados por vía sistémica<sup>1</sup>.

## 2. OJO SECO

El **síndrome de ojo seco** afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo y es una de las causas más frecuentes de consulta oftalmológica. Es un círculo vicioso caracterizado por inestabilidad de la película lagrimal, osmolaridad incrementada e inflamación de la superficie ocular. Por lo general, resulta en síntomas como malestar

ocular, alteraciones visuales y un potencial daño de la superficie ocular. Hasta el 62% de los casos de ojo seco en pacientes de la tercera edad se ha relacionado con la utilización de algún medicamento sistémico<sup>2</sup>.

Los mecanismos por los cuales se puede generar un ojo seco iatrogénico secundario a fármacos son los siguientes: disminución en la producción de lágrima, alteración en los nervios aferentes y secreción refleja, efectos inflamatorios en las glándulas y toxicidad directa a través de la lágrima<sup>2,3</sup>.

En las tablas 1 y 2 se muestran fármacos sistémicos y tópicos que pueden provocar o agravar el ojo seco.

**Tabla 1.** Fármacos sistémicos que pueden provocar la aparición de ojo seco<sup>4,5</sup>

Grupo	Ejemplo	Mecanismo implicado
Antihipertensivos: - Beta-bloqueantes - Diuréticos tiazídicos	-Atenolol, carvedilol, bisoprolol -Hidroclorotiazida	Disminución de la producción lagrimal
Antipsicóticos	Clorpromazina, tioridazina, flufenazina	
Antihistamínicos de primera generación	Clorfeniramina, difenhidramina	Efecto anticolinérgico y disminución de la producción lagrimal
Anticonceptivos hormonales	Etinilestradiol	Alteraciones de la película lagrimal
Preparados antiacné	Isotretinoína	Alteración de las glándulas de Meibonio
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, doxepina	Efecto anticolinérgico
Antiparkinsonianos	Biperideno, trihexifenidilo	
Antiespasmódicos urinarios	Tolterodina, solifenacina	

**Tabla 2.** Fármacos tópicos que pueden provocar o agravar el ojo seco<sup>4,5</sup>

Grupo	Principios activos
Fármacos antiglaucoma: - Beta bloqueantes - Agonistas adrenérgicos - Inhibidores de la anhidrasa carbónica - Colinérgicos - Prostaglandinas	- Betaxolol, carteolol, timolol - Apraclonidina, brimonidina - Brinzolamida, dorzolamida - Pilocarpina - Bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost
Antialérgicos	Emedastina, levocabastina, azelastina, antazolina, olopatadina
Decongestivos	Nafazolina, tetrazolina
Mióticos	Dapiprazol
Midriáticos y ciclopéjicos	Atropina, ciclopentolato, tropicamida, fenilefrina
Conservantes	Cloruro de benzalconio
Anestésicos locales tópicos	Lidocaína, tetracaína
AINEs tópicos oculares	Bromfenaco, diclofenaco, ketorolaco, nepafenaco

A nivel oftalmológico existe una tendencia actual, sobre todo en pacientes crónicos, que aboga por utilizar colirios tópicos sin conservantes, que eviten toxicidad ocular sobreañadida, alteración de la película del lagrimal o incluso alteraciones más profundas que afecten a las células de la malla trabecular o al cristalino.

### 3. QUERATOCONJUNTIVITIS Y ALTERACIONES DEL PÁRPADO

Una amplia variedad de fármacos puede causar **eritema multiforme**, un tipo de reacción alérgica autolimitada de la piel, incluido el párpado, y en ocasiones también de las mucosas, que produce una reacción vesículo-ampollosa subepitelial en las citadas localizaciones. En su variante del síndrome de Stevens-Johnson pueden producir una conjuntivitis mucopurulenta pseudomembranosa, defectos epiteliales, ulceración corneal e inflamación palpebral, que puede dejar como secuelas tardías, cicatrices conjuntivales y corneales, así como simbléfaron y triquiasis<sup>1</sup>. Todo ello puede provocar en estadios finales pérdida de visión irreversible de distinto grado.

Se proponen como recomendaciones:

- Suspensión del tratamiento, administrar corticoides orales, lubricación intensiva de la superficie ocular con lágrimas artificiales sin conservantes, oclusión de los puntos lagrimales y colocación de cámaras húmedas.
- En caso de grandes defectos epiteliales corneales podría usarse membrana amniótica y valorar la realización de una tarsorrafia.
- Se debe valorar el uso de antibióticos para evitar sobreinfecciones bacterianas.

Muchos fármacos usados de forma tópica o sistémica también pueden causar problemas de **queratoconjuntivitis** (tabla 3), cuya principal manifestación es la hiperemia conjuntival (ojo rojo), queratitis y sensación de ojo seco.

El uso tópico de los **análogos de las prostaglandinas**, primera línea de tratamiento en el glaucoma, puede provocar alteraciones a nivel de los tejidos perioculares, siendo las más frecuentes<sup>1,6,7</sup>:

- La hiperemia conjuntival (imagen 1).
- Sensación de picor y quemazón, hiperpigmentación cutánea periocular (“ojos de mapache”, efecto reversible tras la retirada del fármaco).
- Atrofia grasa periorbitaria.
- Alteraciones en el color del iris (imágenes 2 y 3), irreversible tras la retirada del fármaco. Con latanoprost el riesgo es de hasta un 33% después de 5 años de uso.
- Cambios en las pestañas.

La hiperemia y el picor-quemazón aparecen hasta en un 3% de los pacientes, la hiperpigmentación en un 1,7% y la uveítis no granulomatosa aproximadamente en el 1% de los mismos<sup>7</sup>.

**Imagen 1.** Hiperemia conjuntival secundaria al uso de análogos de las prostaglandinas.



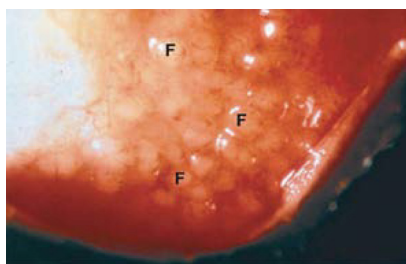
**Imágenes 2 y 3.** Pigmentación del iris por uso crónico de un análogo de las prostaglandinas.



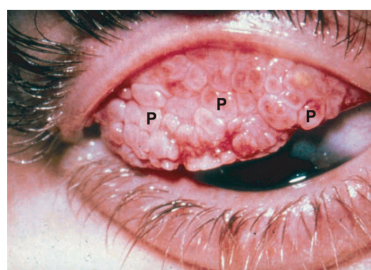
*Copyright @ Online Journal of Ophthalmology. Autores: Albert Alm (Suecia) y Rand Allingham (USA)*

Los **conservantes cloruro de benzalconio y timerosal** usados en muchos colirios son también responsables de queratoconjuntivitis. El cloruro de benzalconio causa citotoxicidad por la activación del receptor P2X7, que se asocia con estrés oxidativo y apoptosis. La queratoconjuntivitis suele ser transitoria, pero el uso prolongado de estos productos, en situaciones como el ojo seco o glaucoma, puede producir inflamación crónica de la superficie ocular, neurotoxicidad corneal y alteración de la película lagrimal. Puede acompañarse de eritema palpebral, así como de folículos (imagen 4) o papilas (imagen 5) en la conjuntiva tarsal<sup>8-10</sup>. Se recomienda controlar a los pacientes sometidos a tratamiento frecuente o prolongado y que padezcan de ojo seco o tengan la cornea comprometida.

**Imagen 4.** Folículos en la conjuntiva tarsal producidos por cloruro de benzalconio.



**Imagen 5.** Papilas producidas por timerosal.



Imágenes publicadas en Tripathi RC, Tripathi BJ.[1] The eye. In: Riddell R, editor. Pathology of drug-induced and toxic diseases. New York (NY): Churchill Livingstone, 1982: 377-456. Copyright Elsevier

La administración sistémica de **morfina y derivados opiáceos** también se ha asociado con la queratoconjuntivitis (tabla 3).

La **toxina botulínica tipo A** (Botox®) es usada con fines clínicos en oftalmología para tratar el blefaroespasmio y el espasmo hemifacial. La difusión de la toxina botulínica desde el punto de inyección a estructuras adyacentes, podría provocar efectos indeseados, como ptosis palpebral, diplopía o disminución de la producción de lágrima con alteración secundaria de la superficie ocular (entre el 3 y el 5% de los pacientes)<sup>11</sup>.

**Tabla 3.** Fármacos y conservantes implicados en la aparición de queratoconjuntivitis y alteraciones del párpado.

Efecto adverso	Fármacos
Eritema multiforme (Síndrome de Stevens Johnson) <sup>7</sup>	Alopurinol, amiodarona, ampicilina, captopril, cefazolina, clindamicina, doxiciclina, erlotinib, isoniazida, paracetamol, penicilina, sulfisoxazol, cotrimoxazol y vancomicina
Ojo rojo con o sin epiteliopatía corneal superficial	Cloruro de benzalconio, timerosal, morfina y derivados opiáceos
Ulceración/perforación de la cornea	Erlotinib
Caída de párpados	Toxina botulínica

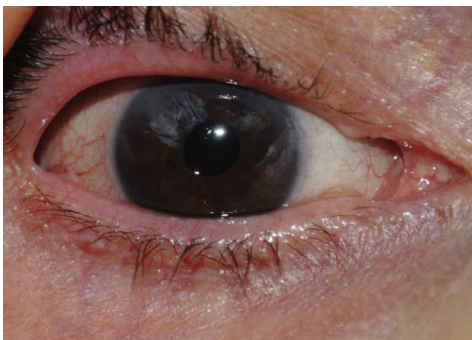
Desde mayo del 2009 la ficha técnica de **erlotinib** (indicado en cáncer de pulmón no microcítico) debe incluir las siguientes advertencias graves de seguridad: Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica que puede afectar a la conjuntiva y ulceración y perforación de la cornea<sup>12</sup>. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicadores de queratitis, como una agudización o empeoramiento de: inflamación ocular, lagrimeo, fotosensibilidad ocular, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos enrojecidos, deben ser remitidos inmediatamente a un especialista en oftalmología. Si el diagnóstico de queratitis ulcerativa se confirma, el tratamiento con erlotinib debe ser interrumpido o suspendido.

#### 4. ALTERACIONES DEL IRIS

Los pacientes en tratamiento crónico con bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, principalmente **tamsulosina**, pueden presentar durante la cirugía de catarata “**Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio**” (IFIS). Los receptores  $\alpha$ - adrenérgicos se encuentran en próstata y en el músculo dilatador de la pupila, por lo que una acción continuada sobre este músculo puede producir atrofia del mismo. Estos pacientes durante la cirugía de catarata pueden presentar mala dilatación pupilar, cierre progresivo de la pupila e iris flácido con tendencia al prolapso por las incisiones quirúrgicas, dando lugar a complicaciones de la cirugía y un posible compromiso de la mejora visual obtenida con la misma<sup>13-15</sup>. La suspensión del tratamiento 1-2 semanas antes de la cirugía teóricamente podría ser útil para disminuir estas complicaciones, aunque en la práctica clínica los pacientes que suspendieron el tratamiento con tamsulosina antes de la cirugía (semanas, incluso un año), presentaron los síntomas característicos del síndrome. Este síndrome se presenta en el 63-100% de los pacientes en tratamiento actual con tamsulosina, identificándose algún paciente en tratamiento pasado con dicho fármaco.

Aunque sin duda la tamsulosina constituye el principal agente etiológico, también se han comunicado casos de IFIS asociados a otros  $\alpha_1$ -adrenérgicos, así como antidepresivos (duloxetina), antipsicóticos (zuclopentixol, risperidona, paliperidona, quetiapina, clorpromacina), inhibidores de la 5- $\alpha$ -reductasa (finasteride), antidepresivos (mianserina, imipramina) o incluso anticoagulantes, vitaminas y remedios de herbolario. La mayor parte de estos principios activos se han comunicado como casos individuales o pequeñas series de casos<sup>16-18</sup>. En el año 2013 se incluyó en la ficha técnica de risperidona y paliperidona la siguiente información: existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas.

**Imagen 6.** Atrofia sectorial del iris tras facoemulsificación en un paciente con síndrome del iris flácido (tomada de <sup>16</sup>)



## 5. UVEÍTIS

El término uveítis hace referencia a una inflamación de la úvea, o capa vascular del globo ocular, si bien, por extensión y comodidad a la hora de manejar esta patología se incluyen también las alteraciones inflamatorias de los vasos retinianos, parénquima retiniano y el humor vítreo. Las características clínicas de la uveítis inducida por fármacos son<sup>19</sup>:

- Inflamación uni o bilateral en los fármacos administrados por vía sistémica, y uveítis ipsilateral en los administrados por vía tópica o intraocular.
- Existencia de células inflamatorias (**tyndall**) y proteínas (**flare**) en el humor acuoso y/o vítreo, que indican rotura de la barrera hematoacuosa, y de forma indirecta se correlacionan con el grado de inflamación. La inflamación mantenida dentro del ojo puede provocar graves secuelas en el mismo, desde la formación de sinequias posteriores, hipertensión ocular o glaucoma, desarrollo de cataratas, edema macular y otras alteraciones a nivel de vítreo, retina y nervio óptico. También puede aparecer una infiltración celular de la cámara anterior y menos frecuentemente del vítreo (en casos de rifabutina oral), siendo ocasional el desarrollo de sinequias posteriores o hipopión inflamatorio.
- El grado de afectación de la agudeza visual es muy variable, desde leve a severo, dependiendo del grado de inflamación, tiempo de evolución y recurrencias. La rifabutina a dosis altas y el cidofovir si no se suspende, pueden producir uveítis severas con gran disminución de agudeza visual.
- En general, no suelen recurrir tras la suspensión del mismo.

Las uveítis por medicamentos pueden suponer entre el 0,5 y el 1% de las uveítis diagnosticadas, destacando el 30-50% de los pacientes tratados con cidofovir y un 1% en el caso de latanoprost. Los fármacos más comúnmente implicados y las afectaciones que producen son:

- Pamidronato y risedronato: uveítis bilateral y escleritis.
- Metipranolol: uveítis anterior granulomatosa.
- Topiramato: efusiones supracoroideas y escleritis.
- Rifabutina: uveítis anterior unilateral y panoftalmitis.
- Sulfonamidas: uveítis anterior uni y bilateral.
- Cidofovir: uveítis anterior no granulomatosa, con hipotonía severa.
- Corticoides tópicos: uveítis anterior no granulomatosa ipsilateral tras la retirada del corticoide, como efecto rebote.
- Latanoprost: uveítis anterior y edema macular cistoide.

## 6. GLAUCOMA

El glaucoma inducido por fármacos es de tipo secundario, ya que está producido por el uso sistémico o tópico de algunos medicamentos. Los pacientes desarrollan aumento de la presión intraocular (PIO), neuropatía óptica y alteraciones del campo visual. Si el aumento de la PIO ocurre de manera paulatina y no aguda, puede no aparecer dolor, enrojecimiento, ni pérdida de visión objetivable por el paciente, y en el examen ocular de la cámara anterior puede presentar una apariencia normal<sup>20</sup>. Los fármacos que pueden inducir la aparición de glaucoma se pueden dividir en dos grupos: corticoides y agentes no esteroideos.

**Corticoides.** La administración de corticoides, de forma tópica, por inyección periocular o por vía intravítrea, intravenosa, oral o inhalada puede provocar un aumento de la PIO en hasta un tercio de la población sin glaucoma previo. Se debe a un aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular, debido a cambios estructurales y funcionales inducidos por los glucocorticoides. Podemos clasificar a los corticoides en riesgo elevado o riesgo débil de producir glaucoma (tabla 4).

**Tabla 4.** Riesgo de los corticoides de provocar glaucoma

Riesgo elevado	Riesgo débil
Dipropionato de beclometasona (nasal)	Rimexolona
Dexametasona	Fluorometalona
Prednisolona	Hidrocortisona oral y tópica
Betametasona	Loteprednol*
Prednisona	Medrysona*
Acetónido de triamcinolona	
Cortisona	

\* No comercializados en España

En la PIO inducida por corticoides hay que tener en cuenta:

- Existe correlación entre la duración del tratamiento con corticoides y el tiempo que costará disminuir la PIO<sup>21</sup>.
- En general, la potencia de la actividad antiinflamatoria del glucocorticoide es paralela a su potencia hipertensiva ocular (tabla 5).
- El glaucoma inducido por corticoides puede desarrollarse a las semanas o incluso a los años de uso, por lo que **la tensión ocular debe vigilarse periódicamente**. Se pueden producir incrementos de 5 mmHg hasta en un 50% de los pacientes y un 15% muestran elevaciones por encima de 15 mmHg.
- La administración sistémica de corticoides también se ha relacionado con la aparición de glaucoma en pacientes altamente susceptibles. De elevado riesgo son: los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, sus familiares de primer grado, pacientes diabéticos, pacientes miopes, síndrome de Cushing y artritis reumatoide<sup>22</sup>.
- En determinadas ocasiones se podrían utilizar como sustitutos AINEs en colirio (diclofenaco, ketorolaco, nepafenaco o bromfenaco), ciclosporina tópica o tacrolimus tópico o en gel. Si el tratamiento no se puede suspender o no desciende la PIO, se debe iniciar tratamiento médico-quirúrgico.

**Tabla 5.** Comparación de la potencia antiinflamatoria, efecto sobre la PIO y penetración de distintos corticoides tópicos oculares

Corticoide tópico	Potencia antiinflamatoria*	Efecto sobre la PIO	Penetración Intraocular**
Fluorometolona alcohol 0,1%	21	Débil	1
Fosfato de dexametasona 0,1%	30	Alto	6
Acetato de prednisolona 1%	40	Alto	130
Rimexolona 1%	40	Débil	130

\*Comparado con hidrocortisona; \*\*Comparado con fluorometolona a través de epitelio corneal intacto

**Agentes no esteroideos.** Numerosos fármacos pueden precipitar la aparición de glaucoma por estrechamiento del ángulo de la cámara anterior, dilatación pupilar, desplazamiento anterior del iris e inflamación del epitelio ciliar (tabla 6). Normalmente se produce un glaucoma de ángulo cerrado por bloqueo pupilar y el mecanismo principal es a través de su efecto anticolinérgico. La dilatación pupilar observada en estos casos puede ser suficiente para precipitar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado en estos pacientes<sup>20,23</sup>.

**Tabla 6.** Fármacos no esteroideos implicados en la aparición de glaucoma.

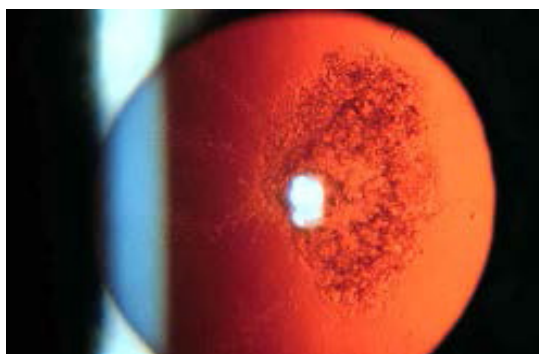
Fármaco	Mecanismo de acción
Antipsicóticos fenotiazinas: flufenazina, perfenazina	Efecto anticolinérgico: midriasis
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina No tricíclicos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina y mianserina IMAO: fenelzina, tranilcipromina	
Antihistamínicos H1: prometazina, orfenadrina* Antihistamínicos H2: cimetidina	
Antiparkinsonianos: trihexifenidil	
Anticolinérgicos inhalados: ipratropio, tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio	
Salbutamol	
Simpaticomiméticos: epinefrina, efedrina, fenilefrina, anfetamina, hidroxianfetamina	Midriasis
Sulfamidas: trimetropin-sulfametoxazol, sulfisoxazol	Alteraciones en la acomodación del cristalino, miopía aguda, edema y estrías retinianas
Topiramato	

\* No comercializado en España

## 7. CATARATAS

El efecto tóxico de ciertos fármacos puede acelerar o provocar esclerosis u opacidad del cristalino en su porción cortical, nuclear o subcapsular posterior. La catarata nuclear es más común con los administrados vía sistémica que atraviesan la barrera hemato-acuosa. La catarata subcapsular posterior es más frecuente que aparezca asociada a glucocorticoides, o en caso de episodios de vitritis o uveítis (de origen farmacológico) se produce como consecuencia de la difusión de sustancias nocivas debido a inflamación de la úvea o alteraciones del humor vítreo<sup>1</sup>.

**Imagen 7.** Catarata subcapsular por glucocorticoides.



Copyright @ Online Journal of Ophthalmology. Autor (es): Wollensak, Josef. Alemania.

La **catarata subcapsular** posterior por glucocorticoides (imagen 7) puede producirse tanto si se administran por vía sistémica como por vía tópica, inyectados periocularmente, intravítreos, inhalados o en spray nasal. La incidencia depende de la dosis y duración del tratamiento, la susceptibilidad individual es muy variable y se puede producir

tanto en adultos como en niños<sup>24</sup>. **Las cataratas inducidas por esteroides no suelen revertir cuando se suspende el fármaco.** Tras el tratamiento con corticoides por vía sistémica, con dosis superiores a 15 mg/día de prednisona o equivalente durante más de 1 año, existe una incidencia en su presentación superior al 80% en algunas series.

Es muy frecuente en la práctica clínica la **administración intravítrea de glucocorticoides**, como la triamcinolona, la dexametasona y el acetónido de fluocinolona, para el tratamiento del edema macular asociado a retinopatía diabética, oclusión venosa de la retina o uveítis<sup>25-27</sup>. Aunque este tratamiento es beneficioso, se pueden producir dos efectos adversos importantes:

- aumento de la PIO hasta en un 30-40% de los casos.
- desarrollo de cataratas a largo plazo.

La **clorpromazina y la tioridazina** son las fenotiazinas más comúnmente implicadas en el desarrollo de cataratas, y es un efecto dosis-dependiente. La administración sistémica produce acúmulo de gránulos pigmentados con un patrón estrellado, que se depositan debajo de la capsula anterior del cristalino<sup>28</sup>.

La administración sistémica de **busulfano** produce hasta en el 10% de los pacientes tratados a largo plazo una opacidad del cristalino a nivel subcapsular posterior<sup>29</sup>. Este efecto parece estar producido por una interferencia del busulfano con la producción de ácidos nucleicos durante la mitosis del epitelio del cristalino.

**Independientemente del fármaco causante del desarrollo de la catarata, la cirugía mediante facoemulsificación u otras técnicas es el único tratamiento válido para recuperar la visión.**

## 8. RETINOPATÍAS

La toxicidad ocular de **cloroquina** e **hidroxicloroquina**, está relacionada con la duración del tratamiento y es dosis-dependiente del peso real del paciente, sin tener en cuenta la masa grasa. El principal riesgo de toxicidad se produce con dosis superiores a 5 mg/ kg/ día con hidroxicloroquina, duración del tratamiento de más de 5 años con hidroxicloroquina, en pacientes con función renal disminuida y con el uso concomitante de tamoxifeno<sup>30,31</sup>.

La retinopatía por cloroquina se caracteriza por la aparición de una maculopatía bilateral con escotomas paracentrales y una imagen «en ojo de buey» en la exploración fundoscópica, consistente en un anillo parafoveal de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina rodeado por un halo de hiperpigmentación. El mecanismo de toxicidad no se conoce bien. Los antipalúdicos se unen a la melanina y se concentran en el epitelio pigmentario de la retina de forma superior a otros tejidos<sup>32</sup>, pudiendo permanecer en las células del epitelio pigmentario de la retina durante 6-7 meses tras suspender el tratamiento. La maculopatía (imagen 8) producida sólo es reversible en las fases iniciales, por lo que es muy importante establecer un calendario de revisiones<sup>33</sup>:

- Se debe realizar un examen basal previo a la utilización del fármaco y durante el primer año de tratamiento. La presencia de maculopatía se considera una contraindicación para el comienzo de la medicación.
- Si el paciente es de bajo riesgo, se realizará una revisión a los 5 años y después el seguimiento será anual.
- Si es de alto riesgo, se realizará examen anual.
- Si se decide la suspensión del fármaco, se recomienda reevaluar cada 3 meses.

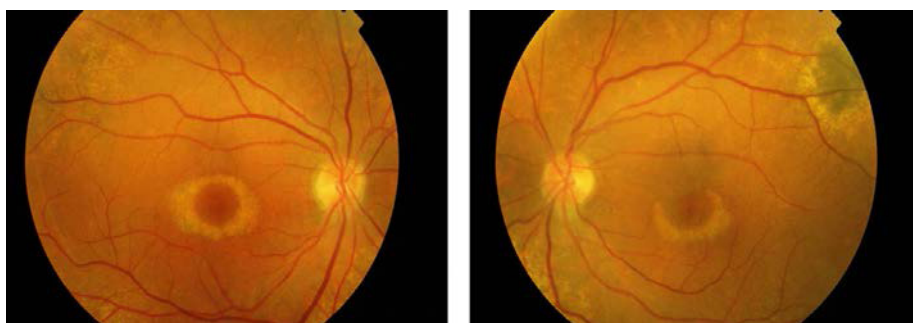
No se deben instaurar dosis superiores a 2,3 mg/kg/día de cloroquina o 5 mg/kg/día de hidroxicloroquina<sup>34</sup>

Las fenotiazinas, **clorpromazina** y **tioridazina**, se concentran en el epitelio uveal y en el pigmentario de la retina mediante unión a los gránulos de melanina. A través de un mecanismo fototóxico se produce un incremento de los depósitos de pigmentos oculares y de degeneración retiniana. La clorpromazina a dosis altas (> 800 mg/día) suele producir una pigmentación anormal que puede afectar a distintas estructuras oculares y perioculares, mientras que la tioridazina puede provocar una retinopatía degenerativa con características histológicas, electrofisiológicas y sintomatologías similares a las de la retinosis pigmentaria primaria, que puede aparecer desde pocas semanas hasta varios meses de iniciar el tratamiento. Este depósito de pigmentos puede provocar disminución de visión, alteraciones del campo visual y pérdida de visión nocturna. La toxicidad de las fenotiazinas depende de la dosis total diaria y no tanto de la dosis acumulativa<sup>7,35,36</sup>.



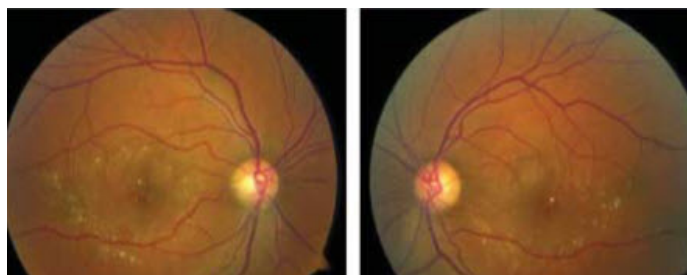
El **tamoxifeno** a dosis altas puede provocar hasta en un 10% de los pacientes un acúmulo de cristales a nivel de la córnea, cristalino y retina pudiendo provocar una disminución de la agudeza visual. Las alteraciones oculares más comunes en el fondo de ojo son: el engrosamiento macular, la formación de cavitaciones foveales, el edema del nervio óptico y, de manera característica aunque menos frecuente, la formación de depósitos de cristales perifoveales (imagen 9). La forma aguda de **retinopatía por tamoxifeno**, reversible tras la discontinuación del tratamiento, incluye disminución de visión secundaria a edema de retina y de nervio óptico, y a la posible formación de hemorragias retinianas, que ocurren a las pocas semanas de tratamiento. Esto puede ser debido a su acción estrogénica y la incidencia de efectos adversos depende de la dosis diaria y la acumulada. Actualmente es posible encontrar de manera precoz alteraciones estructurales en la retina mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes que se encuentran asintomáticos<sup>37,38</sup>.

**Imagen 8.** Maculopatía (ojo de buey) producida por hidroxicloroquina.



*Fotografía por cortesía de Cristina Isabel Blanco Marchite. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.*

**Imagen 9.** Retinopatía por tamoxifeno, cristales perifoveales.



*Copyright Archives of Ophthalmology.*

Para el manejo de pacientes en tratamiento con tamoxifeno se recomienda:

- Realizar un estudio oftalmológico basal previo al inicio.
- Repetir controles anuales oculares si no surgen complicaciones.
- Controles trimestrales en caso de que aparezcan cristales en la retina sin otros signos o síntomas.
- Suspender el tratamiento si se detecta disminución de la visión.

La retinopatía por **isotretinoína y otros retinoides** es dosis-dependientes. Presentan disminución de la visión nocturna y alteraciones de la curva de adaptación a la oscuridad. Se debe a la competición por los sitios de unión del ácido retinoico y retinol<sup>7,39</sup>.

La **rosiglitazona** y la **pioglitazona** se han relacionado con la aparición de edema macular cistoide o empeoramiento de edema macular diabético, señalando como posible causa un aumento en la producción de factor de crecimiento vascular endotelial. **Semaglutida** presenta riesgo importante de retinopatías graves, particularmente en pacientes insulinizados y con antecedentes y no parece asociado a la bajada brusca de la glucemia.

Otros fármacos principalmente de uso neurológico que pueden provocar toxicidad a nivel retiniano son IFN-beta y fingolimod. **Fingolimod**, indicado para esclerosis múltiple recidivante-recurrente o de segunda línea, tiene descritos efectos secundarios a nivel ocular como edema macular, hemorragias retinianas, oclusiones venosas retinianas y uveítis anteriores<sup>40,41</sup>. El **INF-beta**, también empleado en el tratamiento de la esclerosis múltiple, puede provocar

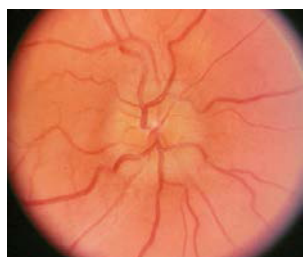
alteraciones a nivel de la retina, aunque son pocos los casos descritos. En su mayoría se trata de mujeres jóvenes, entre 20 y 50 años con disminución de la visión bilateral que suele ser indolora, o aparición de un escotoma. Es frecuente encontrar en el fondo de ojo exudados algodonosos<sup>42</sup>.

A nivel oncológico, los inhibidores de MEK (mitogen-activated protein kinase kinase), como **trametinib**, **cobimetinib** y **binimetinib**, base del tratamiento de los melanomas metastáticos, pueden provocar retinopatía central serosa en alrededor del 20 % de los pacientes, que puede ser asintomática, suele ser autolimitada y es dosis-tiempo dependiente<sup>43</sup>.

## 9. NEUROPATÍA ÓPTICA

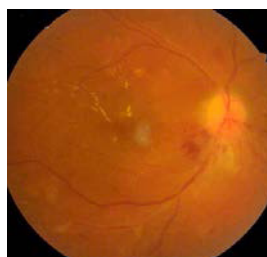
La neuropatía óptica (imágenes 10 y 11) describe una condición patológica del nervio óptico que se puede producir como consecuencia de una isquemia, compresión mecánica, deficiencia nutricional, toxinas y fármacos. Las manifestaciones clínicas incluyen disminución de la agudeza visual, alteración de la percepción del color, defecto pupilar aferente y pérdida de campo visual. La neuropatía óptica ocasionada por fármacos suele ocurrir en los dos ojos, bien de forma simultánea o muy próxima en el tiempo, y aunque normalmente se resuelve al retirar los fármacos responsables, a menudo es infradiagnosticada, y es diagnosticada en una etapa en que la recuperación visual no es posible<sup>44</sup>.

**Imagen 10.** Neuritis óptica.



Copyright @ Online Journal of Ophthalmology  
Autor (es): Pollock, Stephen C, Mebane NC. USA.

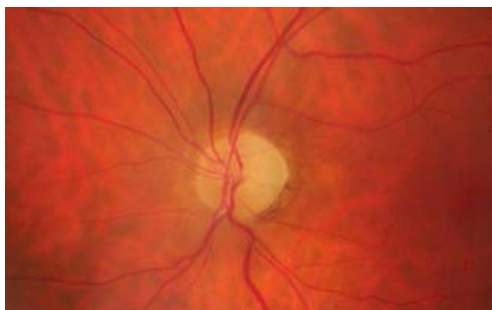
**Imagen 11.** Neuritis óptica anterior no arterérica.



Copyright @ Online Journal of Ophthalmology  
Autor (es): Salman, Afraa. Universidad de Damasco.

La neuropatía por **linezolid** (imagen 12) se suele producir entre los 5 y 11 meses desde el inicio del tratamiento. Se caracteriza por visión borrosa, pérdida de agudeza visual, daño en el haz papilomacular, presencia de escotomas centrales o cecocentrales en el campo visual y alteración de los colores. En la mayoría de los casos es un proceso reversible, con mejoría de los síntomas una vez retirado el antibiótico. Los datos de frecuencia de neuropatía óptica asociada a linezolid son limitados y oscilan entre el 8 y el 13%. La alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial en el nervio óptico es la hipótesis que sostiene la etiología de la neuropatía óptica por linezolid<sup>45,46</sup>.

**Imagen 12.** Neuropatía óptica tóxica asociada a linezolid.



Copyright @ Online Journal of Ophthalmology Author(s): Wessel, Julia; Michelson, Georg.  
Deutschland

La neuropatía por **etambutol** suele ser retrobulbar y bilateral. Es dosis dependiente y puede afectar al 5-6% de los pacientes cuando la dosis supera los 25 mg/kg/día y los dos meses de duración del tratamiento. Los síntomas más comunes son: pérdida de la agudeza visual, y alteraciones en la percepción del color y del campo visual. El

mecanismo propuesto parece ser la formación de quelatos entre el etambutol y el cobre en las células ganglionares de la retina y sus axones en el nervio óptico. Se recomienda la realización de revisiones oftalmológicas mensuales en aquellos pacientes que reciben dosis más de 15 mg/kg/día<sup>47,48</sup>.

Los principales efectos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa (**sildenafil**, **tadalafilo**, **avanafilo** y **vardenafilo**) son hiperemia, dolor ocular, fotofobia, cambio de percepción de colores, episodios de visión borrosa transitoria, oclusión vascular retiniana y defectos del campo visual. Estos efectos no son muy comunes, son dosis-dependientes y reversibles. La neuropatía inducida por estos fármacos es similar a la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA). La incidencia aumenta con la edad y mantiene una fuerte asociación con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo, hipotensión nocturna y apnea del sueño<sup>49-51</sup>.

La **amiodarona** puede producir toxicidad ocular, siendo lo más común la **formación de depósitos en la córnea**, conocidos como cornea *verticillata*, que no llevan asociados en la mayoría de casos alteraciones de la visión sintomáticas. Suele ocurrir en el 70-100% de los pacientes y remite lentamente al suspender el tratamiento. La neuropatía óptica inducida por amiodarona se caracteriza por presentar un curso insidioso, con edema del nervio óptico que puede presentarse inicialmente de forma unilateral. La inflamación del nervio óptico persiste durante meses y se resuelve de manera mucho más lenta que la NOIANA. El mecanismo se desconoce, aunque puede deberse a la acumulación selectiva de inclusiones intracitoplasmáticas en los axones del nervio óptico, que provoca una alteración del flujo axoplásmico.<sup>52,53</sup>

## 10. ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD OCULAR

Diferentes fármacos sistémicos pueden afectar tanto a la motilidad ocular intrínseca como a la extrínseca. En la intrínseca se ven afectados los movimientos del iris y la acomodación visual, y en la extrínseca la coordinación de los movimientos oculares.

**Tabla 7.** Fármacos que pueden producir alteraciones de la motilidad ocular<sup>54</sup>.

Alteraciones de la motilidad ocular			
Intrínseca		Extrínseca	
Midriasis	Miosis	Nistagmus	Diplopía
Antidepresivos tricíclicos Antihistamínicos Atropina Benzodiazepinas Fenotiazinas Haloperidol ISRS	Opioides	Barbitúricos	Benzodiazepinas
		Carbamacepina	Carbamacepina
		Fenitoína	Fenotiazinas Fenitoína
		Crisis oculógiras	
		Haloperidol	
		Metoclopramida	
		Cetirizina	

## 11. CONCLUSIONES

1. El alcance y la gravedad de los efectos adversos tóxicos oculares suelen estar relacionados con la dosis, duración del tratamiento y la susceptibilidad individual del paciente.
2. Es recomendable el examen ocular previo, así como revisiones periódicas mientras duren los tratamientos.
3. Aunque la incidencia de estos efectos adversos no suele ser muy elevada, la pérdida de agudeza visual que conllevan raras veces se recupera e incluso puede llegar a progresar después de la interrupción del fármaco.
4. Algunas de estas patologías están relacionadas con el envejecimiento, que unido a la polimedicación en este grupo de pacientes hace que debamos extremar la vigilancia para evitar la aparición o el empeoramiento de las reacciones adversas descritas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-Induced Ocular Disorders. *Drug Safety* 2008; 31 (2): 127-141.
2. Janine A. Clayton, M.D. Dry eye. *N Engl J Med* 2018;378:2212-23. doi: 10.1056/NEJMr1407936.
3. Gálvez Tello JF, Lou MJ, Andreu E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Vol. 22–N.o 5-1998.
4. Guerrero BJ, Graue HEO. Síndrome de ojo seco asociado a fármacos sistémicos. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2020;65(4):275-279. doi:10.35366/97465.
5. Fraunfelder F, Sciubba JJ, Mathers W. The Role of Medications in Causing Dry Eye. *Journal of Ophthalmology*. 2012(3):285851 doi: 10.1155/2012/285851.
6. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. EGS Guidelines. Published online 2020:49 (acceso mayo 2021).
7. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. *Drug-induced ocular side effects*. 8th Edition. Elsevier 2020.
8. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res* 1992; 9 (3-4): 361-75.
9. Gould HL. Solving the preservative paradox. *Ophthalmology management* [online]. Available from URL: <http://management> [online]. Available from URL: <http://www.opthalmologymanagement.com> [acceso 2021 abril]
10. Dutot M, Pouzaud F, Larosche I, Brignole-Baudouin F, Warnet JM, Rat P. Fluoroquinolone eye induced cytotoxicity: role of preservative in P2X7 cell death receptor activation and apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2812-9.
11. Jia Z, Lu H, Yang X, Jin X, Wu R, Zhao J et al. Adverse Events of Botulinum Toxin Type A in Facial Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesth Plast Surg* 40, 769–777 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00266-016-0682-1>.
12. Ficha técnica Tacerva®. [Fecha de consulta: mayo 2019]. Disponible en: . [https:// https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT\\_05311003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT_05311003.html)
13. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-73
14. Schwinn DA, Afshari NA.  $\alpha$ 1-Adrenergic Receptor Antagonists and the Iris: New Mechanistic Insights into Floppy Iris Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (5): 501-512.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bloqueantes Alfa-1 Adrenérgicos y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS). MUH (FV), 1/2007. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>.
16. González-Martín-Moro J, González-López JJ, Zarallo-Gallardo J, Fernández-Miguel Y. Síndrome de iris flácido intraoperatorio tras tratamiento con duloxetina: ¿casualidad, asociación o causalidad? *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(2):94–96.
17. Bilgin B, Ilhan D, Cetinkaya A, Unal M. Intraoperative floppy iris syndrome associated with quetiapine. *Eye (Lond)*. 2013;27(5):673.
18. Wong AC, Mak ST. Finasteride-associated cataract and intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg*.2011;37:1351–4.
19. Calonge M. Medication-induced uveitis. In: Foster C, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2002; 859-867.
20. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas. *Drug Safety* 2003; 26 (11): 749-67.
21. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999 Dec; 15 (6): 439-50.
22. Holekamp NM, Thomas MA, Pearson A. The safety profile of long-term, high-dose intraocular corticosteroid delivery. *Am J Ophthalmol*. 2005 Mar;139(3):421-8.
23. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramato associated acute bilateral secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:109-11.
24. Tripathi RC, Kipp MA, Tripathi BJ, Kirschner BS, Borisuth NS, Shevell SK et al. Ocular toxicity of prednisone in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Lens Eye Toxic Res* 1992; 9 (3-4): 469-82.
25. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular proliferative, exudative, and neovascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24 (5): 587-611.
26. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in paradigm. *Ophthalmic Res* 2006; 38 (4): 218-45.
27. Cekiç O, Chang S, Tseng JJ, Akar Y, Barile GR, Schiff WM. Cataract progression after intravitreal triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 993-8.
28. Kamei A, Mizumoto Y, Takehana M. The relationship between properties of antipsychotic drugs cataract formation. *Biol Pharma Bull*.1994 Feb;17(2):237-42.
29. Kaida T, Ogawa T, Amemiya T. Cataract induced by short-term administration of large doses of busulfan: a case report. *Ophthalmologica*. 1999; 213(6):397-9. doi: 10.1159/000027462.
30. Weiner A, Sandberg MA, Gaudio AR, Kini MM, Berson EL. Hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 528-34.
31. Araiza-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*. 2004;13(2):119-24.
32. Finbloom, DS, Silver, K, Newsome, DA, Gunkel, R. Comparison Of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of Retinal toxicit., *J Rheumatol* 12:692-694,1985.
33. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, Ardern-Jones MR, Watson SL, Bishop PN et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond)*. 2018;32(7):1168-1173. doi:10.1038/s41433-018-0136-x.
34. Falcone, PM, Paolini, L Lou, PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol*. 1993 Oct;25(10):385-8.
35. Tekell JL, Silva JA, Maas JA, Bowden CL, Starck T. Thioridazine-induced retinopathy. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (9): 1234-5.
36. Shah GK, Auerbach DB, Augsburger JJ, Savino PJ. Acute thioridazine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (6): 826-7.
37. Gorin MB, Day R, Costantino JP, Fisher B, Redmond CK, Wickerham L et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 493-50.
38. Gianni L, Panzini I, Li S, Gelber RD, Collins J, Holmberg SB et al. Ocular toxicity during adjunct chemoendocrine therapy for early breast cancer: results from international breast cancer study group trials. *Cancer* 2006; 106: 505-13.

39. Weleber RG, Denman ST, Hanifin JM, Cunningham WJ. Abnormal retinal function associated with isotretinoin therapy for acne. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 831-7.
40. Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W, Keane PA, Yang Y. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):232-240. doi: 10.1038/eye.2016.258.
41. Lim LL, Silva DG, Lo TC, Pimentel RS, Butzkueven H, Hall AJ. Uveitis in Patients with Multiple Sclerosis in Clinical Trials of Fingolimod: Incidence, Prevalence and Impact on Disease Course. *Ophthalmology*. 2019 Mar;126(3):438-444. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.013.
42. Gaetani L, Menduno PS, Cometa F, Di Gregorio M, Sarchielli P, Cagini C et al. Retinopathy during interferon- $\beta$  treatment for multiple sclerosis: case report and review of the literature. *J Neurol*. 2016 Mar;263(3):422-7. doi: 10.1007/s00415-015-7879-0.
43. Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye (Lond)* 2015; 29(8):1003–1012.
44. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: 402-410.
45. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006; 66: 595-8.
46. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. *Farm Hosp*. 2019 Abr; 43( 2 ): 61-65. <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11133>.
47. Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135: 904-9.
48. Kozak SF, Inderlied CB, Hsu HY, Heller KB, Sadun AA. The role of copper on ethambutol's antimicrobial action and implication for ethambutol-induced optic neuropathy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30 (2): 83-7.
49. Fraunfelder FW. Visual effects associated with erectile dysfunction agents. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 (4): 723-4.
50. Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM Jr, Egan RA. Sildenafil-associated nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2003; 110 (9): 1860-1.
51. De Timoteo MJ, Rusiñol R. Neuropatía óptica isquémica no arterítica y sildenafil (Viagra): ¿causa o coincidencia? *Medicina Balear* 2009; 24 (2); 49-50.
52. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 610-2.
53. Wang A, Cheng HC. Amiodarone Associated Optic Neuropathy: Clinical Review. *Neuroophthalmology*. 2017 Apr; 41(2): 55–58. doi: 10.1080/01658107.2016.1247461.
54. Encinas JL, Cajigal C. Reacciones adversas oculares a fármacos sistémicos. En: Cortés C, Arias A, Encinas JL, García J. *Farmacología Ocular*. Madrid: Sociedad Española de Oculología; 2007. pp: 453-508.

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
 burm@sescam.jccm.es  
 Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.  
 I.S.S.N.: 2530-8920