

TOXICIDAD OCULAR DE FÁRMACOS SISTÉMICOS (I)

Mª Pilar Ardanaz Mansoa

Centro de Información de Medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra

Los efectos adversos oculares constituyen un porcentaje significativo respecto de la totalidad de efectos adversos medicamentosos y son motivo de consulta frecuente, no sólo en las consultas médicas, sino también en las oficinas de farmacia. De ahí la importancia de que los profesionales sanitarios sean capaces de detectarlos, conozcan las pautas terapéuticas propuestas en cada caso y proporcionen a la población la información necesaria para evitar y/o paliar en lo posible la toxicidad ocular medicamentosa.

Las particulares características del ojo hacen de él un órgano muy susceptible a las sustancias tóxicas y favorecen que muchos fármacos, incluso administrados vía sistémica, sean capaces de producir efectos adversos tanto sobre las distintas estructuras internas y/o externas, como sobre la funcionalidad del mismo, afectando por tanto a capacidad visual del individuo (Figura 1). Existen además otros factores capaces de incrementar el riesgo de toxicidad ocular, entre los que podemos citar:

- Duración del tratamiento: tratamientos prolongados, especialmente en pacientes de edad avanzada, se asocian con mayor riesgo de efectos adversos oftálmicos. Así, en pacientes en tratamiento con determinados fármacos cardiovasculares o antiarritmicos, es difícil determinar si la toxicidad oftálmica se debe al fármaco o al propio progreso de la enfermedad subyacente.
- Dosis: aunque no siempre es así, en muchas ocasiones el efecto adverso

es dosis-dependiente y se describe con más frecuencia cuando se supera la dosis terapéutica. En estos casos es interesante intentar establecer si el problema ocular se puede asociar al comienzo del tratamiento con un determinado fármaco, o a un incremento de la dosis administrada. No obstante, algunas reacciones adversas pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento o después de finalizado, e incluso permanecer durante años después de retirar el fármaco.

- Edad: además de ser más habitual que necesiten tratamientos crónicos, en los pacientes mayores pueden aparecer alteraciones hepáticas y/o renales, que influyen en el metabolismo de los fármacos.
- Factores genéticos: según algunos autores, podrían influir en la aparición de determinadas reacciones adversas que no parecen derivarse del propio mecanismo de acción del fármaco. Por ejemplo, pueden existir variaciones hereditarias de la cantidad o calidad de los enzimas que afectan al metabolismo de los fármacos, como en el caso de los acetiladores lentos.

Las alteraciones funcionales y efectos secundarios producidos pueden ser muy diversos y van desde alteraciones que podemos considerar "leves", como el deterioro de la acomodación, la disminución transitoria de la agudeza visual, la alteración de los reflejos pupilares y la alteración de la percepción de los colores, a problemas más graves como cataratas, anomalías en los movimientos

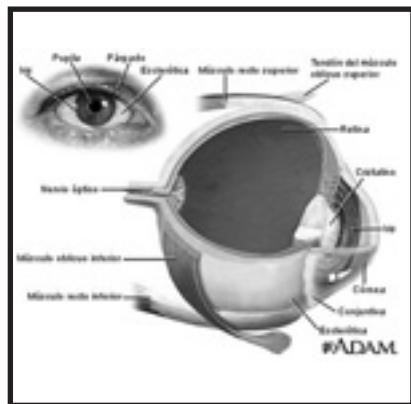


Figura 1: Anatomía del ojo

oculares, glaucoma y retinopatías. Afortunadamente son pocos los medicamentos causantes de daños importantes o irreversibles, y muchos efectos adversos oculares sólo se manifiestan cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas tóxicas, constituyendo el primer indicio de toxicidad sistémica en algunos casos. Por otra parte, aunque la mayoría tiende a desaparecer al interrumpir la administración del fármaco, la posibilidad de la aparición de lesiones irreversibles o incluso progresivas, a pesar de la supresión del tratamiento, obliga a realizar un seguimiento de los pacientes tratados con determinados fármacos

S U M A R I O

► Introducción	pag. 1
► Reacciones adversas más frecuentes	pag. 2
► Determinación de la causalidad de los EAO	pag. 4

En este boletín incluimos una revisión, no exhaustiva, de las reacciones adversas oculares más frecuentes y/o significativas y los tratamientos que las originan, clasificándolas en función de las estructuras y funciones del ojo afectadas (Tabla 1), y detallando específicamente aquellos fármacos para los que según los datos publicados, se ha podido establecer una clara relación causa-efecto.

REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES

PÁRPADOS CONJUNTIVA Y ESCLERA

Para mantener una adecuada lubricación del ojo, es imprescindible que tanto el aparato lacrimal, como los párpados y la conjuntiva funcionen correctamente (Figura 2). Cualquier alteración relacionada con la secreción de las diferentes glándulas lacrimales, anomalías conjuntivales o alteraciones palpebrales (tanto en la conformación del párpado, como en la función del parpadeo) que impidan una distribución adecuada de las lágrimas y el resto de secreciones oculares, puede ocasionar un daño en la superficie ocular interpalpebral y provocar síntomas de desconfort ocular, infecciones bacterianas de la conjuntiva y, en casos extremos, úlceras corneales y vascularización. Precisamente, el síndrome del ojo seco o queratoconjuntivitis seca, es una de las consecuencias más frecuentes. Se define como el trastorno caracterizado por un nivel insuficiente de lágrima ocular, insuficiencia que puede deberse a una reducción en la capacidad de los ojos para producirla y/o por su evaporación excesiva. La falta de lágrima conduce a que el ojo seco se irrite, muestre mayor sensibilidad a la luz, picor e incluso dolor.

Además de ojo seco secundario a la administración de **isotretinoína** y de las reacciones inflamatorias producidas por los **bisfosfonatos** (escleritis, uveítis...), que se describen con más detalle posteriormente, hay muchos medicamentos capaces de producir alteraciones a este nivel. Concretamente, en la década de los 70 tuvo lugar una de las situaciones más graves cuando **practolol**, betabloqueante cardioselectivo, provocó reacciones óculo-mucocutáneas severas, caracterizadas por cicatrices corneales y conjuntivales e incluso ceguera. Esta reacción no sucede con otros betabloqueantes, aunque sí se han descrito casos

de visión borrosa, disminución de la secreción lacrimal y como consecuencia ojo seco.

Igualmente, es interesante tener en cuenta el amplio grupo de medicamentos relacionados con la aparición del Síndrome de Stevens-Johnson, entre ellos: **antibióticos betalactámicos, tetraciclinas, sulfonamidas y AINES**, aunque también está descrito para **macrólidos, carbamazepina, lamotrigina y fenotiazinas**. Este síndrome puede provocar síntomas a distintos niveles, incluyendo algunos efectos adversos importantes tales como vesículas dolorosas en la conjuntiva, lagrimeo y conjuntivitis purulenta. La inflamación es autolimitada, pero el daño que se produce a nivel de las estructuras y glándulas lacrimales puede tener secuelas importantes y derivar en un síndrome de ojo seco, que llega a afectar aproximadamente al 35% de los pacientes que lo padecen, pudiendo causar daño visual permanente. Algunos fármacos anticolinérgicos como **antiespasmódicos y antidepresivos tricíclicos** pueden disminuir la producción de lágrima, de forma reversible, y dar lugar a irritación ocular y sensación de quemazón. De forma totalmente opuesta, hay fármacos que actúan aumentando la secreción lacrimal, como algunos adrenérgicos (**efedrina**), hipotensores (**reserpina e hidralazina**) y colinérgicos (**pilocarpina y neostigmina**). Otro principio activo capaz de producir efectos a este nivel es la **rifampicina**, que puede pigmentar las lágrimas.

Entre las alteraciones producidas a nivel de párpados y estructuras periorbitales podemos encontrar que los fármacos **antitiroideos** al inicio del tratamiento, o el **carbonato de litio** y los **corticoides** a dosis altas pueden producir exoftalmia (protrusión anormal del globo ocular) (Figura 3). **Cloroquina e hidroxicloroquina** se han asociado con poliosis (emblanquecimiento de cejas y pestañas). **Clorpromazina** a dosis altas puede decolorar los párpados que se vuelven de color rojo púrpura, y muchos fármacos pueden producir fotosensibilidad palpebral, especialmente **fenotiazinas, sulfamidas, derivados de sulfonilurea, tetraciclinas y diuréticos**, que normalmente se resuelve al suspender el tratamiento.

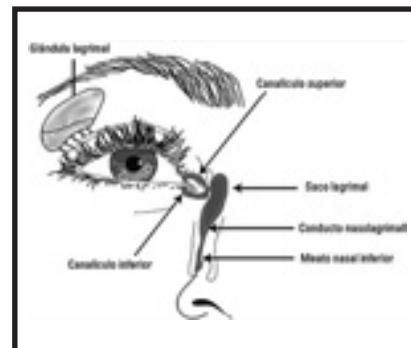


Figura 2: Sistema lagrimal

Tomado de: *Trastornos oftalmológicos y óticos (Módulo 1). Plan Nacional de Formación Continuada. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2007*

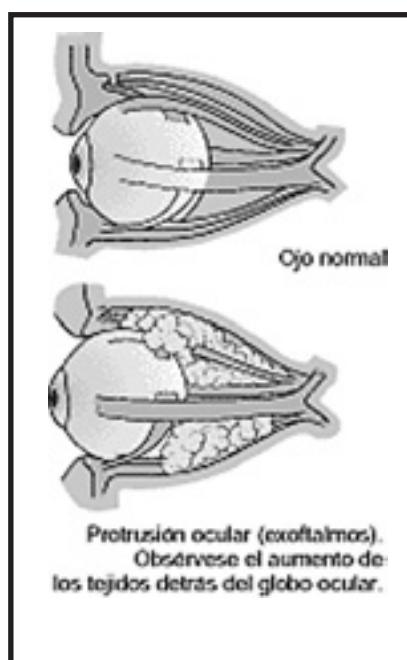


Figura 3: Exoftalmia: protrusión ocular

CÓRNEA Y CRISTALINO

Los efectos directos sobre la córnea, generalmente no suponen desconfort o visión reducida, pero algunos fármacos son capaces de producir depósitos corneales, ocasionalmente asociados a un efecto "halo" alrededor de las luces y visión borrosa, que generalmente desaparece al interrumpir el tratamiento. El ejemplo más típico es la **amiodarona**, aunque con mucha menos frecuencia, se han descrito depósitos corneales secundarios a tratamientos con **clorpromazina, indometacina, tamoxifeno** y tras la administración crónica de **sales de oro** por vía parenteral. Los anti-

PÁRPADOS, CONJUNTIVA Y ESCLERA	
Escleritis/epiescleritis Ojo seco Síntomas asociados al Síndrome de Stevens-Johnson Exoftalmia	Bisfosfonatos Isotretinoína Betalactámicos, tetraciclinas, macrólidos, carbamazepina, lamotrigina, fenotiazinas, AINEs, sulfonamidas. Antitiroideos, carbonato de litio y corticoides
APARATO LACRIMAL	
Aumento de la secreción	Adrenérgicos (efedrina), hipotensores (reserpina e hidralazina), colinérgicos (pilocarpina y neostigmina)
Disminución de la secreción Coloración	Antiespasmódicos, antidepresivos tricíclicos Rifampicina
CÓRNEA Y CRISTALINO	
Depósitos corneales Cataratas Miopía transitoria	Amiodarona, clorpromazina, indometacina, tamoxifeno y antimáricos Corticoides Sulfamidas, tetraciclinas y anticonceptivos orales
PUPILA	
Midriasis Miosis	Estimulantes del SNC (cocaína y anfetaminas), antihistamínicos y fenotiazinas Morfina
RETINA Y NERVIO ÓPTICO	
Retinopatía Alteraciones del nervio óptico Alteraciones campimétricas	Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), tamoxifeno Etambutol, isoniazida, linezolid Vigabatrina
PRESIÓN INTRAOCULAR Y GLAUCOMA	
	Corticoides Broncodilatadores (bromuro de ipratropio), topiramato.
MOVILIDAD OCULAR	
Crisis oculógiras Nistagmo	Fenotiazinas Benzodiacepinas, fenitoína y antidepresivos tricíclicos

Tabla 1: Principales efectos adversos oculares producidos por medicamentos sistémicos

maláricos también son susceptibles de producirlos y se han observado con frecuencia asociados a tratamientos con **cloroquina**.

En cuanto al cristalino, los medicamentos pueden actuar sobre él a través de varios mecanismos que incluyen la formación de depósitos, los efectos sobre el sistema nervioso parasimpático y las modificaciones en las condiciones de hidratación. La consecuencia más grave es la aparición de cataratas, aunque también se han descrito modificaciones de la refracción, como las producidas tras la administración de **sulfamidas**, atribuidas a las variaciones en el índice refractivo del cristalino.

La pigmentación del cristalino y del endotelio corneal es el efecto adverso más frecuente asociado a la **clorpromazina**. Además, al igual que la **amiodarona** y las **sales de oro** se han asociado tam-

bién a la formación de depósitos en el cristalino, que raramente afectan a la visión y no parecen estar asociados a la formación de cataratas.

La miopía transitoria es un efecto adverso ocular poco común, que parece estar relacionada con el aumento de la hidratación del cristalino, capaz de modificar la curvatura del mismo. Puede ser debida a la administración de **anticonceptivos orales, tetraciclinas y sulfamidas** entre otros. En este último caso, aunque el mecanismo no se conoce exactamente, hay autores que proponen que las sulfamidas son capaces de producir una inflamación del cristalino, con rotación hacia atrás del diafragma cristalino-iris, e inflamación de los cuerpos ciliares que produce un aumento de la curvatura de las superficies del cristalino y espasmo de acomodación.

A nivel de la pupila, la paresia de acomodación y dilatación de la misma sucede a menudo tras la administración de fármacos **anticolinérgicos**, que podrían incluso desencadenar un glaucoma de ángulo cerrado en pacientes predisponentes. Entre otros fármacos capaces de producir midriasis están los estimulantes del SNC (**cocaína y anfetaminas**), **antihistamínicos y fenotiazinas**. Mucho menos frecuente es la miosis, producida por fármacos opiáceos, como la **morfina**.

PRESIÓN INTRAOCULAR

Y GLAUCOMA

Otras reacciones oculares relativamente frecuentes son el aumento de la presión intraocular y la aparición de glaucoma. Además de los **corticoides** y **topiramato**, es un efecto descrito para broncodilatadores inhalados como por ejemplo el bromuro de ipratropio.

RETINA Y NERVIO ÓPTICO

Probablemente, los efectos adversos oculares más graves asociados a tratamientos sistémicos, son aquellos que afectan a la retina y el nervio óptico. Aunque están claramente asociados a la administración de algunos fármacos como **cloroquina e hidroxicloroquina, etambutol, isoniazida y vigabatrina**, también se han descrito alteraciones a este nivel para otros como **linezolid**, asociado a neuropatía óptica severa (incluso con ceguera), especialmente si se utiliza en períodos de más de 28 días. Es necesario por tanto advertir a los pacientes ante cualquier síntoma visual (visión borrosa, cambios en el campo visual, colores, etc.), para remitirlos al oftalmólogo lo antes posible.

Entre el 10% y el 25% de los pacientes en tratamiento con **glucósidos cardíacos** sufren algún tipo de efecto adverso a nivel ocular aunque, en la mayoría de los casos, son reversibles. Se ha descrito xantopsia (visión amarilla de los colores) tras la administración de **digoxina**, además de visión borrosa y otras distorsiones en la percepción de los colores .

MOVIMIENTOS OCULARES

Otras reacciones adversas descritas para algunos fármacos incluyen trastornos de los movimientos oculares como las crisis oculógiras asociadas a la administración de **fenotiazinas** o el nistagmo producido por **benzodiacepinas** y **fenitoína**.

DETERMINACIÓN DE LA CAUSALIDAD DE LOS EAO

Aunque para algunos fármacos sistémicos, los efectos adversos sobre el ojo son bastante conocidos, no siempre resulta fácil relacionar las alteraciones oculares en un paciente con su tratamiento farmacológico y, en algunas ocasiones, no es posible demostrar claramente una relación causa–efecto entre ellos. Como consecuencia podemos encontrar multitud de efectos adversos oculares descritos en la bibliografía, sin que ello presuponga una causalidad cierta sino sólo posible. Para establecer firmemente la relación causa–efecto son necesarios estudios epidemiológicos bien controlados y con muestras de población suficientemente amplias.

Existen dos clasificaciones útiles para valorar la causalidad de las reacciones farmacológicas: la guía de la OMS (Tabla 2) y los criterios de Naranjo (Tabla 3). Siguiendo estos criterios, se han desarrollado estudios específicos como el publicado en la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología acerca de la uveítis inducida por fármacos, cuyos resultados establecen que uveítis de causalidad cierta son las causadas por **bisfosfonatos** y **topiramato**, mientras que para otros fármacos como **rifabutina**, **sulfonamidas**, etc., la uveítis sería un efecto adverso de causalidad probable o sólo posible.

En otras ocasiones, cuando la experiencia con el medicamento es limitada, para establecer la causalidad de las reacciones adversas resultan fundamentales las notificaciones con tarjeta amarilla a los programas de farmacovigilancia. Tal es el caso de las alteraciones visuales detectadas en los últimos años tras la administración de **vigabatrina** que, tras su puesta en el mercado, obligaron a modificar su ficha técnica recomendando que se respeten las indicaciones autorizadas y que los pacientes se sometan a exámenes oftalmológicos periódicos.

CIERTAS	Episodios clínicos, con alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se producen en un tiempo relacionado posiblemente con la administración del fármaco y que no pueden explicarse por otra enfermedad simultánea ni por otros fármacos ni sustancias químicas. La respuesta al abandono del fármaco (depuración) debería ser clínicamente posible. El episodio debería ser claro farmacológicamente o fenomenológicamente, usando un procedimiento de nueva provocación satisfactorio si fuera necesario.
PROBABLES / ESPERADAS	Episodios clínicos, con alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se producen en una secuencia de tiempo razonable tras la administración del fármaco, que no puede atribuirse a una enfermedad simultánea, a otros fármacos ni a sustancias químicas, y que tras el abandono del fármaco se produce una respuesta razonable clínicamente (depuración). Para esta definición no es necesaria información de una nueva provocación.
POSIBLES	Episodios clínicos, con alteraciones de las pruebas de laboratorio, que se producen en un tiempo relacionado posiblemente con la administración del fármaco, pero que también podrían explicarse por otra enfermedad simultánea u otros fármacos o sustancias químicas. Las informaciones sobre el abandono del fármaco podrían faltar o no estar claras.
POCO PROBABLES	Episodios clínicos, con alteraciones de las pruebas de laboratorio, con una relación temporal con la administración del fármaco, que hace que la relación causal sea improbable y en el que otros fármacos o sustancias químicas o la enfermedad subyacente pueden ser las explicaciones posibles.
EVENTUALES/NO CLASIFICADAS	Episodios clínicos, con alteraciones de las pruebas de laboratorio, descritos como efectos secundarios, sobre los cuales son necesarios más datos para hacer una valoración adecuada o los datos adicionales están en fase de valoración.
INVALORABLES/INCLASIFICABLES	Informes que indican reacciones secundarias que no pueden juzgarse porque la información es insuficiente o contradictoria y que no pueden complementarse o verificarse.

Tabla 2: Definiciones de la OMS para valorar la causalidad de las reacciones farmacológicas

1. La reacción adversa es un evento frecuentemente descrito que está bien documentado.
2. La recuperación ocurre con la retirada del fármaco.
3. Otras posibles causas del evento o reacción han sido excluidas.
4. La reacción se vuelve más severa al aumentar la dosis del fármaco.
5. El efecto adverso se documenta con evidencias objetivas.
6. El paciente debería experimentar un efecto similar con la administración de un fármaco similar.
7. El evento o efecto adverso debería recurrir en un test de provocación con el fármaco sospechado.

Tabla 3: Criterios de Naranjo de causalidad de efectos adversos

Centro de Información de Medicamentos	Directora Farmacéuticas María Puy Pérez Teléfonos 948 22 48 05 - 948 22 16 16 Fax 948 22 16 16 e-mail cimna@redfarma.org Edita Depósito legal Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA NA-569/2003
--	---

Horario del CIM	Lunes a Viernes: de 7,30 h. a 14,30 h. y de 16,30 h. a 19,30 h. Sábados: de 8 h. a 14 h.
------------------------	---