

Efectos adversos de la medicación sistémica en el polo anterior

T. Salvador
J. Gatell

Secció de pol anterior
Servei d'oftalmologia
Hospital Mútua
de Terrassa

Resumen

Existen numerosos efectos adversos en el polo anterior que pueden ser producidos por el uso de medicación sistémica. Es precisa una buena anamnesia para su detección y tratamiento.

Los Bifosfonatos para la prevención de la pérdida de Calcio, el Diazepam como relajante muscular, ciertos antiinflamatorios, los retinoides (vitamina A), algunos quimioterápicos, la Amiodarona y la Hidroxicloroquina que se depositan en la cornea, la Cetirizina (tratamiento de la rinitis) y el Topiramato en el grupo de los fármacos, junto con algunos productos naturales pueden producir alteraciones en la superficie ocular o en el segmento anterior. Recordar también que los síndromes muco-sinequiantes como el Stevens-Johnson están desencadenados por la ingesta de medicamentos. Comentamos el tratamiento que en la mayoría de los casos consiste en la retirada del fármaco y realizar tratamiento sintomático.

Resum

Existeixen nombrosos efectes adversos en el pol anterior que poden ser produïts per l'ús de medicació sistèmica. Es precis realitzar una bona anamnesi per a la seva detecció i tractament.

Els bifosfonats, per la prevenció de la pèrdua de calci, el Diazepam com a relaxant muscular, certs antiinflamatoris, els retinoids (vitamina A), algun quimioteràpic, la Amiodarona, i la Hidroxicloroquina que es dipositen a la còrnia, la cetirizina (tractament de la rinitis) i el Topiramat en el grup de fàrmacs, junt amb alguns productes naturals poden produir alteracions a la superfície ocular o en el segment anterior. Recordar també que les síndromes mucosinequiants com l'Stevens-Johnson estan desencadenats per l'ingesta de medicaments. Comentem el tractament que en la majoria dels casos consisteix en la retirada del fàrmac i realitzar tractament simptomàtic.

Summary

Multiple adverse drug reactions appear in the anterior segment of the eye. It is mandatory to make an exhaustive medical report in order to detect the possible drug responsible of it and then start the treatment. Bisphosphonates used to inhibit bone resorption, the Diazepam as a muscle relaxing drug, some antiinflammatories, retinoids (vitamin A), some chemotherapeutic agents, Amiodarone, and Hydrochloroquine that deposits in the cornea, the cetirizine (treatment of rhinitis), Topiramate in the group of drugs, as well as some natural products can produce alterations on ocular surface or in the anterior segment of the eye. Keep in mind that mucosinechiant syndroms as Stevens-Johnson, are triggered by some systemic drug intake. It is commented that the treatment in most of the cases consist of the drug withdrawal and symptomatic treatment.

Introducción

En la historia clínica oftalmológica a menudo nos detenemos lo suficiente en los antecedentes médicos generales ni en los fármacos que toma el paciente, y si lo hacemos, frecuentemente no somos conscientes de los efectos que éstos pueden causar en el ojo.

Es importante recordar que en la oftalmología, la tercera causa de demandas al oftalmólogo la constituyen los efectos adversos de medicamentos prescritos¹, ya sean de forma tópica o sistémica. Los casos relativos a efectos secundarios causados por fármacos son costosos de defender, indemnizar o establecer, por los serios y de largo plazo efectos de pérdida de visión que pueden causar.

Correspondencia:

Toni Salvador Playà

Pl. Robert,5

08221 Terrassa

E-mail:

oftalmo@mutuaterrassa.es

La toxicidad de un fármaco puede venir por el mal uso de la medicación, una sobredosis, o un uso del fármaco de forma no prescrita.

La organización mundial de la salud define reacción adversa a la medicación como cualquier reacción nociva, no intencionada o un efecto no deseado de un fármaco, que ocurre a dosis utilizadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento².

El objetivo de esta revisión es determinar los posibles efectos secundarios en el polo anterior de unos fármacos administrados de forma sistémica para tratar diferentes enfermedades (Tabla 1). Hemos añadido la posible toxicidad en el polo anterior de remedios naturales, los cuales no están exentos de ellos. Esperamos que ayude a diagnosticar enfermedades en el polo anterior de las cuales no podemos determinar un origen y etiquetamos como crónicas aplicando un tratamiento sintomático. En estos casos se podrían resolver sólo retirando la medicación sistémica responsable.

Detallaremos los fármacos por familias, las indicaciones por las cuales se prescriben, los efectos secundarios que provocan en el polo anterior y la posible patogenia de los efectos secundarios. El tratamiento consistirá en la retirada del fármaco y en medidas sintomáticas.

Bifosfonatos³

- *Indicación:* Cáncer de hueso osteolítico o enfermedad de Paget. Prevención de la pérdida de hueso en la menopausia.

- *Efectos secundarios oculares:* Inflammaciones del segmento anterior, uveítis, conjuntivitis, epiescleritis (Figura 1), queratitis y escleritis.
- *Patogenia:* Secreción del fármaco a través de la lágrima. Liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, y la interleukina 1 y 6. Estas citoquinas pueden actuar como de una reacción inmune contra la úvea.
- *Tratamiento:* Conservador con tratamiento tópico, excepto en casos de escleritis, donde la medicación debe suspenderse hasta que la escleritis se resuelva.

Inhibidores de la COX-2⁴

- *Indicación:* Enfermedades inflamatorias. La ventaja de éstos son los pocos efectos secundarios gastrointestinales que producen.
- *Efectos secundarios oculares:* Conjuntivitis, neovascularización corneal y cicatrización del síndrome de Stevens Johnson.
- *Patogenia:* Es posible que se secrete el fármaco en la lágrima.

Diazepam⁵

- *Indicación:* Relajante muscular.
- *Efectos secundarios oculares:* Conjuntivitis irritativa.

Fármaco	Afectación ocular	Patogenia
Bifosfonatos	Inflamación estructuras del segmento anterior	Secreción en lágrima
Inhibidores de la COX-2	Conjuntivitis, Sd.Stevens Johnson	Secreción en lágrima
Diazepam	Conjuntivitis, Sd.Stevens Johnson	Secreción en lágrima
Retinoides	Alteración corneal, Sd seco	Secreción en lágrima
Quimioterápicos	Conjuntivitis, Epífora	Secreción en lágrima
Amiodarona	Queratopatía Vórtex	Depósito del fármaco
Hidroxiclороquina	Queratopatía Vórtex	Depósito del fármaco
Cetirizina	Sd seco, Cambios pupilares	Desconocida
Antiepilépticos y anorexiantes	Glaucoma agudo, Miopía bilateral, escleritis	Edema del cristalino; espasmo de acomodación
Hierbas medicinales		
Datura	Midriasis	Anticolinérgico y parasimpaticolítico
Ginko Biloba	Hiphema	Inhibe la agregación plaquetaria
Regaliz (Glycyrrhiza glabra)	Pérdida de visión transitoria	Vasoespasmo
Niacina (vit B3)	Disminución de visión, Sd seco	Desconocido

Tabla 1.
Inhibidores de la COX-2

- Patogenia: Posible secreción del fármaco en la lágrima.

Retinoides sistémicos y vitamina A⁶⁻⁸

- *Indicación:* Acne vulgar o nodular recalcitrante, psoriasis recalcitrante o remisión de leucemia.
- *Efectos secundarios oculares:* Queratitis, opacidades corneales, úlceras corneales, reactivación de herpes simple corneal, blefaroconjuntivitis, hemorragia subconjuntival, síndrome seco con test de Schirmer normal pero BUT anómalo (Fi-

gura 2). El síndrome seco puede ser permanente a pesar de retirar el fármaco. Depósitos corneales en el estroma anterior, blancos o grisáceos. Pueden ser múltiples y de diferentes tamaños. Intolerancia a las lentes de contacto.

- *Patogenia:* Secreción del fármaco en la lágrima.

Quimioterapia sistémica⁹⁻¹⁰

- Citarabina, Mesilato Imatinib.
- *Indicación:* Cáncer de mama y gastrointestinales, leucemia.
- *Efectos secundarios oculares:* Conjuntivitis irritativa, edema periorbitario, epífora por obstrucción del drenaje nasolagrimal.
- *Patogenia:* Secreción en lágrima.

Amiodarona¹¹⁻¹²

- *Indicación:* Arritmias.
- *Efectos secundarios oculares:* Queratopatía vórtex (Figura 3) que no afecta la visión.
- *Patogenia:* Depósito del fármaco en la m. basal del epitelio corneal.
- *Tratamiento:* No precisa.

Hidroxicloroquina¹³

- *Indicación:* Lupus, Artritis Reumatoide, Profilaxis Antimalárica.
- *Efectos secundarios oculares:* Queratopatía vórtex que no afecta la visión.
- *Patogenia:* Depósito del fármaco.
- *Tratamiento:* retirar el fármaco por su toxicidad retiniana.

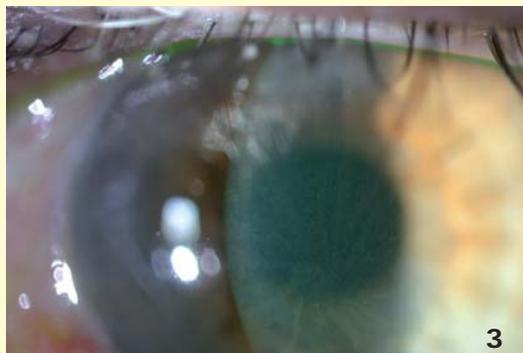
Cetirizina²

- *Indicación:* Inhibición selectiva de los receptores periféricos H1. Rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, o urticaria crónica.
- *Efectos secundarios oculares:* Cambios pupilares, visión borrosa, queratoconjuntivitis seca. Crisis oculogiras.
- *Patogenia:* Desconocida

Figura 1.
Episcleritis nodular en paciente en tratamiento con Bifosfonatos

Figura 2.
Queratitis sicca

Figura 3.
Queratopatía vórtex por amiodarona



Antiepilépticos y anorexiantes

- *Tipos:* Topiramato¹⁴⁻¹⁵ y drogas simpatomiméticas (efedrina, phendimetrazina).
- *Indicación:* Epilepsia refractaria, migrañas o para perder peso (anorexiantes¹⁶).
- *Efectos secundarios oculares:* Glaucoma agudo (Figura 4), miopía aguda bilateral, edema periorbitario, escleritis.
- *Patogenia:* Edema del cristalino y espasmo de la acomodación pueden inducir la miopía.

Medicaciones naturales y suplementos nutricionales¹⁷

Este tipo de medicación está muy extendida en la población. Se estima que el 34% de la población los toma, aunque no se comenta en la historia clínica en un 40% de los casos.

El mayor riesgo de estos productos es que no están bien regulados, y que además no tienen una indicación clara.

Antes de comercializarse no deben demostrar una seguridad ni una eficacia del producto, ya que no están sujetos a la misma legislación de los fármacos convencionales.

La potencia y la pureza de estos fármacos son muy variables según las diferentes marcas que se encuentran en el mercado, por ejemplo, sólo el 52% de los productos que en su etiqueta dicen que contienen ginseng realmente lo contienen.

Muchos de estos fármacos pueden provocar efectos secundarios o interferir con medicaciones prescritas, por lo cual es importante conocerlos (Figura 5).

Datura: (*Datura stramonium*)

Se utilizan las hojas secas de la flor.

- *Indicación:* Inflamación del ojo, asma, bronquitis, fiebre y resfriados.
- *Efectos secundarios oculares:* Midriasis.
- *Patogenia:* Contiene alcaloides que son anticolinérgicos y parasimpaticolíticos. Contiene escopolamina, hyosciamina y atropina.

Ginko Biloba

- *Indicación:* Demencia, enfermedad arterial oclusiva periférica, alteración del equilibrio, tinnitus, asma, hipertonia, angina de pecho, y tonsilitis.
- *Efectos secundarios oculares:* Hiphema espontáneo.
- *Patogenia:* Inhibición de la agregación plaquetaria.

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)

- *Indicación:* Úlcera gástrica y péptica, hepatitis C, infección del tracto respiratorio alto, apendicitis y constipación. Muy usado también como golosina, en forma de tallo o en pastillas.
- *Efectos secundarios oculares:* Pérdida de visión transitoria, con síntomas similares a la migraña pero sin dolor de cabeza.

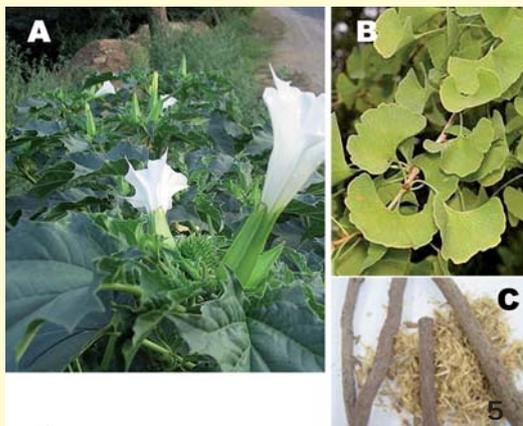
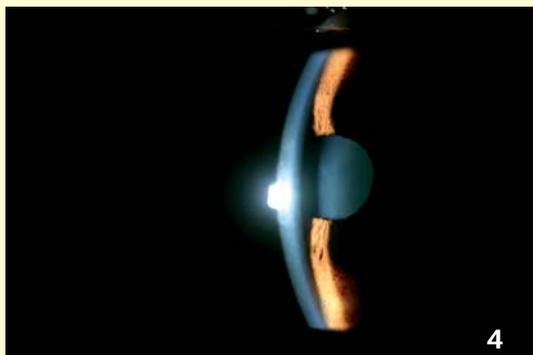


Figura 4.
Ángulo estrecho por
Topiramato

Figura 5.
Medicaciones naturales
Figura 5a.
Datura
Figura 5b.
Ginkgo Biloba
Figura 5c.
Regaliz

- *Patogenia*: Vasoespasmo de las venas del cerebro, retina y nervio óptico por efecto glucocorticoideo y noradrenérgico. También inhibe la ciclooxigenasa y tiene un efecto antiinflamatorio y antiplaquetario.

Niacina (vitamina B3)

- *Indicación*: Enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Tiene otras indicaciones como la esquizofrenia, diabetes, artritis, hipertensión, disfunción sexual y migrañas.
- *Efectos secundarios oculares*: Disminución de visión, ojo seco, queratitis punteada superficial, y otras como decoloración e hinchazón de párpados, pérdida de cejas y pestañas, edema macular, proptosis.
- *Patogenia*: Reducción del colesterol y de los triglicéridos.

Afectación de la piel y las mucosas inducida por fármacos

Existen tres entidades, el Eritema Multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson¹⁸ y la Necrosis Epidérmica Tóxica, que son manifestaciones clínicas diferentes de la misma enfermedad. Son desencadenadas por múltiples fármacos de uso corriente.

La afectación ocular consiste en una conjuntivitis sinequante que puede producir simblefaron y lesiones extensas de superficie ocular. Es necesario el diagnóstico diferencial con el Penfigoide Ocular.

Discusión

La información recogida ha sido sobre casos reportados de forma pasiva, por la cual cosa no se puede probar una relación segura causa-efecto. La seguridad relativa de un fármaco versus a sus beneficios demostrados ha de ser sopesada conjuntamente con su prescriptor antes de retirarlo.

Los bifosfonatos son el único fármaco donde se ha probado una relación causa-efecto con la aparición de escleritis.

La afectación de la superficie ocular y del polo anterior puede ser el primer signo de una reacción adversa a un fármaco. Es muy importante en la anamnesis preguntar no sólo que medicación toma sino para que enfermedad la toma, así como si hace uso indiscriminado de productos naturales para uso lúdico o terapéutico.

Bibliografía

1. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the national registry of drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology* 2004;111:1275-9.
2. Fraunfelder FW. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 2006;25:1133-8.
3. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with bisphosphonates. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:829-35.
4. Fraunfelder FW, Solomon J, Mehelas TJ. Ocular adverse effects associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Ophthalmol* 2006;124:277-9.
5. Lutz EG. Allergic conjunctivitis due to diazepam. *Am J Psychiatry* 1975;132:548.
6. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am J Ophthalmol* 2001;132:299-305.
7. Rismondo V, Ubels JL. Isotretinoin in lacrimal gland fluid and tears. *Arch Ophthalmol* 1987;105:416-20.
8. Weiss J, Degnan M, Leupold R, et al. Bilateral corneal opacities. Occurrence in a patient treated with oral isotretinoin. *Arch Dermatol* 1981;117:182-3.
9. Lochhead J, Salmon JF, Bron AJ. Cytarabine-induced corneal toxicity. *Eye* 2003;17:677-8.
10. Skolnick CA, Doughmann DJ. Erosive conjunctivitis and punctal stenosis secondary to docetaxel (taxotere). *Eye contact lens* 2003;29:134-54.
11. Fraunfelder FT, Meyer SM. Amiodarone keratopathy. *Trans Ophthalmol Soc N X* 1984;36:33-4.
12. Bridges WZ, Palay DA. Corneal deposits. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds). *Cornea: Fundamentals of cornea and external disease*. Vol 1. St Louis: Mosby 1997;417-26.
13. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. *Drug-induced ocular side effects*. 5th ed. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann; 2001. (hidroxiclor, cetirizina).
14. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:109-11.
15. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, et al. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
16. Lee W, Jee HO, Roh KH, Chung JK, Ohn YH. Anorexiant-induced transient myopia after myopic laser in situ keratomileusis. *Journal of cataract and refractive surgery* 2007;33(4):746-9.
17. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. *Am J Ophthalmol* 2004;138:639-47.
18. Goldberg D, Panigrahi D, Barazi M, et al. A case of Rofecoxib-associated Stevens-Johnson syndrome with corneal and conjunctival changes. *Cornea* 2004;23:736-7.