

Toxicidad macular y del nervio óptico por fármacos de uso sistémico

Resumen

Introducción: Una gran variedad de fármacos de administración sistémica causan toxicidad retiniana y a nivel del nervio óptico, la función visual en la mayoría de casos se afecta de forma mínima o reversible, de todas maneras la pérdida permanente o progresiva de visión puede suceder. En el presente estudio describimos una revisión de la literatura y aportamos los resultados de nuestra experiencia.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, seleccionando aquellos artículos más relevantes. Hemos revisado a su vez los pacientes sometidos a tratamiento con fármacos sistémicos retino o neurotóxicos controlados en nuestros servicios de oftalmología.

Resultados: Hemos observado siete diferentes formas de toxicidad. Disrupción de la retina o del epitelio pigmentario de la misma, retinopatía cristalina, edema macular cistoide, lesión vascular, pliegues retinianos, alteraciones visuales sin afectación retiniana visible y finalmente lesión del nervio óptico.

Conclusiones: Si bien existen miles de fármacos sistémicos, sólo unos pocos producen cambios a nivel retiniano o del nervio óptico, pero el extensivo uso de algunos agentes y el aumento de administración intravítrea de algunos de estos fármacos de uso sistémico, puede hacer aumentar el número de pacientes afectados de toxicidad de origen yatrogénico. En conclusión los oftalmólogos necesitan estar siempre alerta de los posibles cambios observados en los pacientes que estén utilizando fármacos sistémicos.

Resum

Introducció: Una amplia varietat de fàrmacs d'administració sistèmica poden causar toxicitat retiniana o a nivell del nervi òptic. L'efecte, a nivell de la visió, és la majoria de vegades mínim o reversible, però en alguns casos pot ser permanent o deteriorament visual. En el present estudi revisem la literatura i aportem els resultats de la nostra experiència.

Mètodes: S'ha realitzat una recerca bibliogràfica dels articles més rellevants. Hem revisat també els malalts atesos en els nostres Hospitals en tractament amb fàrmacs sistèmics tòxics a nivell de retina o nervi òptic.

Resultats: Hem observat set formes diferents de toxicitat: disrupció de la retina o de l'epiteli pigmentari de la mateixa, edema macular quistós, retinopatia cristal·lina, lesió vascular, plects retinians, alteracions visuals sense lesions retinians visibles, i finalment afectació del nervi òptic.

Conclusions: Si bé existeixen milers de fàrmacs d'administració via sistèmica, solament uns pocs poden produir canvis retinians, però l'extensió en l'ús de fàrmacs pot augmentar el número de malalts amb toxicitat ocular. En conclusió, els oftalmòlegs necessiten estar atents als efectes observats en el tractament amb fàrmacs d'administració sistèmica.

Summary

Introduction: A variety of systemic drugs causes retinal and optic nerve toxicity, the visual function effect in the major cases is minimal or reversible, nevertheless, permanent or progressive visual loss may occur. In the present study we revised the literature of the systemic toxicity drugs, and rapport the results of the experience in ours Hospitals.

Methods: A search of the bibliographic databases was conducted; selected relevant studies were scrutinized and included in the review. We revised also the patients submitted to chloroquine, hydroxychloroquine, tamoxifen and other oncologic agents in our Hospital, and also revised all toxic retinal degenerations of several drugs in the last 20 years.

Results: We observed seven different forms of retinal drug toxicity: disruption of the retina and retinal pigment epithelium; crystalline retinopathy; cystoid macular edema; vascular damage associated to cisplatinum, talc and oral contraceptives; retinal folds, drugs that causes visual disturbances produced by a probably retinal toxicity but without characteristic fundus abnormalities, and finally optic nerve toxicity.

Conclusions: Although there are thousands of systemic medications, only a small number produce retinal changes, but the extensively use of some agents as derivative chloroquine and oncology agents, and the increasing use of intravitreal injections, the patients with retinal toxicity degenerations may increase in the next future. In conclusion Ophthalmologists' need to maintain a high attention to the deleterious changes observed in patients in treatment with systemic drug use.

P. Romero-Aroca¹
J. Díaz²
M. Baget-Bernaldiz¹
A. Traveset-Maeso³
JA. Buil-Calvo²

¹Hospital Universitari
Sant Joan de Reus

²Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau
de Barcelona

³Hospital Arnau
de Vilanova
Lleida

Correspondencia:
Pedro Romero-Aroca
Ample 55, 1º
43202 Reus. Tarragona
E-mail: romeropere@gmail.com /
promero@grupsgassa.com

Introducción

Una gran variedad de fármacos de administración sistémica se han identificado como causantes de toxicidad retiniana y a nivel del nervio, desde la primera descripción de Withering realizada en 1785 sobre los efectos secundarios del floxglove¹, una gran variedad de fármacos han sido implicados en la toxicidad ocular; sobre todo a partir de la década de 1950, se han reconocido un gran número de fármacos con toxicidad retiniana y del nervio óptico.

La reacción frente a los fármacos puede afectar sólo a nivel de una estirpe celular del ojo o a varias de ellas, el mecanismo de reacción ocular puede tener diferentes etiologías. El primer mecanismo descrito en la literatura, de reacción tóxica de un fármaco, es la alteración de la función enzimática de las células oculares, el fármaco puede afectar directamente o tras una transformación en otra sustancia. El mecanismo metabólico diana puede estar a nivel glicídico, lipídico o proteico, además el metabolismo oxidativo puede ser el objeto de la lesión, un ejemplo de este mecanismo es el efecto de la cloroquina en el tejido retiniano, este fármaco cambia la síntesis proteica mediante su asociación a las proteínas nucleares (ADN).

El segundo mecanismo, en orden de importancia es la sobredosis de fármaco, la mayoría de estas sustancias son amfífilas con gran afinidad por los lípidos polares, como la melanina, este es el mecanismo de acción por ejemplo de las fenotiacinas.

Un tercer mecanismo de acción es la isquemia inducida por fármacos, esta forma afecta la vascularización retiniana y coroidea, especialmente la microcirculación retiniana, la lesión puede deberse a una obstrucción mecánica como en el caso del talco, o bien por una obstrucción vasoespástica como en el caso de la quinina, o bien por trombosis como es el caso de los contraceptivos orales, finalmente una vasodilatación excesiva puede también ocasionar lesiones retinianas. Igualmente reacciones inmunoalérgicas pueden ocasionar lesiones oculares, como en el caso de reacciones de Gell-Coombs tipo II, III y IV. Finalmente existen lesiones inducidas por fármacos que no tienen traducción visible a nivel anatómica, pero que si producen alteraciones fisiológicas con aparición de alteraciones visuales, como es el caso de la xantopsia o fotopsia inducidas por fármacos como la digoxina y el etanol.

Material y métodos

El objetivo del presente estudio es revisar la literatura publicada sobre toxicidad ocular de fármacos administrados por vía sistémica, y que producen lesiones a nivel de la retina y del nervio óptico. El estudio

incluye la experiencia de los autores en la toxicidad de los fármacos descritos.

Clasificación de las lesiones según tipos^{2,3}

Hemos clasificado las reacciones tóxicas de los fármacos descritos según la siguiente clasificación, que hace referencia a la forma de lesión observada (Tabla 1):

- Disrupción de la retina y del epitelio pigmentario de la retina (EPR). La importancia del EPR como tejido diana, parece que es debido a la afinidad de las sustancias tóxicas con la melanina, es la lesión típica producida por la cloroquina.
- Retinopatía cristalina, es el resultado de la acumulación de sustancias en las capas más internas de la retina, en estos casos las alteraciones visuales son sólo funcionales, es la forma típica de lesión del tamoxifeno.
- Edema macular. El edema macular puede suceder a continuación de la exposición a numerosos agentes terapéuticos, administrados de forma tópica (epinefrina y derivados) o sistémica (amiboglucósidos). El edema macular suele resolverse al retirar el fármaco, pero recurre al volverlo a administrar.
- Lesión vascular, puede ser por vasoconstricción como en el caso de los derivados del ergot, o bien por oclusión como sucede con el talco.
- Pliegues retinales, es una forma rara de toxicidad, en la que se observan pliegues en el área macular, los fármacos asociados a esta entidad suelen ser del grupo de las sulfamidas y derivados como la acetazolamida o el metronidazol. Estos fármacos se asocian a miopía transitoria y aplanamiento de la cámara anterior. La etiología puede ser edema del cuerpo ciliar o efusión corioidea, con la subsiguiente rotación del cuerpo ciliar y del diafragma formado por el iris y el cristalino. Los pliegues en el área macular pueden ocurrir por tracción a partir del vítreo consecuencia de lo anteriormente expuesto.
- Alteraciones visuales sin lesión aparente, es típico de las alteraciones visuales secundarias al tratamiento con digoxina.
- Neuropatía óptica. Son lesiones progresivas y bilaterales, con un debut marcado por alteraciones subjetivas, las lesiones sólo son observables si afectan a la porción anterior del nervio óptico (neuropatía óptica anterior), aparecerán en forma de edema de papila. Si la lesión de origen es secundaria a una lesión directa de las fibras ópticas, se desarrollara atrofia de nervio óptico. Si por el contrario la lesión es indirecta, las lesiones se comportarán en forma edematosa.

Fármaco	Tipo de lesión retiniana	Neuropatía asociada	Vía de administración habitual	Comentarios
Acetazolamida	Pliegues retinianos	Desconocido	Oral	Es un derivado de las sulfamidas
Aminoglicósidos (Gentamicine)	CME	No	Intravítrea, subconjuntival	
Canthaxantina	Retinopatía cristalina	No	Oral	Dosis dependiente
Cloroquina	Alteración – EPR	No	Oral	Dosis de seguridad < 4 mg/Kg/día
Cloroquina derivados (Hydroxicloroquina)	Alteración – EPR	No	Oral	Dosis de seguridad < 6.5 mg/Kg/día
Cisplatinum	CME	Sí (NOA, NOP)	Intra arterial	Ceguera central
Contraceptivos (oral)	Lesión Vasculare	Sí (NOA, NOP)	Oral	Etiología desconocida
Corticosteroides	CME	Sí (NOA)	Oral	Se recupera al retirar el tratamiento
COX-2-inhibidores y NSAIDs	Lesión Vasculare	No	Oral	
Deferroxamina	CME	Sí (NOA)	Oral	Dosis dependiente Dosis de seguridad < 20 mg/Kg
Digoxina	Otros	Desconocido	Oral	Síntomas si el nivel en suero es > 2.5 mg/L
Epinefrina	CME	No	Tópica	
Ergot alkaloides	Lesión Vasculare	No	Oral	Dosis dependiente lesión por vasoconstricción
Interferon	Lesión Vasculare	Sí (NOA)	Endovenosa	Retinopatía con hemorragias y isquemia, se recupera a los 5 días de interrumpir el tratamiento
Latanoprost y otras prostaglandinas	CME	No	Tópica	La incidencia de EMQ aumenta con otras causas de edema macular, incluida la pérdida de vítreo durante la cirugía de catarata
Metanol	Otros	Sí (NOP)	Oral	
Metotrexate	Alteración – EPR	Desconocido	Endovenosa	Se ha descrito toxicidad si se asocia a ciclofosfamida
Methoxyflurane	Retinopatía cristalina	Desconocido	Inhalación	Lesiones amarillentas punteadas en la región macular y alrededor de las arteriolas
Metronidazole	Pliegues retinianos	Sí (NOA)	Oral	
Nicotínico ácido	CME	No	Oral	Buen pronóstico, AGF normal
Nitrofurantoina	Retinopatía cristalina	Sí (NOA)	Oral	
Penicilamina	Alteración – EPR	Sí (NOA)	Endovenosa	Sólo 4 casos en la literatura
Fenotiazinas (Tioridazine, Clorpromazine)	Alteración – EPR	Atrofia óptica	Oral	
Quinina	Alteración – EPR	Sí (NOA)	Oral	Dosis de seguridad 250–500 mg. Sobredosis > 4.0 g puede causar: cefalea, náusea, vómito, temblor, hipotensión, y pérdida de conocimiento
Sulfa antibióticos	Pliegues retinianos	Sí (NOA)	Oral	Isquemia retiniana a veces
Talco	Lesión Vasculare	Desconocido	Endovenosa	
Tamoxifeno	Retinopatía cristalina	Sí (NOA)	Oral	

Tabla 1.
Fármacos que pueden causar degeneración retiniana

NOA: Neuropatía óptica anterior; NOP: Neuropatía óptica posterior

Método de búsqueda bibliográfica

En la presente revisión incluimos solamente los fármacos más utilizados, y aquellos que tienen un interés relevante para los lectores. Hemos incluido en las tablas otros fármacos de interés, aunque no están descritos en el texto.

La búsqueda bibliográfica ha utilizado el MEDLINE, utilizando los términos siguientes: *ocular drug toxicity, retinal drug toxicity, drugs and the eye, systemic drug toxicity, intravitreal drugs, crystalline retinopathy, cystoid macular edema, retinal folds, retinal pigment epithelium lesion, optic nerve neuropathy*.

Se seleccionó aquellos artículos que por su relevancia es necesario incluir, así como los artículos de revisión sobre el presente tema.

Textos generales de oftalmología utilizados han sido:

- *Duanes' Clinical Ophthalmology*. Autores: Tasman W, Jaeger EA⁴.
- *Medical retina*, Vol II. Autores: Ryan SJ, Schachat AP³.
- *Oeil et pathologie générale*. Autores: Flament J, Stock D.⁵
- *Retinal Degenerations associated with systemic disease*, en *Retina and Vitreous Basic and*

Clinical Science Course 2006, de la American Academy of Ophthalmology⁶.

Resultados

Fármacos que producen alteración de la retina o del epitelio pigmentario de la retina

Cloroquina y derivados

La 4- amino quinoleína es el componente de la cloroquina y la hidroxicloroquina, que son los dos fármacos más utilizados de este grupo, se utilizan extensamente para el tratamiento y profilaxis de la malaria. Estos productos forman complejos con la ferroproteína IX, un componente intermediario en la digestión de la hemoglobina por parte de los parásitos responsables de la malaria, lo que ocasiona su lisis⁷. En época tan temprana como la década de 1950, ya se reconoció que la cloroquina y sus derivados aparte de su efecto sobre la malaria, tenía efectos antiinflamatorios mediados por acciones a nivel del ADN y a través del metabolismo lisosomal, estas propiedades les han indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, lupus eritematoso y otras enfermedades reumáticas. El efecto tóxico más importante de estos fármacos es la lesión retiniana que puede producir. La primera descripción del mismo la realizó Hobbs, *et al.* en 1959 con el uso de la cloroquina⁸. Las primeras revisiones del tema⁹⁻¹² sugirieron que la cloroquina a dosis inferior a 100 gramos rara vez producían toxicidad, estos datos dieron soporte a la idea que la dosis diaria sería muy importante a la hora de determinar la aparición de efectos nocivos, así una dosis inferior a 3 mg/Kg de cloroquina y inferior a 6,5 mg/Kg de hidroxicloroquina, son seguras y nos dan un margen de seguridad elevado^{13,14}. Otros factores de riesgo a tener en cuenta son la edad, enfermedad renal y hepática concomitantes, obesidad y la presencia de retinopatías previas.

Los signos de disfunción visual preceden típicamente a los síntomas, la pérdida de reflejo foveal es el primer signo que aparece y progresa hacia la aparición de alteraciones pigmentarias maculares en forma de ojo de buey que son también visibles en la OCT (Figura 1). A nivel periférico pueden aparecer también lesiones pigmentadas dando la forma de degeneración tapeto-retiniana con atenuación de los vasos y finalmente atrofia de nervio óptico. En el campo visual aparecen escotomas paracentrales, que preceden a las lesiones retinianas visibles (Figura 2), finalmente alteraciones en la rejilla de Amsler y en la visión de colores aparecen con la toxicidad.

En el año 2002 la Academia Americana de Oftalmología publicó unas recomendaciones para el manejo de estos pacientes¹⁵, que incluía una clasificación de

Figura 1.
Paciente mujer, de 51 años de edad, tratada con cloroquina por LES durante 11 años. En la retinografía puede observarse la pérdida del reflejo foveal y el aspecto en ojo de buey

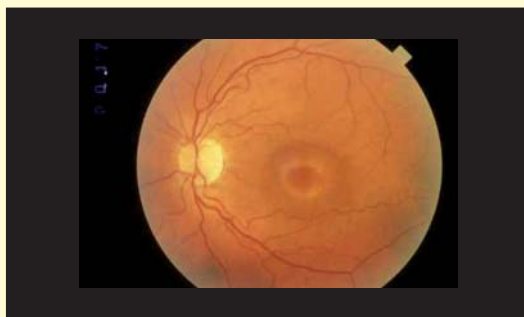
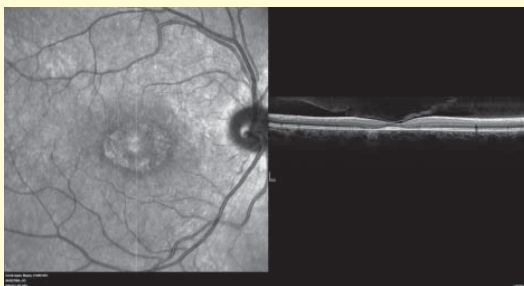


Figura 2.
Áreas dispersas de hipopigmentación alternando con áreas hiperpigmentadas, además de atenuación vascular, en una mujer de 67 años de edad tratada con tioridazina durante 20 años



los mismos en alto y bajo riesgo (Tabla 2) y el método de screening recomendado (Tabla 3).

La exploración oftalmológica debe incluir:

- Examen oftalmológico completo con determinación de la agudeza visual.
- Campo visual 10.2 de Humphrey.
- Test de Amsler.
- Visión de colores.
- Retinografía.

En caso de sospecha de lesión macular puede añadirse angiografía fluoresceínica y electroretinografía multifocal, estas exploraciones fueron determinadas en el año 2002, podemos añadir en la actualidad la exploración mediante OCT, que en su día no estaba suficientemente extendido.

En un estudio desarrollado en el Hospital universitario de Santa Creu i Sant Pau, se realizó sobre una muestra de 52 ojos de 26 pacientes tratados con cloroquina o hidroxycloquina con una edad media de $52,20 \pm 14,24$ (22-85) años. El estudio determinó el grosor de la retina, y el grosor de la capa de fibras nerviosas, en los cuatro cuadrantes maculares, finalmente se realizó una correlación con los cambios observados en el campo visual 10.2 de Humphrey. Los resultados demostraron una disminución del grosor la capa de fibras nerviosas (cloroquina

$113,06 \pm 24,51$, hidroxycloquina $128,86 \pm 20,57$) y el grosor de la retina (cloroquina $0,39 \pm 0,038$, hidroxycloquina $0,43 \pm 0,011$). Estas alteraciones fueron más evidentes con el uso de dosis de cloroquina superior a 3 mg/Kg, y se observó en todos los cuadrantes, si bien en los inferiores (nasal y temporal) es donde las diferencias fueron más acusadas. La correlación de los hallazgos con los resultados en el campo visual 10.2 fueron positivos, de tal manera que los pacientes con el mayor descenso en el grosor de la capa de fibras nerviosas presentaban escotomas paracentrales. Las conclusiones del estudio fueron:

- El tratamiento con cloroquina es más tóxico que con hidroxycloquina.
- La exploración mediante OCT debe ser incluida en el examen de estos pacientes, ante la sospecha de toxicidad.
- Si bien la toxicidad por estos fármacos se ha propuesto que se localiza a nivel del epitelio pigmentario de la retina inicialmente, en nuestro estudio hemos observado la aparición de lesión a nivel de la capa de fibras nerviosas, resultado similar a estudios más recientes que localizan a este nivel la toxicidad inicial de la cloroquina y derivados.

Fenotiacinas

La primera fenotiacina utilizada en el tratamiento médico fue el azul de metileno en 1890, utilizado

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Dosis	<6.5mg/Kg/día hydroxycloquina < 3 mg/Kg/día cloroquina	>6.5mg/Kg/día hydroxycloquina > 3 mg/Kg/día cloroquina
Duración de uso	< 5 años	> 5 años
Hábito	Sobrepeso	Sobrepeso
Enfermedad renal / hepática	No	Presente
Presencia de enfermedad retiniana asociada	No	Presente
Edad	< 60 años	> 60 años

Tabla 2.
Factores de riesgo para desarrollar retinopatía en pacientes en tratamiento con cloroquina y derivados

Pacientes con bajo riesgo	
20-29	En el momento del diagnóstico y una vez durante el tratamiento
30-39	En el momento del diagnóstico y dos veces durante el tratamiento
40-64	Cada 2 - 4 años
≥ 65	Cada 1 - 2 años
Pacientes de alto riesgo	
Sin síntomas visuales	Anual
Con síntomas visuales	Cada 3 meses o más

Tabla 3.
Screening recomendado en pacientes en tratamiento con cloroquina y derivados, según la Academia Americana de Oftalmología

Figura 3.

OCT del ojo derecho de una paciente mujer de 53 años de edad tratada por cáncer de mama en el año 1992, y desde entonces sometida a tratamiento mediante tamoxifeno, se puede observar un levantamiento subretiniano en el área foveal correspondiente con la imagen que se observa en la retinografía en tono de grises en la misma zona



Figura 4.

Retinografía del ojo derecho de la paciente de la Figura 3, en la misma podemos observar la formación de retinopatía cristalina



Figura 5.

Retinografía del ojo izquierdo de la misma paciente que la Figura 3, con el mismo aspecto de fondo de ojo



como analgésico, antielmíntico y antiséptico¹⁶, no fue hasta 1946 que se extendió su uso como fármaco psicotrópico. Actualmente se utilizan la tioridacina y la clorpromacina. En el año 1956 Kinross-Wright¹⁷ describió la aparición de degeneración pigmentaria retiniana con el uso del derivado NP-207.

- Tioridacina, este fármaco es causa de disminución de visión, discromatopsia y nictalopía¹⁸,

observándose a nivel de la retina con aspecto en sal y pimienta (Figura 2), en una etapa inicial se localizan los depósitos pigmentarios entre el ecuador y el polo posterior, en estadios avanzados a las lesiones descritas se asocian áreas extensas de despigmentación alternándose con otras de hiperpigmentación, asociadas a atenuación vascular y atrofia óptica. La angiografía fluoresceínica revela disrupción de la coriocapilar en estas zonas de rarefacción de pigmento. Como con la cloroquina la dosis diaria de fármaco parece asociada a su toxicidad¹⁸, una dosis diaria igual o inferior a 800 mg es la recomendada^{19,20}, en caso de aparición de toxicidad la interrupción del tratamiento puede mejorar el cuadro clínico²¹, si bien puede progresar en algunos casos²².

- Clorpromacina, con su utilización se han descrito diversos casos de toxicidad en forma de retinopatía pigmentaria²³⁻²⁶, pero el problema que es muchos de estos pacientes han utilizado tioridacina previamente, con lo cual los posibles efectos tóxicos quedan enmascarados.

El mecanismo exacto de toxicidad de estos fármacos es desconocido; Weekley, *et al.*²⁷ han propuesto que la cadena piperdil, presente en la tioridacina pero no en la clorpromacina, puede producir inhibición enzimática con la subsiguiente toxicidad.

Fármacos que producen retinopatía cristalina

Tamoxifeno

Es un antiestrógeno no esteroideo utilizado desde 1970 en el tratamiento de los tumores de mama con receptores de estrógeno positivos, en el cáncer de ovario de páncreas y en un limitado número de melanomas. La primera toxicidad retiniana fue descrita por Kaiser-Kupfer & Lippman en 1978²⁸. La dosis estándar es inferior a 20mg/día, y las reacciones adversas oculares aparecen en un 1%-2% de casos. La toxicidad retiniana por tamoxifeno aparece usualmente después de 1 año de terapia cuando la dosis total es superior a 100 gramos, o bien si la dosis diaria ha sido superior a los 20 mg. Podemos observar la presencia de depósitos blanquecinos altamente retractiles en el área paramacular, la retinopatía puede inducir edema macular quístico, cambios pigmentarios en el área macular, hemorragias parafoveales y alteraciones en el epitelio pigmentario retiniano a nivel periférico^{29,30}.

El estudio histológico de las lesiones bajo microscopía electrónica revela la presencia de lesiones a nivel de la capa de fibras del nervio óptico y en la capa plexiforme interna, el tamaño de las mismas es de 3 a 35 μm , siendo las mayores (30 a 35 μm) extracelulares y las más pequeñas intracelulares, la

degeneración observada se asemeja a la producida por la amiloidosis³¹.

La impresión de que la toxicidad aparece sólo tras la utilización durante largo tiempo del fármaco es falsa, incluso en pacientes con poco tiempo de uso del fármaco pueden aparecer cuerpos cristalinos, de manera que todos los pacientes que utilicen este fármaco deben someterse a revisiones periódicas de la retina.

Una forma especial de toxicidad ha sido descrita, en pacientes que utilizan tamoxifeno y que sucede a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, los síntomas incluyen pérdida de visión y a la exploración podemos observar edema de retina, hemorragias y edema de papila, se ha querido relacionar esta reacción a la actividad antiestrogénica del fármaco, resultado tal vez de un efecto tromboembólico a nivel ocular.

La presencia de alteración de la visión de colores, se ha querido implicar como índice de discontinuar el tratamiento, así Gorin, *et al.*³² han aconsejado discontinuar el tratamiento durante 3 meses y volverlo a instaurar tras este lapso de tiempo, si aparecen nuevas alteraciones den la visión de colores debe interrumpirse su utilización.

En el Hospital Universitario Sant Joan hemos descrito un caso de toxicidad ocular por tamoxifeno que hemos tenido la oportunidad de estudiar mediante OCT (Figuras 3-5), se trata de una mujer tratada por cáncer de mama en 1992 y tratada durante 13 años con tamoxifeno, apareciendo retinopatía cristalina tras este periodo, observándose edema macular quístico y pérdida de visión a 0,6 en el ojo derecho y 0,4 en el izquierdo³³.

Cantaxantina

Es un carotenoide utilizado como colorante alimenticio y a la vez como fármaco para tratar reacciones de fotosensibilidad, y desde 1979 su uso se ha extendido para conseguir un bronceado cutáneo. En 1982 Cortin, *et al.*³⁴ fueron los primeros en describir la aparición de retinopatía cristalina en el área macular asociada al uso de cantarina, describiendo la misma como maculopatía en pajitas de oro.

La toxicidad se desarrolla cuando la dosis total excede de 37 gramos induciendo depósitos en un 50% de casos, y si la dosis excede de 60 gramos en un 100% de casos³⁵. La toxicidad puede aparecer a dosis más pequeñas si existen lesiones previas a nivel del epitelio pigmentario de la retina, hipertensión ocular y uso concomitante de otros beta-carotenos.

La lesión parece estar situada a nivel de las células de Muller, provocando disfunción en las mismas. A nivel clínico la agudeza visual suele ser normal a pesar de existir numerosos depósitos cristalinos en

el área macular, si bien la adaptación a la oscuridad puede estar disminuida, siendo el EOG normal. En el ERG existen actualmente discrepancias sobre su afectación, así Arden, *et al.*³⁶ describieron una pequeña reducción en la onda b, que para ellos era reproducible, si bien otros autores no han podido demostrar tal término.

Fármacos que producen edema macular

Corticosteroides

La administración de corticosteroides por vía sistémica puede dar lugar a la aparición de corioidopatía serosa central. Los corticoides por si mismos parecen tener un efecto tóxico mínimo, pero las sustancias que acompañan su presentación como el cloruro de benzalconio o el cloruro de mystril gamma-picolinum serían los causantes del daño retiniano.

Quinina

Es una quinoleína similar a la cloroquina utilizada en el tratamiento de la malaria, si la utilización es a dosis comprendidas entre 250 y 500 mg rara vez aparecerá toxicidad. Las dosis elevadas administradas superiores a 4 g pueden causar cefalea, náuseas vómitos, temblores, hipotensión, y pérdida de conciencia. A estas dosis se puede producir en numerosas ocasiones de pérdida de visión. La forma de toxicidad incluye edema de retina moderado sobre todo a nivel macular, con dilatación venosa y con un aspecto normal de las arteriolas, tras unas semanas las arteriolas se lesionan, observándose un atenuación de las mismas y puede aparecer atrofia del nervio óptico, el estadio final de la toxicidad se parece al de una oclusión de la arteria central de la retina^{37,38}.

Gentamicina

La gentamicina es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos, que se ha usado extensamente en oftalmología en el tratamiento de la endoftalmitis postoperatoria mediante inyecciones intravítreas, y durante unos años como antibiótico profiláctico de la misma, bien en forma de inyección subconjuntival o bien mediante su inclusión en el líquido de perfusión ocular. Su reabsorción tiene lugar a nivel de la cámara anterior teniendo una vida media de 33 horas, dentro de la misma. Entre sus efectos secundarios se ha descrito en la literatura la aparición de edema macular quístico tras su utilización³⁹⁻⁴².

Otros aminoglucósidos han sido implicados también en la misma forma de toxicidad retiniana como la amikacina, y la tobramicina, si bien la gentamicina ha demostrado ser el más tóxico del grupo a nivel ocular⁴⁰, en el estudio de Ball, *et al.*⁴³ el uso de gentamicina intracamerular a dosis de 8 µg/ml, tras la cirugía de catarata demostró que no tenía efectos tóxicos significativos a nivel macular o de la función

visual; pero si la dosis es de 15µg/ml o superior un 33% de casos presentarían lesiones a nivel macular.

La toxicidad de estos antibióticos parece potenciarse por los excipientes utilizados, siendo estos responsables en gran medida de la toxicidad retiniana. Clínicamente podemos observar que al retina deviene traslúcida y edematosa, con hemorragias superficiales e intraretinales, exudados blandos, estrechamiento arteriolar y dilatación venosa. En la angiografía fluoresceínica, podemos observar áreas de no perfusión retiniana; y en el ERG podemos detectar alteraciones que llegan incluso a su extinción. Los cambios crónicos incluyen glaucoma neovascular, degeneración pigmentaria y atrofia óptica.

Desde el año 1994 al 1997 nosotros (en el Hospital universitario Sant Joan) usamos gentamicina en la botella de infusión durante la cirugía de cataratas, la dosis utilizada fue de 8 µg/ml, en total 2.124 ojos de 1.117 pacientes fueron tratados mediante esta técnica de profilaxis infecciosa. A pesar del uso de la gentamicina observamos 5 casos de endoftalmítis (0,23%), en el mismo periodo de tiempo 1.997 ojos de 1.037 pacientes fueron sometidos a cirugía sin la profilaxis con gentamicina, observándose 4 casos de endoftalmítis (0,20%), con lo que llegamos a la conclusión que como antibiótico profiláctico no tenía utilidad, por el contrario en el grupo con gentamicina observamos dos posibles casos de toxicidad por la misma. Los dos casos eran un paciente varón de 77 años diabético tipo II con retinopatía diabética leve sin afectación macular, que sufrió edema macular asociado a hemorragias superficiales a las 24 horas de la cirugía (había constancia previa de no afectación del área macular por la diabetes) y que desarrolló edema macular quístico crónico posteriormente; el segundo caso fue una mujer de 73 años diabética tipo II sin retinopatía que desarrolló hemorragias superficiales en el área macular asociada a exudados blandos y dilatación venosa de todo el polo posterior, el cuadro desapareció a las 2 semanas pero permaneció edema macular quístico. Estos dos casos fueron etiquetados de posible toxicidad por gentamicina, no pudiendo confirmar la misma con total seguridad, dada la presencia de otros factores asociados en ambos pacientes (la presencia de diabetes mellitus), de todas formas dejamos de utilizar la gentamicina en la infusión durante la cirugía como técnica de profilaxis.

Fármacos que producen lesión vascular

Quinina

La toxicidad retiniana se ha descrito previamente en el apartado de edema macular, apartado al que remitimos al lector.

Talco

La fórmula química del talco es silicato de magnesio, que es utilizado en la manufactura de diversos

fármacos de administración vía oral incluida la metadona utilizada en el tratamiento de drogadicciones. Aquellos sujetos que abusan de estas medicaciones son los que van a desarrollar la toxicidad, sobre todo si usan estos productos en disolución acuosa para administración endovenosa. El talco emboliza las arteriolas retinianas, lugar donde sucede la oclusión de pequeños vasos sanguíneos sobre todo a nivel del polo posterior, en casos avanzados las lesiones que aparecen en el fondo de ojo pueden parecer retinopatías isquémicas^{44,45}.

Cisplatino, Carmustina (BCNU)

Los agentes alquilantes cisplatino y carmustina (BCNU), se utilizan en el tratamiento de gliomas y en casos de cáncer metastático de pulmón. Cuando su administración se realiza pro vía intracarotídea puede aparecer toxicidad retiniana, en total se han descrito tres tipos diferentes de toxicidad^{46,47}.

- La primera es la lesión vascular, que sucede habitualmente tras la infusión endovenosa del fármaco a nivel periférico. El resultado es la pérdida de visión irreversible secundaria a vasculitis con oclusión arterial y edema de papila⁴⁸.
- La segunda forma de presentación es la retinopatía pigmentaria de la mácula, asociada a disminución marcada de la visión con alteraciones a nivel del ERG. Los cambios pigmentarios han sido observados tras la administración combinada de cisplatino y BCNU, vía endovenosa, probablemente son secundarios a la toxicidad retiniana por el platino a nivel de la retina.
- La tercera, consiste en aparición a nivel de fondo de ojo de exudados blandos, hemorragias, exudados duros a nivel macular, y edema de papila, esta forma de presentación suele ser secundaria a dosis elevadas durante la quimioterapia.

Inhibidores de la Ciclo-oxigenasa-2 (COX-2), antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Los fármacos inhibidores de la COX-2 están indicados en el tratamiento de la artritis reumatoide, neuralgias importantes y dismenorrea, a través de un bloqueo selectivo de los receptores COX-2, su efecto antiinflamatorio parece ser efectivo con un menor número de efectos gastrointestinales adversos, incluyen el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, rofecoxib, nimesulide y etodolaco. Los efectos secundarios oculares incluyen visión borrosa, la causa estaría en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, las cuales controlan el flujo sanguíneo retiniano. Tanto los inhibidores de la COX-2 como los de la COX-1 (antiinflamatorios no esteroideos) alterarían la regulación del flujo sanguíneo retiniano, con alteración de la visión. Existe un subgrupo de inhibidores de la COX-2 que tienen estructura química derivada de las sulfamidas (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y nimesulide), éstos podrían alterar el cuerpo ciliar

mediante su edematización, dando lugar a efusión coroidea y desplazamiento anterior del diafragma iris-cristalino. En todos los casos, al interrumpir el tratamiento los efectos oculares adversos regresan en un plazo de 72 horas.

Fármacos que producen pliegues retinianos

La mayoría de fármacos que causan lesiones retinianas de tipo pliegues retinianos son derivados de las sulfamidas, e incluyen:

- Sulfamidas
- Acetazolamida
- Ethoxizolamida
- Clortalidona
- Hidroxiclorotiazida
- Triamterene
- Metronidazol

Todos estos fármacos, tienen una estructura similar a las sulfamidas, y pueden producir un edema a nivel del cuerpo ciliar asociado a efusión coroidea, con el subsiguiente desplazamiento anterior del diafragma formado por el iris y el cristalino. Este desplazamiento da lugar a una miopía aguda transitoria, estrechamiento de la cámara anterior con posibilidad de cierre angular, y formación de pliegues retinianos⁴⁹⁻⁵¹. La angiografía fluoresceínica revela pérdida de fluido vascular, y los pliegues son debidos presuntamente a la tracción vítrea de la macula resultante de la elongación axial del ojo.

Fármacos que producen alteraciones visuales sin lesión retiniana aparente

Digoxina

La primera descripción de la posible toxicidad por digoxina a nivel ocular la realizó Withering W en 1875¹, este autor describió la aparición de visión, que él definió como "confusa", de tal manera que los objetos aparecían de color verde o amarillo. Aproximadamente un 7% de todos los pacientes tratados con digoxina presentan signos de toxicidad, habitualmente se quejan de xantopsia (roja, amarilla, verde, azul o blanquecina) de los objetos que les rodean⁵²; otros síntomas incluyen visión borrosa o ver a través de niebla, además pueden presentar: fopsias, diplopía, dolor con los movimientos oculares, escotomas centelleantes, fotofobia, visión de destellos luminosos y finalmente se han descrito algunos casos de escotoma central. El intervalo entre la instauración del tratamiento con digoxina y la aparición de los síntomas es muy variable, y el mecanismo de toxicidad no se conoce. Los fenómenos anteriormente descritos, muchos caen dentro de lo

que podemos definir como fenómenos entópticos, que se cree que tienen su origen a nivel de la retina, de ahí el pensar en un posible origen tóxico a nivel retiniano. Un interesante estudio de Langham, *et al.*⁵³ demostró la pérdida de fotorreceptores, células bipolares y ganglionares en la retina después de la administración intravítrea de ouabaina (derivado digitálico) en conejos albinos, además constató la presencia de una inhibición de la actividad de la adenosina trifosfatasa, esta inhibición puede ser uno de los posibles mecanismos de la acción tóxica. Los síntomas oculares generalmente suceden en pacientes que presentan un cuadro de toxicidad a nivel sistémico, si bien en ocasiones los niveles de digoxina están dentro de los límites normales.

A la exploración ocular estos pacientes presentan una agudeza visual normal o mínimamente disminuida, alteración franca de la visión de colores, fondo de ojo normal, angiografía fluoresceínica normal, y en las pruebas electrofisiológicas: el EOG es típicamente normal y el ERG presenta patrones generalmente alterados, esta alteración a nivel del ERG regresa a la normalidad cuando la medicación se interrumpe o se disminuye la dosis de medicamento^{54,55}.

Metanol

Este alcohol, lo describiremos también en la afectación del nervio óptico. La toxicidad retiniana por metanol ha sido descrita desde que se producen bebidas alcohólicas. La dosis necesaria para producir toxicidad, es realmente baja, así Grant VM⁵⁶ estableció que una pequeña dosis de un tercio o un medio de onza pueden causar daños severos. Inicialmente la toxicidad la podremos apreciar en forma de edema de papila asociado a edema de retina extenso, presentando los pacientes descensos en la visión central y o periférica. La lesión histológica se produce a nivel de las células ganglionares de la retina. La toxicidad del metanol se ha asociado con la acidosis que produce, a nivel sistémico, y hemos de tener en cuenta que el nivel de acidosis se va a relacionar con el pronóstico vital del paciente⁵⁷⁻⁵⁹.

Fármacos que producen neuropatía óptica (Tabla 4)

Amiodarona

Este fármaco administrado para el tratamiento de la arritmia, produce numerosos efectos secundarios a nivel ocular, es de todos conocidos su depósito a nivel corneal, pero tal vez menos conocida es su capacidad de lesionar el nervio óptico en forma de neuropatía, que puede ser unilateral o bilateral⁶⁰. El aspecto habitual es de neuropatía con edema de papila, hemorragias superficiales en llama y exudados blandos, se asocia a retracción concéntrica del campo visual, siendo más rara la aparición de atrofia

Tabla 4.
Fármacos más frecuentes,
que pueden causar
neuropatía óptica

Fármaco	Neuropatía óptica anterior	Neuropatía óptica retrobulbar	Comentarios
Amiodarona	+		Neuropatía óptica edematosa, atrofia óptica
Aspirina		+	
Cefaloridina	+		Alteraciones pigmentarias retinianas asociadas
Clorambucil	+		Hipertensión endocraneana
Cloranfenicol	+++	+	Toxicidad medular, atrofia óptica
Ciclosporina	+		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Ciprofloxacino		+	
Cisplatino	+++	+	Ceguera cortical
Contraceptivos orales	+	+	Por lesión vascular
Corticoides	+++		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Dapsona		+	En caso de sobredosis
Disulfiram	+	+++	Puede mejorar al retirar el tratamiento
Derivados del ergot	+		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Etambutol		+++	Evolución desfavorable en la mayoría de casos
Ibuprofeno y derivados / Indometacina / Naproxeno / Ketoprofeno / Piroxicam / Fenilbutazona	+++	++	Hipertensión endocraneana a veces
Isoniacida		+++	Polineuritis de miembros inferiores
Linezolid		+	Toxicidad tras el uso crónico del antibiótico
Litio	+++		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Metanol	+	+++	Lesión primaria a nivel de la lámina cribosa
Metronidazole	++		7 casos descritos en la literatura, 5 de ellos mejoraron al retirar el tratamiento
Penicilamina	++	+	Posible reacción de hipersensibilidad en su origen
Penicilina	+++		Edema papilar con hipertensión endocraneana
Contrastes radio-opacos	+	+	Lesiones diseminadas de las vías ópticas y de la retina
Quinina	+++		Puede asociarse a lesión retiniana
Retinol o vitamina A		++	Se han descrito numerosos casos de edema papilar por hipertensión endocraneana
Sulfamidas	++		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Tamoxifen	+		Puede mejorar al retirar el tratamiento
Tetraciclinas		++	Puede mejorar al retirar el tratamiento
Vincristina	+	++	Neuropatía periférica motora y alteración de los pares craneales

NOA: Neuropatía óptica anterior; NOP: Neuropatía óptica posterior

del nervio óptico^{61,62}. La neuropatía puede suceder entre uno y 72 meses después de la administración continuada del fármaco; siendo su evolución favorable a la retirada del medicamento al cabo de unas semanas. Histológicamente se observan acúmulos lamelares de inclusión intra citoplasmáticos en los axones de mayor diámetro, que darían lugar a un edema papilar por bloqueo del flujo axoplásmico, o bien a una neuropatía retrobulbar. Estas inclusiones

se corresponden a una combinación de lípidos con amiodarona^{63,64}.

Intoxicación alcohólico-tabáquica

Es tal vez la forma más conocida de lesión tóxica del nervio óptico. La forma en que el alcohol lesiona al nervio óptico es poco conocida, pero parece que se debe a deficiencias de vitaminas B6, B9 y B12,

este déficit es el responsable de una disfunción en la producción de energía necesaria para el transporte axonal del nervio óptico.

En relación al tabaco, el mecanismo de toxicidad sería a través de los cianuros presentes en el mismo, que darían lugar a una lesión vascular o bien a una modificación en el metabolismo del zinc.

Los síntomas debutan entre los 35 y 65 años de edad, pudiendo asociarse a polineuropatías. La mejoría de la función visual se produce habitualmente si se detiene el consumo de tabaco y alcohol, pero hemos de recordar que en los casos muy evolucionados, con gran severidad de lesión neuronal, la recuperación puede ser mínima.

El conocimiento de esta entidad es muy importante sobre todo en aquellos pacientes que van a ser sometidos a cirugía de catarata, dadas las implicaciones de mala recuperación visual en el postoperatorio de la misma que van a presentar estos sujetos. Para muestra de la importancia de la entidad en nuestros pacientes, en una revisión de los últimos dos años de todos los pacientes sometidos a cirugía de catarata en el Hospital universitario de Sant Joan de Reus, de un total de 3.080 cataratas intervenidas de 2107 pacientes presentaban neuropatía por alcohol-tabaco un total 42 ojos de 21 pacientes que representaban un 0,99% de todos los pacientes intervenidos, por lo tanto debemos tener muy presente esta entidad antes de someter a cirugía los pacientes con catarata.

Metanol

Esta forma de alcohol se halla presente en numerosos licores de fabricación casera. Este tipo de alcohol puede dar lugar a lesiones muy severas incluso a dosis pequeñas, teniendo incluso un mal pronóstico vital en algunos pacientes. La dosis tóxica empieza a partir de 15 ml, si bien existe una susceptibilidad individual que puede hacer variar la cantidad de alcohol a ingerir para que sea tóxica. Si el metanol se absorbe rápidamente en gran cantidad aparecen náuseas y vómitos por irritación del tracto gastrointestinal. Pero los efectos tóxicos característicos no aparecen hasta las 18 a 48 horas tras la ingesta. El déficit visual puede ser variable y llegar a la ceguera⁶⁵. En el curso de la fase aguda aparece un escotoma central o centro-cecal, responsable de la baja visión, rara vez aparece una retracción del campo periférico. En el fondo de ojo se aprecia hiperemia y edema de la papila y la retina adyacente, las venas aparecen ingurgitadas y se asocian hemorragias en llama. La evolución oftalmológica depende de la severidad de la intoxicación, puede haber una recuperación completa o bien incompleta llegando incluso a la ceguera, la presencia de midriasis inicial es signo de mal pronóstico. En la histología se puede apreciar necrosis del nervio óptico empezando detrás de la lámina cribosa, coexiste efusión serosa subretiniana y edema de retina. El edema de los oligodendrocitos,

observado en la histología, es la causa probable de la compresión de los axones del nervio óptico^{66,67}. El agente causal sería un metabolito del metanol, el ácido fórmico o bien los formatos que se forman a partir de él, y que inhibirían la citocromo oxidasa. El metanol añadido al carburante de los vehículos, puede ser causa de toxicidad por inhalación.

Disulfiram

Este agente bloqueante del catabolismo del alcohol, con efecto antabus del mismo, puede ser origen de neuropatías ópticas bilaterales, tras su uso durante varios meses de forma continuada. Su forma de presentación habitual es como neuropatía óptica retrolbulbar bilateral, que regresa al detener la ingesta⁶⁸.

Antiinflamatorios no esteroideos

Si bien la afectación neuronal de estos medicamentos es rara, se han descrito en la literatura casos de neuropatía óptica secundaria a su utilización. Su forma de presentación es como edema de papila asociado la mayoría de veces a hipertensión endocraneana. El tiempo medio de aparición es de 9 meses tras su uso continuado, teniendo lugar la regresión de la lesión tras 3 meses de detener su administración^{69,70}.

Etambutol

Si algún fármaco es conocido por sus efectos adversos a nivel del nervio óptico este es el etambutol, utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, se conocen sus efectos deletéreos desde el año 1962. La lesión es dosis dependiente, afectando a un 18% de sujetos que han recibido una dosis de 35 mg/Kg/día, frente a un 2,25% de los que reciben 25 mg/Kg/día, siendo el riesgo muy pequeño si la dosis es inferior o igual a 15 mg/Kg/día⁷¹⁻⁷⁴. La dosis de fármaco tóxica tiene que tener un ajuste si el paciente está en insuficiencia renal⁷⁶. Si bien al detener su administración los síntomas regresan⁷⁷, hemos de tener en cuenta que este fármaco puede llevar a la atrofia óptica a los pacientes que lo usan. Si se asocia isoniazida (situación habitual) el potencial tóxico aumenta.

La discromatopsia es habitualmente el primer signo que podemos observar, siendo el segundo la lesión del campo visual en forma de escotoma central o centro-cecal. El examen oftalmológico debe incluir la práctica de agudeza visual, visión de colores, campo visual. La pauta habitual de seguimiento de estos pacientes debe ser:

- Una primera visita al instaurar el tratamiento.
- Visitas sucesivas en los días 15 y 21 tras iniciar el tratamiento.
- Controles cada 2 meses.

Isoniazida

Es con el etambutol el fármaco con toxicidad a nivel del nervio óptico más conocida. Es también un antitu-

berculoso, que se administra en numerosas ocasiones juntamente al etambutol, aumentando el riesgo de toxicidad de ambos. Puede asociarse polineuritis de los miembros inferiores. El intervalo de aparición de la toxicidad es variable de entre 10 y 40 días tras la instauración del tratamiento. Los factores que favorecen su aparición, aparte de la asociación a etambutol, es la dosis superior a 10 mg/Kg/día, edad superior a los 30 años, y la existencia de carencias nutricionales en el sujeto (1).

Linezolid

Este antibiótico (oxazolidinone) ha demostrado que es útil en el tratamiento de las endoftalmitis, sobre todo gracias a su eficacia frente a los estafilococos meticilina-resistentes y los estreptococos penicilina-resistentes. Recientemente se han descrito casos de toxicidad en forma de neuropatía óptica asociada a neuropatía periférica, tras el uso continuado de antibiótico durante un periodo de 5 a 10 meses, todos los casos descritos son bilaterales con pérdida de agudeza visual desde 0,3 a contar dedos, la agudeza visual se recuperó en todos los casos entre los 1 a 8 meses tras cesar el tratamiento⁷⁸⁻⁸².

Conclusiones

Las reacciones adversas a los medicamentos son un problema de salud pública, y es importante el conocimiento de los mismos por parte del personal sanitario que los utiliza habitualmente, debiendo a su vez extender el conocimiento de los mismos a la población general, dado el abuso que habitualmente se hace de la medicación por vía sistémica, muchas veces sin control médico alguno.

De los fármacos que pueden causar toxicidad retiniana o a nivel del nervio óptico algunos son de uso casi exclusivo de los oftalmólogos como la acetazolamida o el latanoprost, con lo que el conocimiento de sus efectos deletéreos deben conocerse antes de proceder a su administración. Otros muchos son usados por endocrinólogos y reumatólogos, especialidades que en numerosas ocasiones se entrecruzan sus pacientes con los oftalmólogos, dado el control que en numerosas ocasiones deben realizar estos pacientes por posibles alteraciones oculares que presentan. En resumen es necesario que los oftalmólogos estén constantemente actualizados en lo que respecta a las posibles complicaciones de los fármacos de uso sistémico.

Por suerte muchos de los efectos oculares de los fármacos sistémicos, son reversibles con el cese del tratamiento, sobre todo si se detectan en fases precoces, pero no hemos de olvidar que en algunos casos, como sucede con la cloroquina y sus derivados, el cese del tratamiento no impide que las lesiones

oculares progresen, hasta causar una pérdida irreversible de visión.

Hemos de tener muy en cuenta que el diagnóstico de las reacciones adversas de los medicamentos, son difíciles de detectar, sobre todo en fases incipientes, y requieren un alto índice de sospecha, y un cuidadoso examen de los pacientes; es pues necesario el conocimiento exhaustivo de los fármacos que poseen la capacidad potencial de producir efectos oculares adversos.

Finalmente recordar que es imprescindible el screening de todos los pacientes sometidos a tratamiento mediante estos fármacos con efectos oculares adversos, para detectar lo más precozmente posible cualquier efecto tóxico sobre la retina o el nervio óptico.

Bibliografía

1. Withering W. *An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases*. London: Broomsleigh Press, 1785.
2. Schwartz SG, Mieler WF. Medications and retinal toxicity. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:517-28.
3. Mitra RA, Mieler WF. Drug toxicity of the posterior segment. En: Ryan SJ, Schachat AP. *Retina*. St. Louis: Mosby Inc. 2001;1779-95.
4. Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicology chapter 37. En: Tasman W, Jaeger EA. *Duanes' Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Ed Lippincott 1990;1-24.
5. Raspiller A, Larcen A, Trechot PH, Maalouf T. Intoxications et pathologie iatrogène. En: Flament J, Stock D. *Oeil et pathologie générale*. Paris: Ed Masson 1997;215-76.
6. Retinal Degenerations associated with systemic disease in Retina and Vitreous. *Basic and Clinical Science Course Section 12*. American Academy of Ophthalmology. San Francisco 2006;231-51.
7. Mackenzie AH. Pharmacologic actions of 4-aminoquinoline compounds. *Am J Med* 1983;75:35.
8. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959;2:478.
9. Nylander V. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol* 1967;92:1.
10. Hobbs HE, Eadie SP, Somerville F. Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Br J Ophthalmol* 1961;45:284.
11. Hendkind P, Rothfield NF. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *N Engl J Med* 1963;269:433.
12. Arden GB, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1966;5482:270.
13. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses with retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139.

14. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalaria agents. *Am J Med* 1988;85:23.
15. 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;109:1377-82.
16. Potts AM. The concentration of phenothiazines in the eye of experimental animals. *Invest Ophthalmol* 1962;1:522.
17. Kinross-Wright V. Clinical trial of a new phenothiazine compound: NP-207. *Psychiatr Res* 1956:89.
18. Weekley RD, Potts AM, Reboton J, May RH. Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Arch Ophthalmol* 1961;64:65-76.
19. Neves MS, Jordan K, Dragt H. Extensive chorioretinopathy associated with very low dose thioridazine. *Eye* 1990;4:767-70.
20. MacKenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 1983;75:40-5.
21. Marmor MF. Is thioridazine retinopathy progressive? relationship of pigmentary changes to visual function. *Br J Ophthalmol* 1990;74:739-42.
22. Meredith TA, Aaberg TM, Willerson D. Progressive chorioretinopathy after receiving thioridazine. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1172-6.
23. DeLong SL, Poley BJ, McFarlane Jr JR. Ocular changes associated with long-term chlorpromazine therapy. *Arch Ophthalmol* 1965;73:611-7.
24. Wolfensberger TJ. Toxicology of the retinal pigment epithelium. En: Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds). *The retinal pigment epithelium: function and disease*. New York: Oxford University Press 1998;621-47.
25. Mathalone MBR. Eye and skin changes in psychiatric patients treated with chlorpromazine. *Br J Ophthalmol* 1967;51:86-93.
26. Siddall JR. The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake. *Arch Ophthalmol* 1965;74:460-4.
27. Weekley RD, Potts AM, Reboton J, et al. Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. *Arch Ophthalmol* 1960;64:65.
28. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:315.
29. McKeown CA, Swartz M, Blom J, Maggiano JM. Tamoxifen retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1981;65:177-9.
30. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol* 1994;117:772-5.
31. Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. Tamoxifen retinopathy: A clinicopathological report. *Ophthalmology* 1981;88:89.
32. Gorin MB, Day R, Constantino JP, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998;125:493-501.
33. Baget-Bernaldiz M, Sioler Lluís N, Romero-Aroca P, Traveset Maeso A. Optical coherence tomography study in tamoxifen maculopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008;83:615-8.
34. Cortin P, Boudreault G, Rousseau AP, Tardif Y, Malenfant M. La retinopathie a la canthaxanthine, II: facteurs predisposants. *Can J Ophthalmol* 1984;19:215-9.
35. Boudreault G, Cortin P, Corriveau LA, et al. A retinopathie a la canthaxantine, Part I. Etude clinique de 51 consommateurs. *Can J Ophthalmol* 1985;18:325.
36. Arden GB, Oluvole JOA, Polkinghorne P, et al. Monitoring of patients taking canthaxanthin and carotene: An electroretinographic and ophthalmological survey. *Hum Toxicol* 1989;8:439.
37. Brinton GS, Norton EWD, Zahn JR, Knighton RW. Ocular quinine toxicity. *Am J Ophthalmol* 1980;90:403-10.
38. Bacon P, Spalton DJ, Smith SE. Blindness from quinine toxicity. *Br J Ophthalmol* 1988;72:219-24.
39. Campochiaro PA, Lim JI, et al. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:48-53.
40. McDonald HR, Schatz H, Allen AW, et al. Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin. *Ophthalmology* 1986;93:871-7.
41. Brown GC, Eagle RC, Shakin EP, Gruber M, Arbizio VV. Retinal toxicity of intravitreal gentamicin. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1740-4.
42. Campochiaro PA, Conway BP. Aminoglycoside toxicity - a survey of retinal specialists: Implications for ocular use. *Arch Ophthalmol* 1991;109:946-50.
43. Ball JL, Barret GD. Prospective randomized controlled trial of the effect of intracameral vancomycin and gentamicin on macular retinal thickness and visual function following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:789-94.
44. Atlee WE. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug users. *JAMA* 1972;219:49.
45. Tse DT, Ober RR. Talc retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;90:624-40.
46. Grimson BS, Mahely Jr MS, Dubey HD, et al. Ophthalmic and central nervous system complications following intra-carotid BCNU (Carmustine). *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1981;1:261-4.
47. Miller DF, Bay JW, Lederman RJ, et al. Ocular and orbital toxicity following intracarotid injection of BCNU (carmustine) and cisplatinum for malignant gliomas. *Ophthalmology* 1985;92:402-6.
48. Kupersmith MJ, Frohman LP, Choi IS, et al. Visual system toxicity following intra-arterial chemotherapy. *Neurology* 1988;38:284-9.
49. Grinbaum A, Ashkenazi I, Avni I, Blumenthal M. Transient myopia following metronidazole treatment for trichomonas vaginalis. *JAMA* 1992;267:511-2.
50. Maddalena MA. Transient myopia associated with acute glaucoma and retinal edema: following vaginal administration of sulfanilamide. *Arch Ophthalmol* 1968;80:186-8.

51. Ryan EH, Jampol LM. Drug-induced acute transient myopia with retinal folds. *Retina* 1986;6:220-3.
52. Withering W. *An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases*. London: Robinson 1785.
53. Langham ME, Ryan S J, Kostelnik M. The Na, K ion dependent adenosinetriphosphatase of the retina and the mechanism of visual loss caused by cardiac glycosides. *Life Sci* 1967;6:2037.
54. Madreperla SA, Johnson MA, Nakatani K. Electrophysiologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dysfunction as a toxic effect of digoxin. *Arch Ophthalmol* 1994;112:807-19.
55. Weleber RG, Shults WT. Digoxin retinal toxicity: clinical and electrophysiologic evaluation of a cone dysfunction syndrome. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1568-72.
56. Grant WM. *Toxicology of the Eye*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.
57. Baumbach GL, Cancilla PA, Martin-Amat G, et al. Methyl alcohol poisoning, IV: alterations of the morphological findings of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1859-65.
58. Hayreh MS, Hayreh SS, Baumbach GL, et al. Methyl alcohol poisoning, III: ocular toxicity. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1851-8.
59. Ingemansson SO. Clinical observations on ten cases of methanol poisoning. *Acta Ophthalmol* 1984;62:15-24.
60. Uebermuth CA, Gerke E. First unilateral, later bilateral optic neuropathy: amiodarone the cause? *Ophthalmologie* 2002;99:470-3.
61. Eryilmaz T, Atilla H, Batioglu F, Gunalp I. Amiodarone-related optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:565-8.
62. Purvin V, Kawasaki A, Borruat FX. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch Ophthalmol* 2006;164:696-701.
63. Mansour AM, Puklin JE, O'Grady R. Optic nerve ultrastructure following amiodarone therapy. *J Clin Neuroophthalmol*. 1988;8:231-7.
64. Costa-Jussa FR, Jacobs JM. The pathology of amiodarone neurotoxicity, I: experimental studies with reference to changes in other tissues. *Brain*. 1985;108:735-52.
65. Lloyd MJ, Fraunfelder FW. Drug-induced optic neuropathies. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43:827-36.
66. Onder F, Ilker S, Kansu T, Tatar T, Kural G. Acute blindness and putaminal necrosis in methanol intoxication. *Int Ophthalmol*. 1998-1999;22:81-4.
67. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int*. 2002;40:573-84.
68. Bessero AC, Daepfen JB, Borruat FX. Optic neuropathy while taking disulfiram. *J Fr Ophthalmol* 2006;29:924-8.
69. Noguera-Pons R, Borrás-Blasco J, Romero-Crespo I, Antón-Torres R, Navarro-Ruiz A, González-Ferrandez JA. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. *Ann Pharmacother* 2005;39:2131-5.
70. Gamulescu MA, Schalke B, Schuierer G, Gabel VP. Optic neuritis with visual field defect-possible Ibuprofen-related toxicity. *Ann Pharmacother* 2006;40:571-3.
71. Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1409-11.
72. Fraunfelder FW, Sadun AA, Wood T. Update on ethambutol optic neuropathy. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:615-8.
73. Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. A review. *Med Toxicol* 1987;2:33-51.
74. Citron KM. Ethambutol: a review with special reference to ocular toxicity. *Tubercle* 1969;50:Suppl:32-6.
75. Fang JT, Chen YC, Chang MY. Ethambutol-induced optic neuritis in patients with end stage renal disease on hemodialysis: two case reports and literature review. *Ren Fail* 2004;26:189-93.
76. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997;13:473-7.
77. Jimenez-Lucho VE, del Busto R, Odel J. Isoniazid and ethambutol as a cause of optic neuropathy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:42-5.
78. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006;28(6):595-8.
79. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:1189-97.
80. Lee E, Burger S, Shah J, Melton C, Mullen M, Warren F, Press R. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1389-91.
81. McKinley SH, Foroozan R. Optic neuropathy associated with linezolid treatment. *J Neuroophthalmol* 2005;25:18-21.
82. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1664-5.