Qué saber de los fármacos sistémicos más frecuentes en la práctica optométrica

Dra. Noemi Güemes Villahoz

Oftalmología Clínico San Carlos
IdISSC Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos
SaludMadrid Hospital Clínico San Carlos

PROGRAMA

SUPERFICIE OCULAR Y SEGMENTO ANTERIOR

- Párpados
- Conjuntiva
- Córnea
- Cristalino

RETINA

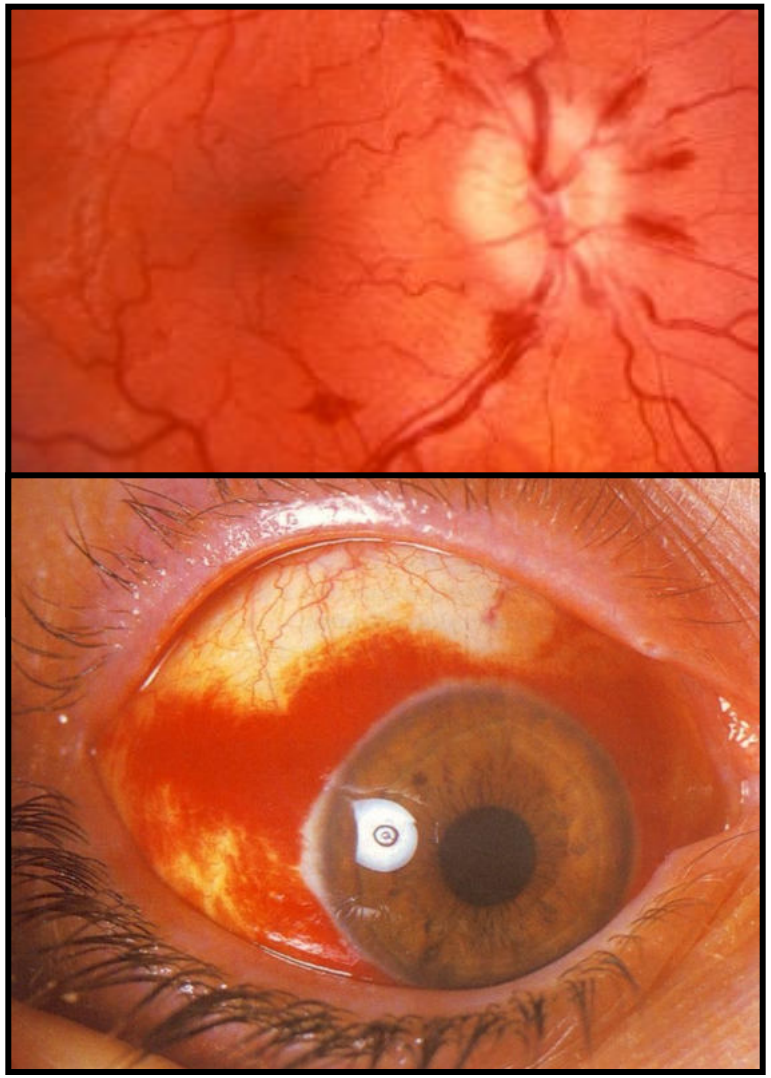
- Retinotoxicidad

NERVIO ÓPTICO

- Neuropatía óptica isquémica
- Papiledema
- Neuritis óptica

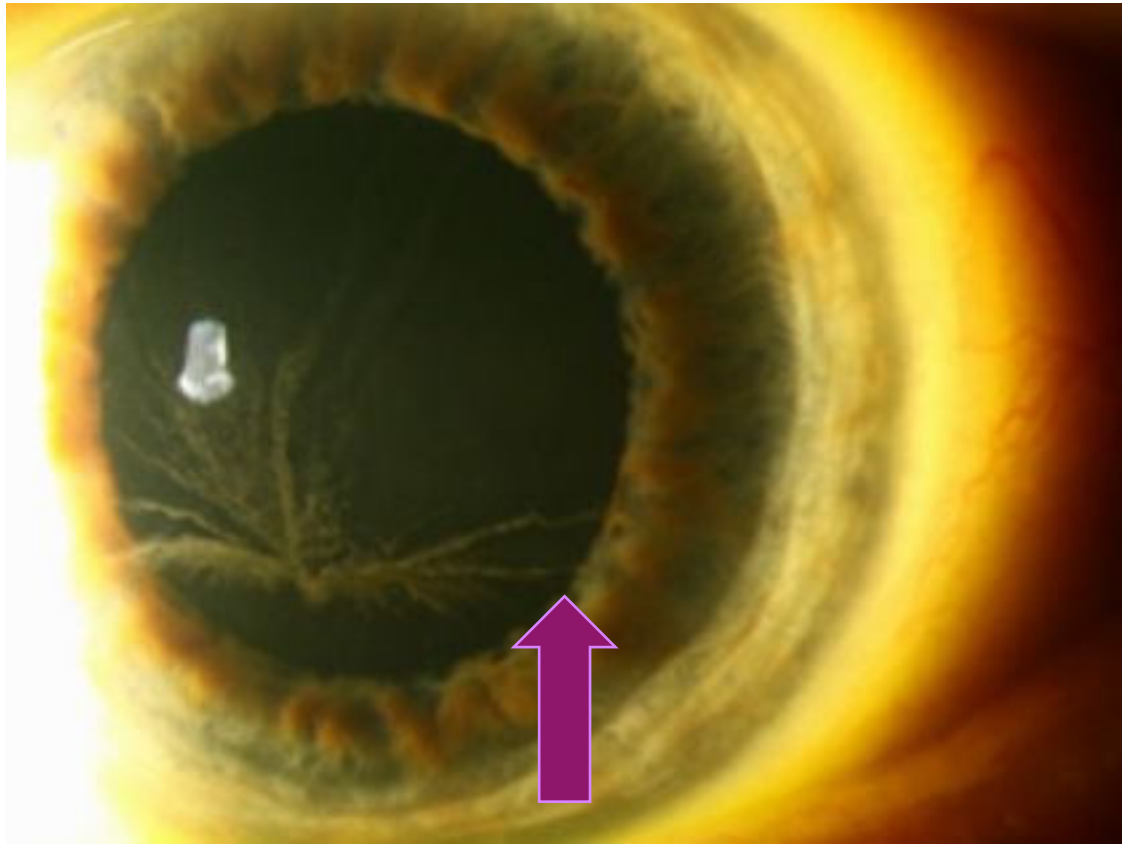
ANTICOAGULATES Y ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- Ácido acetilsalicílico (Adiro®, Aspirina)
- Acenocumarol *(*Sintrom®)
- Warfarina (Aldocumar ®)
- Clopidogrel (Plavix®)
- **<u>Nuevos Anticoagulantes Orales:</u>**
  - Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)
  - Rivaroxabán (Xarelto®)
  - Apixabán (Eliquis®)
  - Edoxabán (Lixiana®)



QUERATOPATÍA EN REMOLINO "CÓRNEA VERTICILADA"

- Opacidades marrón-dorado en epitelio corneal inferior que forman una línea irregular
- Varias líneas, ramificadas→ bigotes de gato, patrón en remolino



Queratopatía Verticillata

Etiología: ?→ Unión reversible del fármaco a nucleoproteínas del epitelio corneal

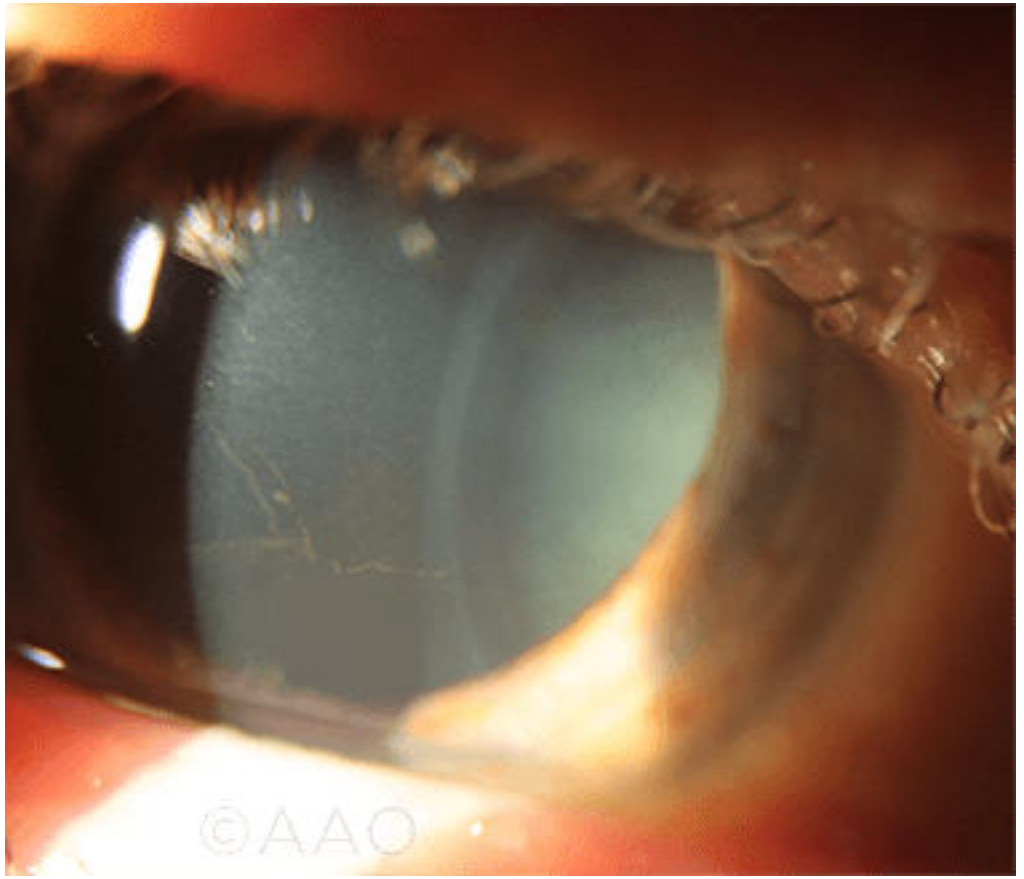
Signos y Síntomas:

- Asintomático o ↓ AV
- Halos, deslumbramiento, etc
- Depósitos aparecen 2-12 s inicio tto.
- En general desaparece con D/C tto.

Queratopatía Verticillata: FÁRMACOS

- **Cloroquinina e Hidroxicloroquina**
  - No guarda relación con dosis/duración tto
  - Reversible, incluso aunque siga el tto.
- **Amiodarona** (Arritmias)
  - Prácticamente todos los pacientes
  . Queratopatía revierte LENTAMENTE al suspender tto

- **OTROS:**
  - **Indometacina:** AINE
  - **Tamoxifeno:** Tto Hormonal



RETINOIDES

ISOTRETINOINA

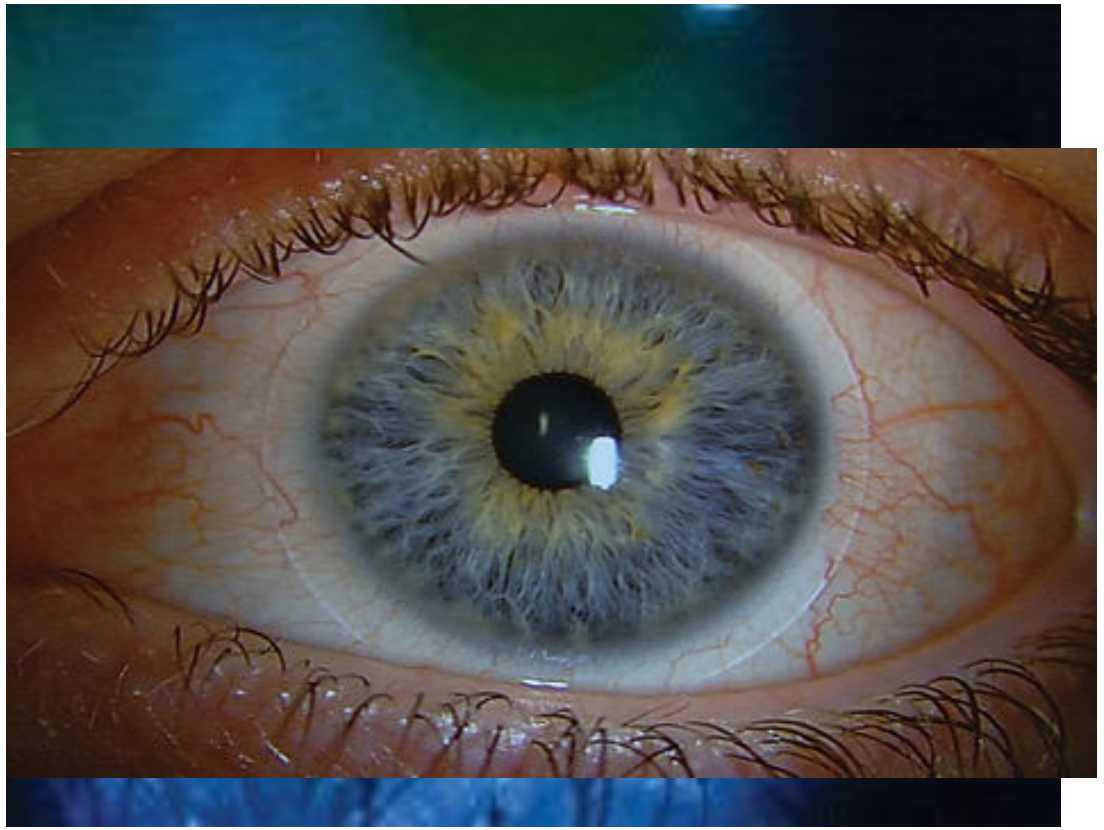
- Habitualmente para tratamiento Acné
- A nivel ocular efectos adversos más frecuente:
  - Blefaroconjuntivitis
  - Disfunción glándulas de Meibomio
  - Sequedad e irritación ocular
  - Intolerancia a las lentes de contacto

Fraunfelder, F.T, et al. "Ocular Side Effects Possibly Associated with Isotretinoin Usage." American Journal of Ophthalmology, vol. 132, no. 3, 2001,

RETINOIDES

ISOTRETINOINA

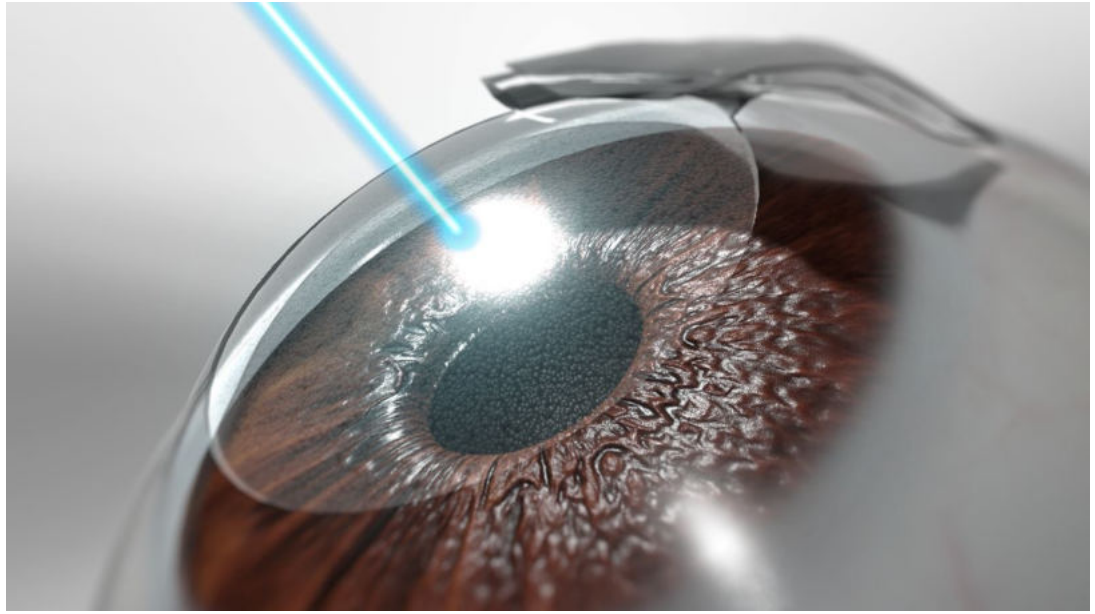
- Habitualmente para tratamiento Acné
- A nivel ocular más frecuente:
  - Blefaroconjuntivitis
  - Disfunción glándulas de meibomio
  - Sequedad e irritación ocular
  - Intolerancia a las lentes de contacto



RETINOIDES

Otros efectos oculares menos frecuentes:

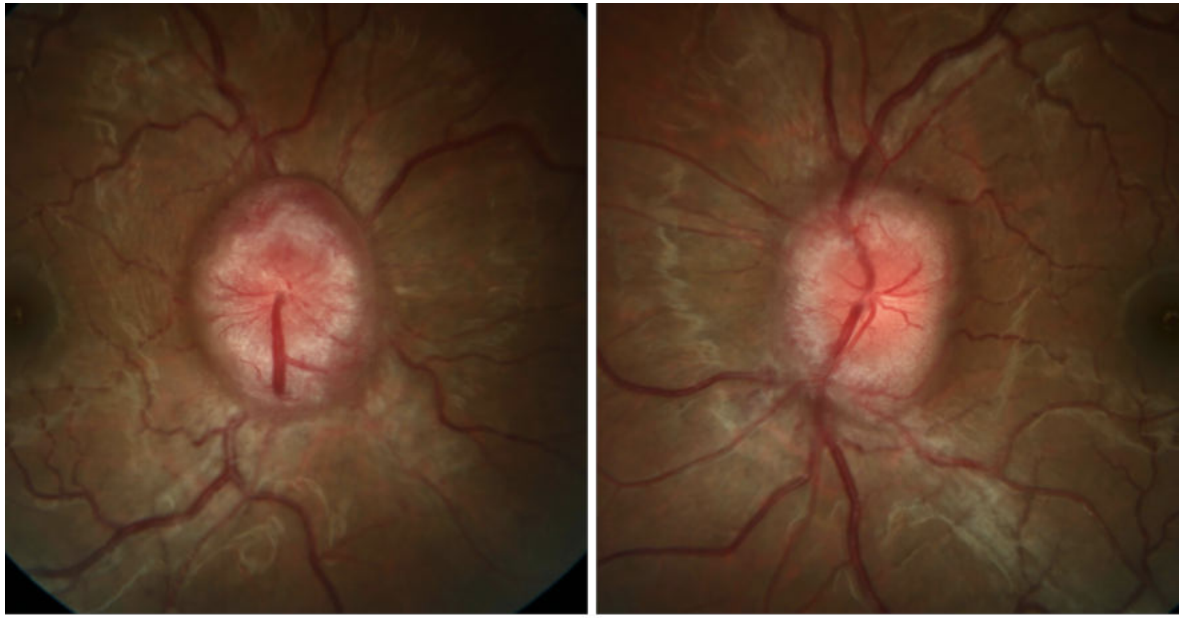
- **Defecto refractivo: miopía** (transitoria la mayoría, aunque también se ha publicado casos de miopía irreversible)
  - Se desconoce el mecanismo: posible aumento curvatura corneal
  - *Este tratamiento es considerado una contraindicación absoluta de LASIK/PRK*



RETINOIDES

<u>Otros efectos oculares menos frecuentes</u>:

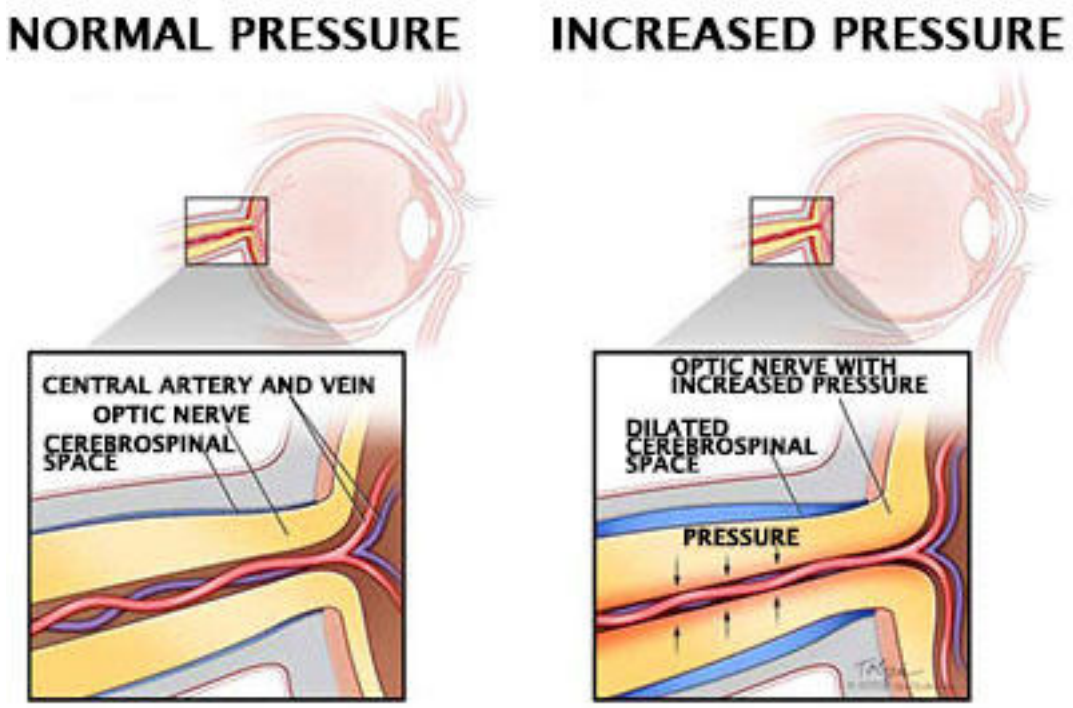
- **Papiledema (hipertensión intracraneal)**
- Cataratas
- Neuritis óptica
- Alteración adaptación a la oscuridad
- Afectación campo visual

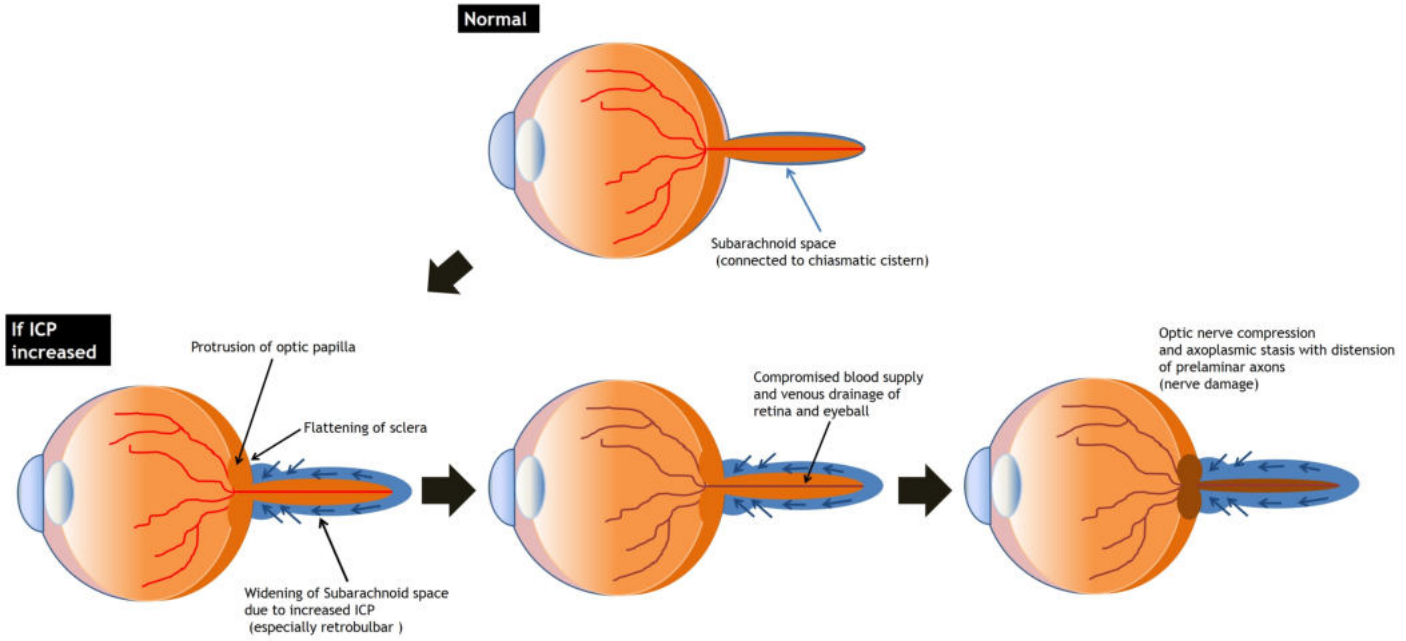


Right eye Left eye

Papiledema (Hipertensión intracraneal benigna- Pseudotumor cerebri)

- **FÁRMACOS ASOCIADOS:** Corticoides, ACO, Vitamina A, Tetraciclinas, Isotretinoina, Litio, Amiodorona





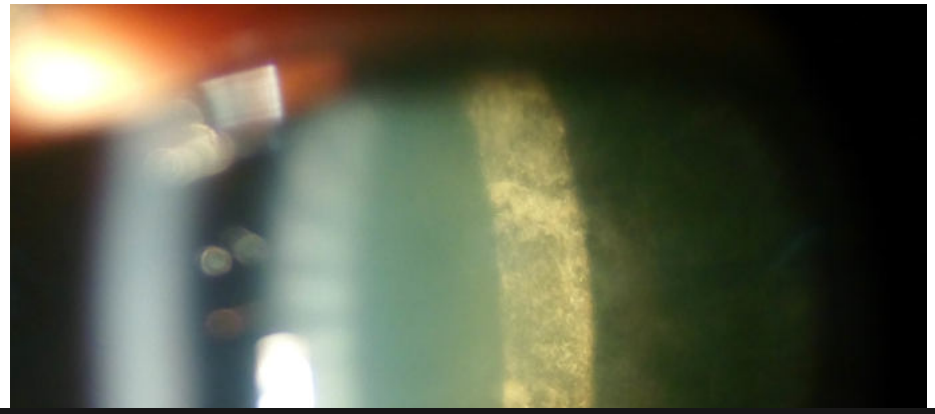
CORTICOIDES

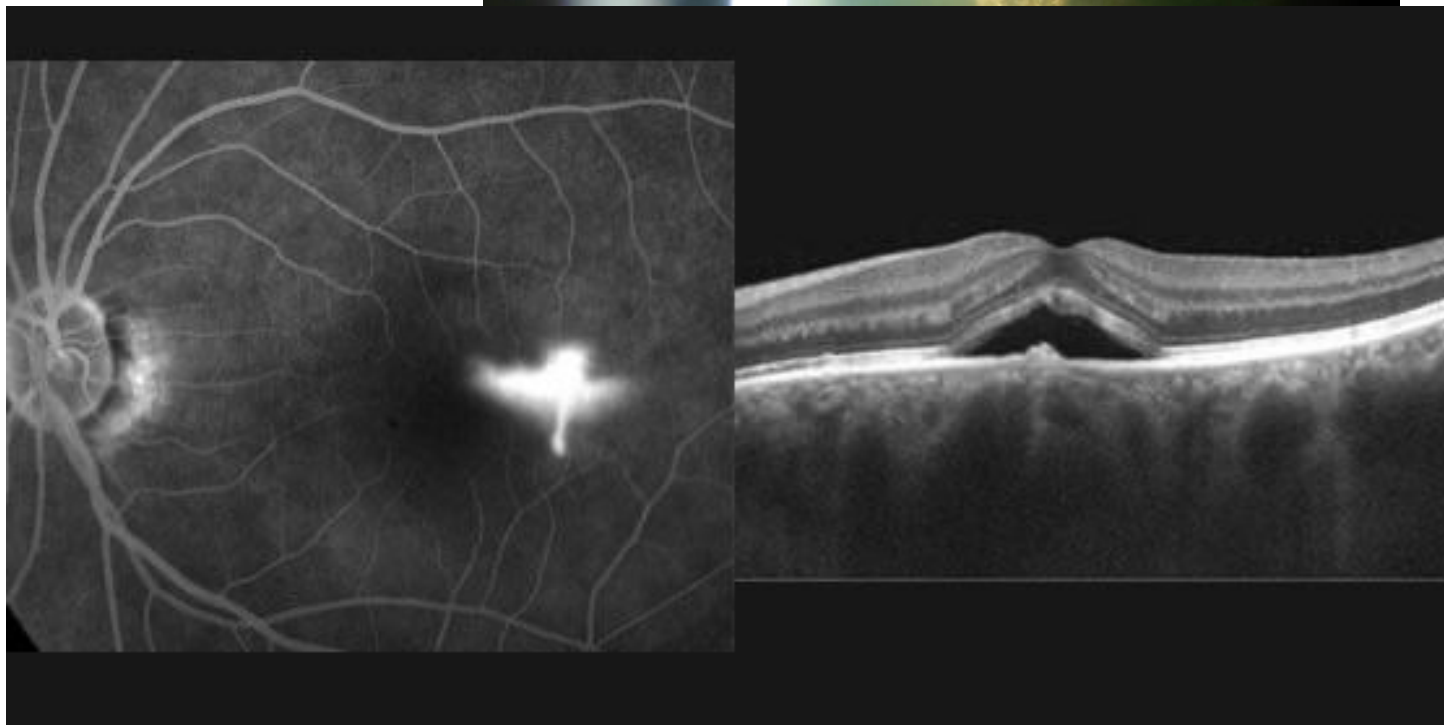
EFECTOS OCULARES ADVERSOS MÁS FRECUENTES:

- Cataratas: SCP
- Aumento PIO
- Inmunodepresión: Infecciones

CORTICOIDES

- Cataratas: SCP
- Aumento PIO
- Inmunodepresión: Infecciones
- Coroidopatía serosa central (CSC)
- Papiledema (Hipertensión Intracraneal)





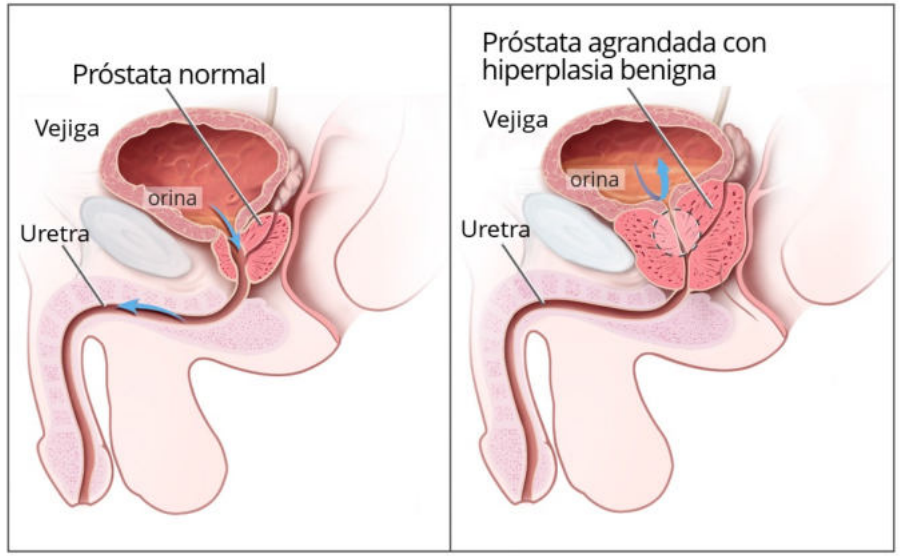
Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. Curr Treat Options Neurol. 2013;15(1):1-12. doi:10.1007/s11940-012-0207-4

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-1

- **FÁRMACOS:** Tamsulosina (Alfa 1 selectivo), Alfuzosina, Doxazosina, Prazosina y Terazosina (Alfa no selectivos)

- **SINDROME DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO (IFIS)**
  - **IFIS- Intraoperative floppy iris syndrome**
  - Bloqueo receptores alfa músculo dilatador pupila

1. Mala midriasis pre-operatoria
2. Flacidez iridiana
3. Prolapso de iris
4. Miosis progresiva intraoperatoria

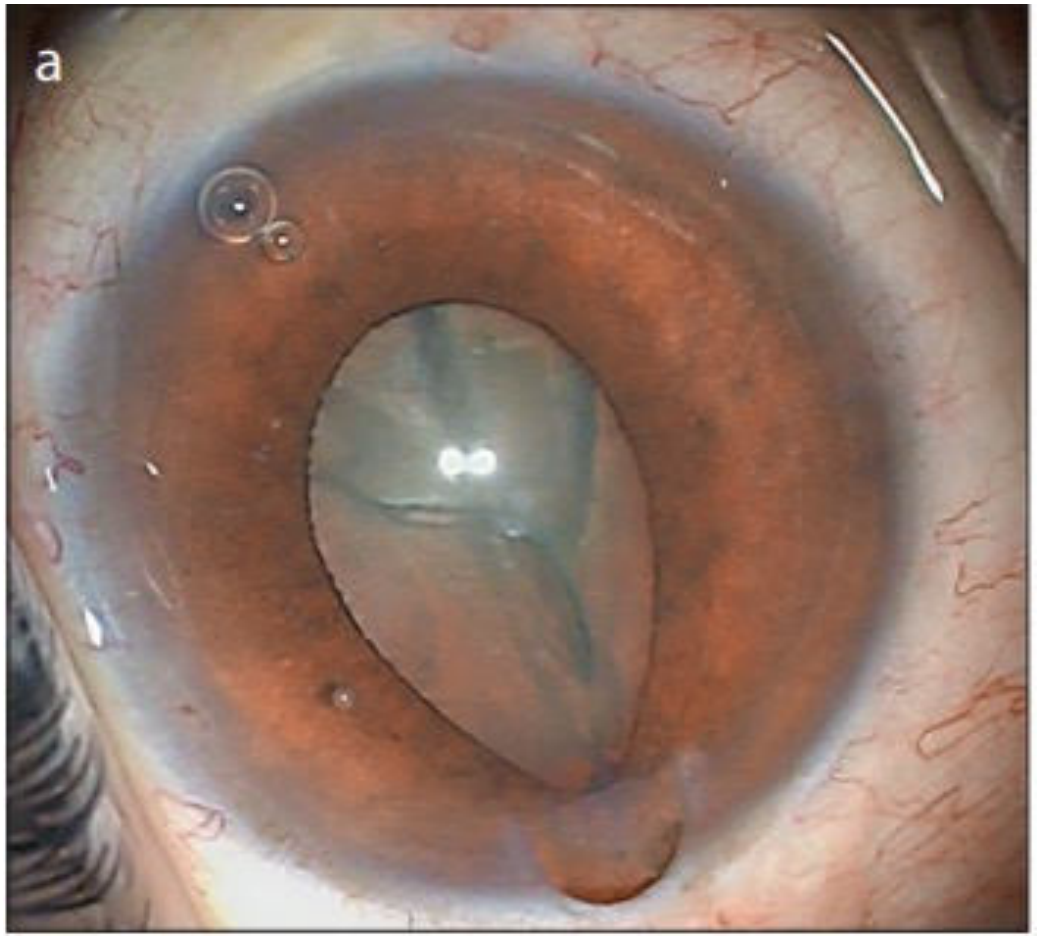


Empleados en Hiperplasia benigna de próstata y en algunos casos HTA

Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg. 2005

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-1

- NO todos los pacientes que lo toman desarrollan IFIS
- Duración Tratamiento: No influye en la aparición de IFIS, ni severidad
- Puede ocurrir incluso tras suspensión tratamiento (por ej: años después)
- Suspensión tto previo cirugía NO ha demostrado ser completamente eficaz

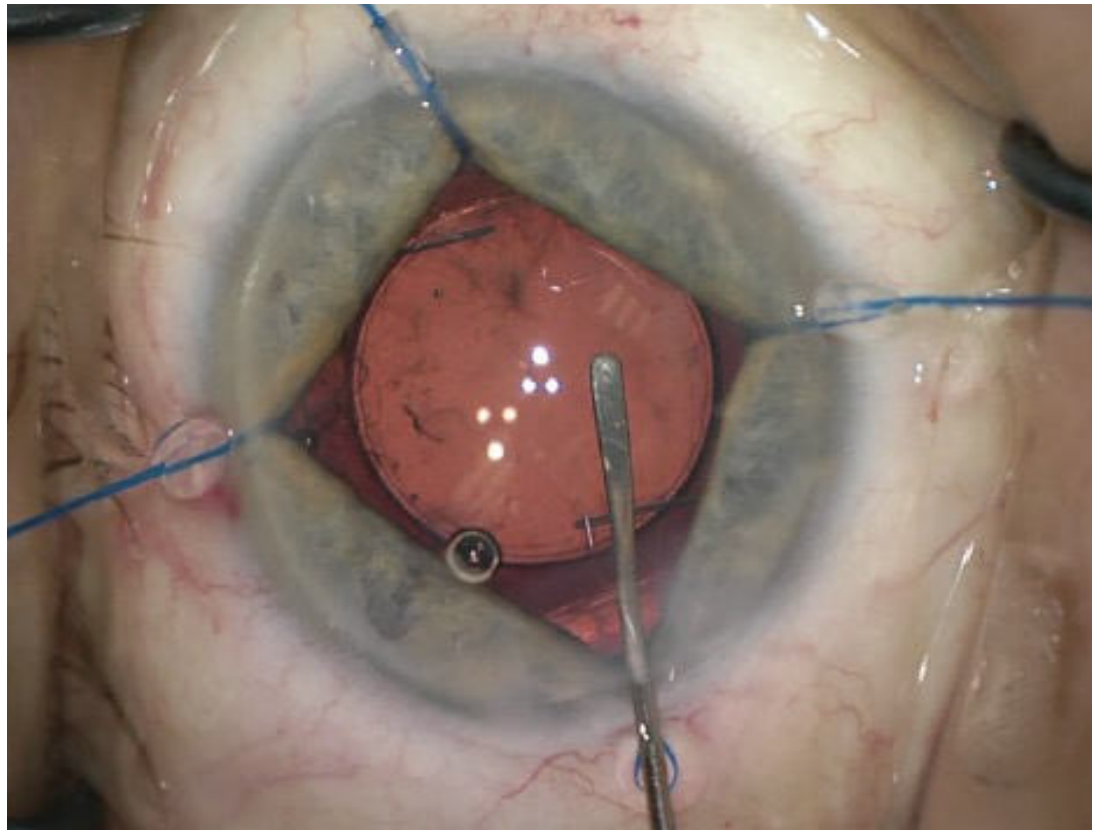


Casuccio A, Cillino G, Pavone C, Spitale E, Cillino S. Pharmacologic pupil dilation as a predictive test for the risk for intraoperative floppy-iris syndrome. J Cataract Refract Surg. 2011;37(8):1447-1454. doi:10.1016/j.jcrs.2011.02.030

SINDROME DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO (IFIS)

OTROS FÁRMACOS RELACIONADOS:

- Inhibidores de los receptores de angiotensina II (losartán)
- Benzodiacepinas, Donepezilo, Duloxetina, Naftopidil
- Antipsicóticos (quetiapina, clorpromazina, zuclopentixol, aripiprazol y risperidona)
- Finasterida…



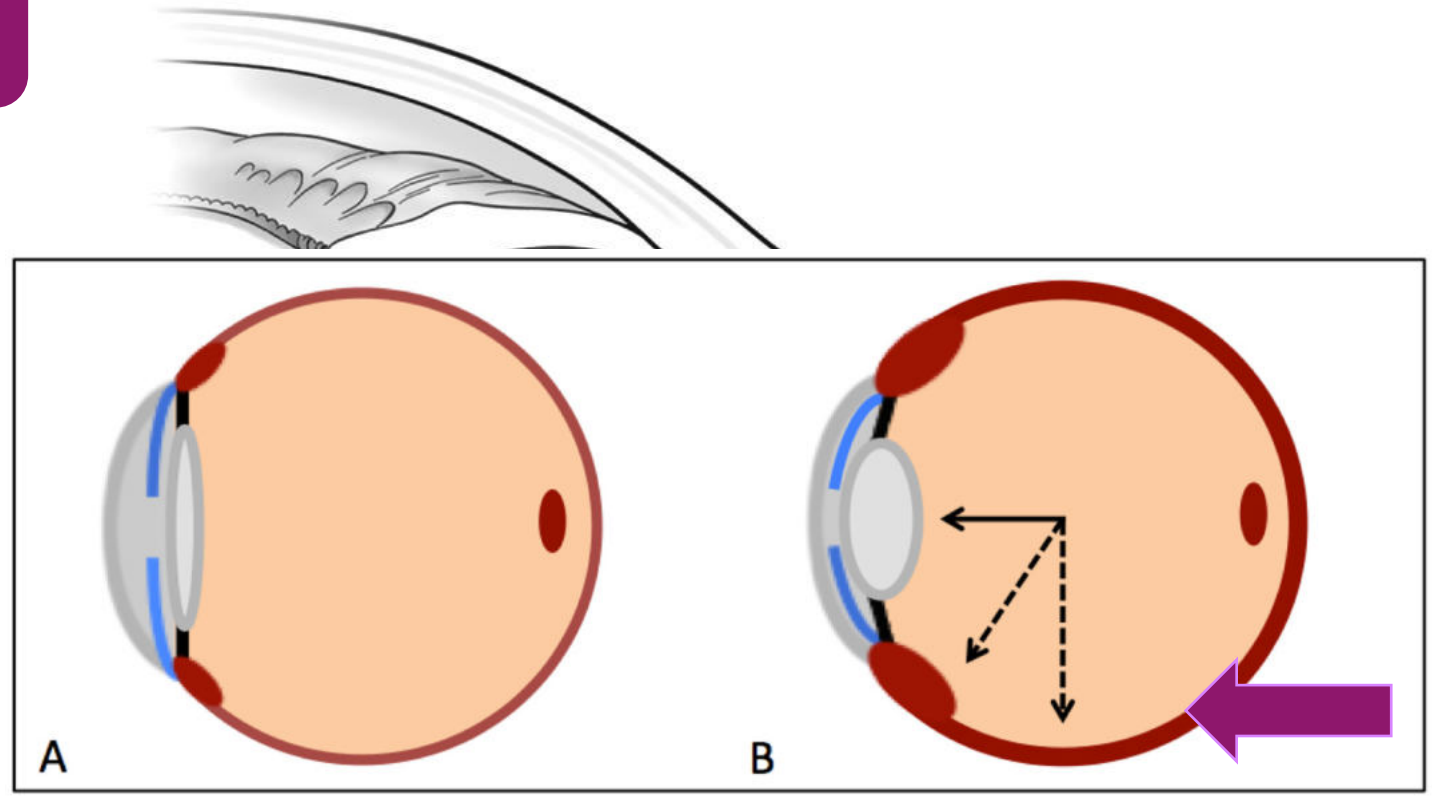
Wahl, M., Tipotsch-Maca, S.M. & Vecsei-Marlovits, P.V. Intraoperative floppy iris syndrome and its association with various concurrent medications, bulbus length, patient age and gender. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 255, 113–118 (2017)

TOPIMARATO

Antiepiléptico, migraña

Derrame ciliocoroideo

- Miopía
- Glaucoma por cierre angular



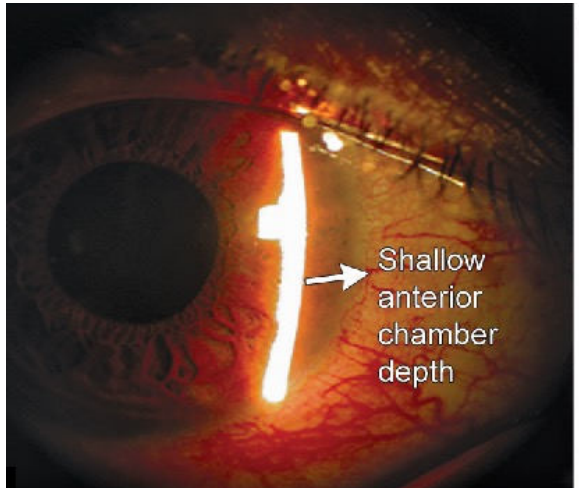
También se ha visto este mecanismo en otros fármacos: Sulfamidas, Acetozolamida

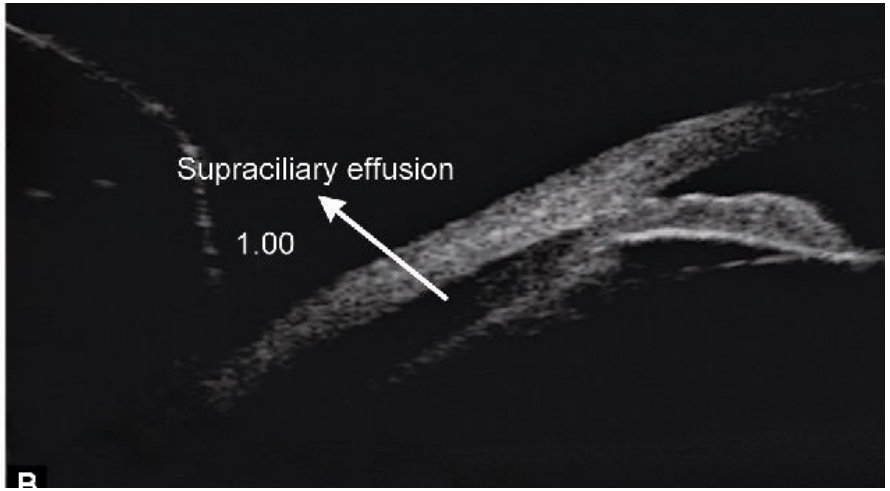
TOPIMARATO

REACCIÓN IDIOSINCRIÁTICA

CLÍNICA:

- Aparición 2-4 semanas comienzo tto.
- Visión borrosa, halos, dolor y ojo rojo
- Cámara anterior estrecha/plana
- Aumento PIO

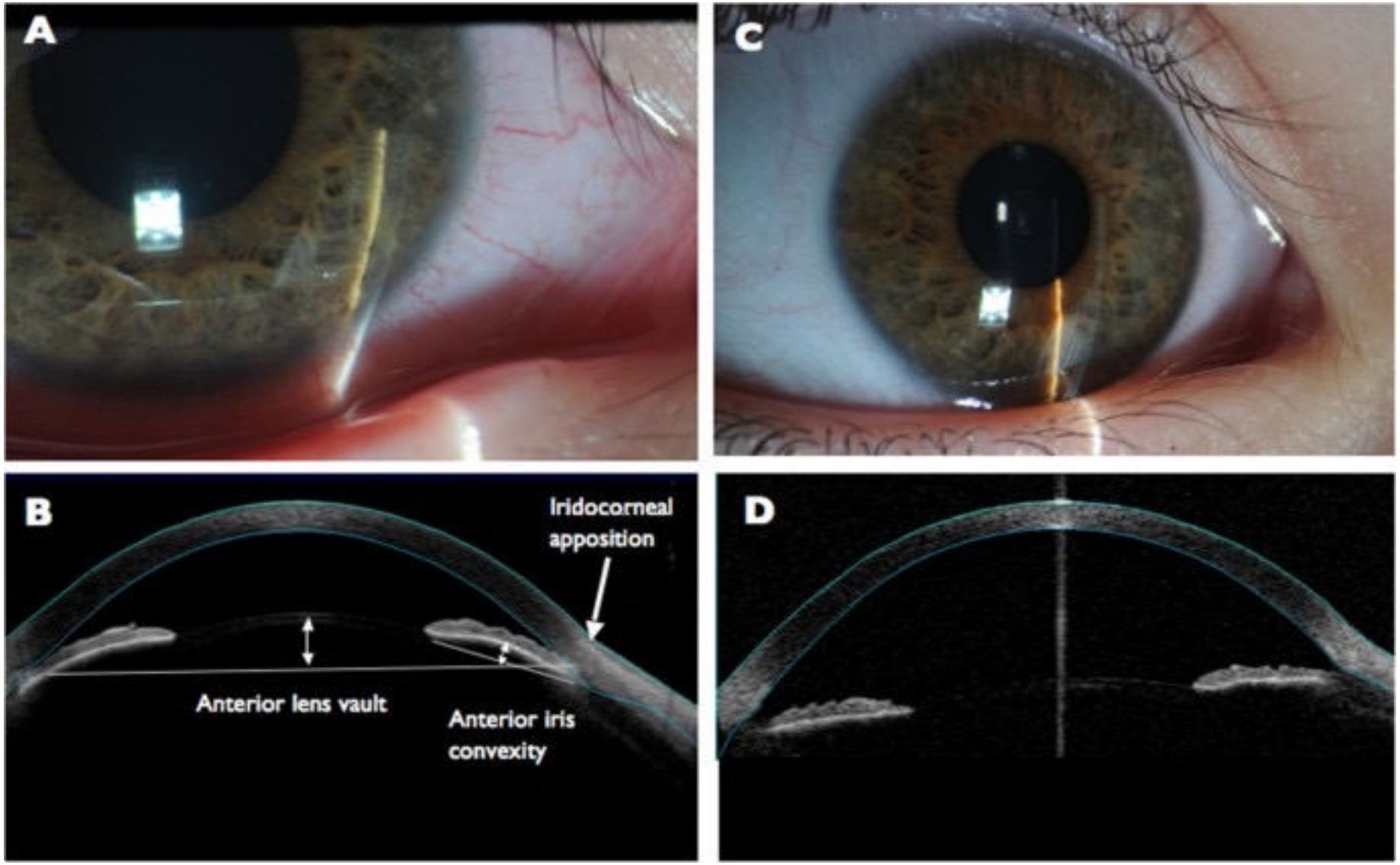




TRATAMIENTO:

- Retirar fármaco
- Tratamiento hipotensor, cicloplejia, corticoides
- Buen pronóstico

Rapoport, Y., Benegas, N., Kuchtey, R.W. et al. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. BMC Pediatr ***14,*** *96 (2014). https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-96*



Rapoport, Y., Benegas, N., Kuchtey, R.W. et al. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. BMC Pediatr ***14,*** *96 (2014). https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-96*

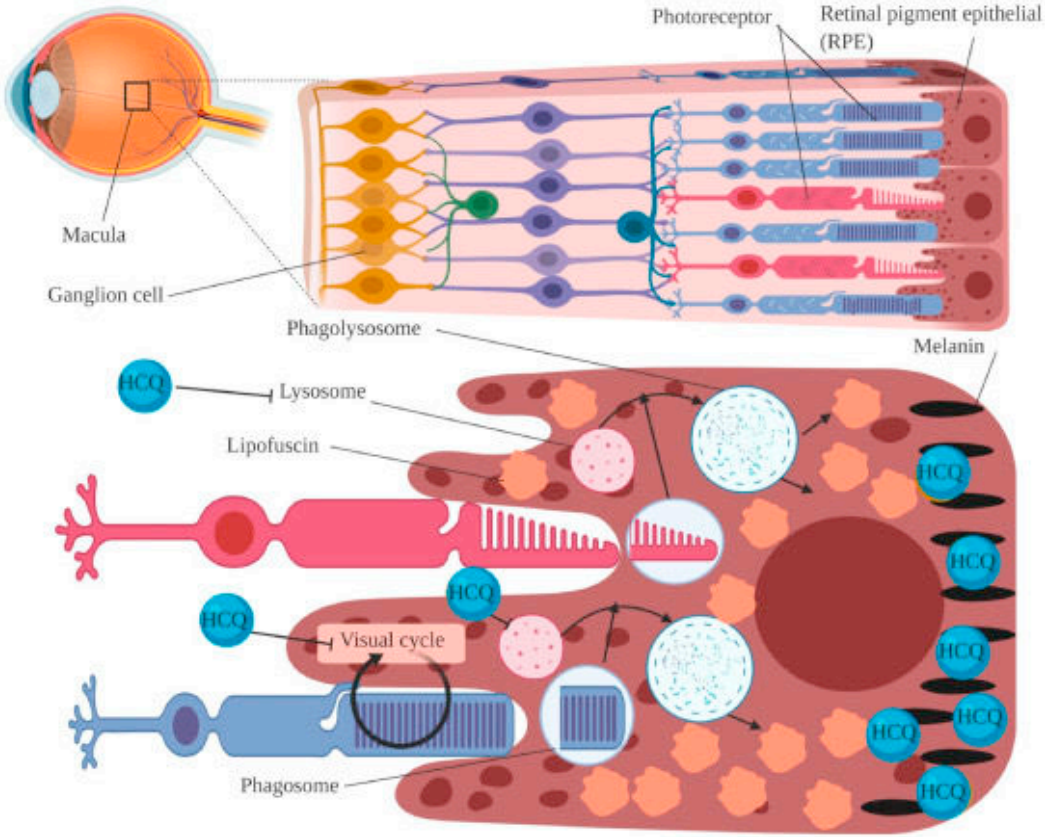
CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

- Empleados inicialmente para el tratamiento de la malaria
- Actualmente uso extendido en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide o Lupus
- Toxicidad ocular dosis dependiente relativamente predecible
- La presencia de toxicidad retiniana es en general poco frecuente (inferior al 1%) si las dosis del fármaco empleadas son las adecuadas.

Retinotoxicidad por antimaláricos

FACTORES DE RIESGO

- Dosis empleada y duración tratamiento (factores más determinantes)
- Alteración función renal
- Uso concomitante de tamoxifeno
- Maculopatía o enfermedad retiniana previa
- Otras: edad avanzada, disfunción hepática

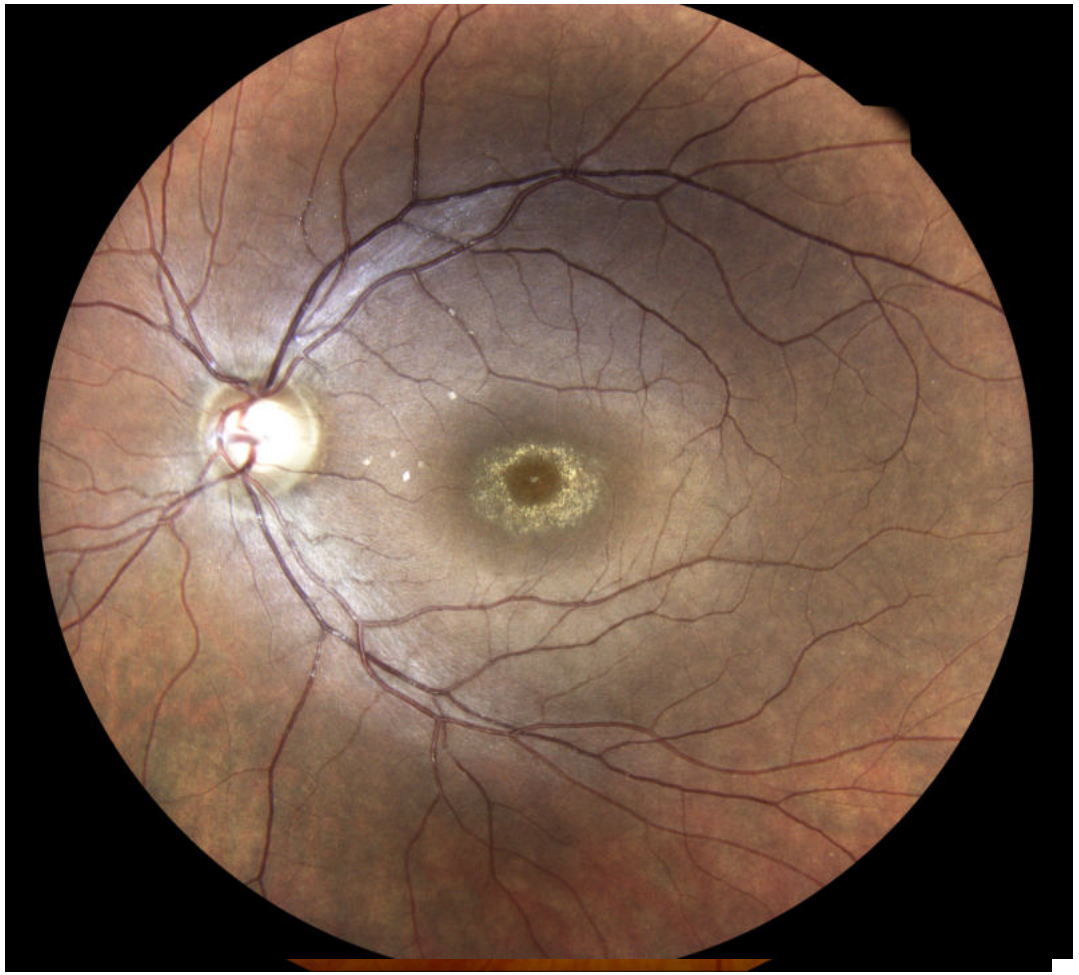


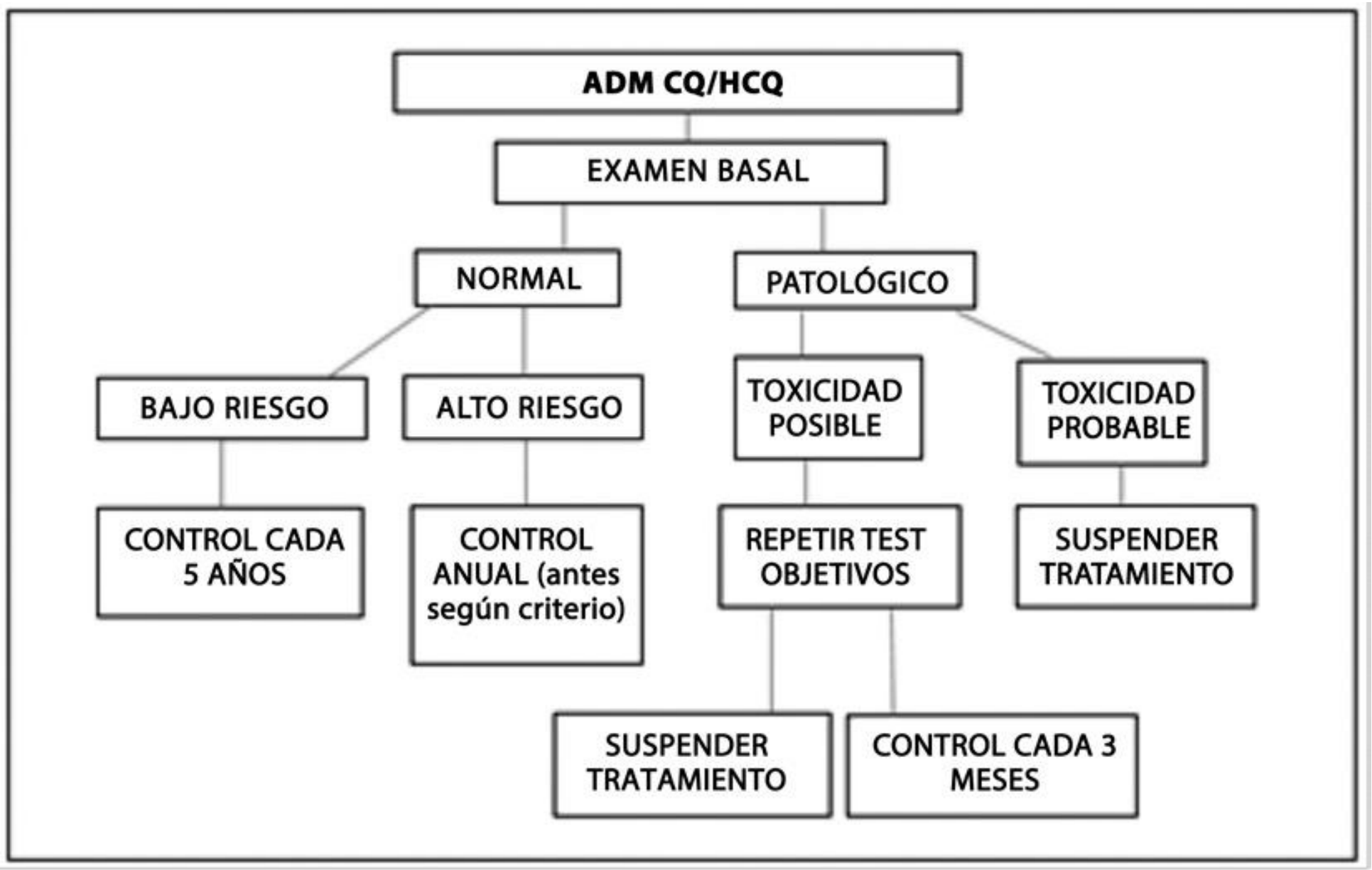
Retinotoxicidad por antimaláricos

1. Alteración funcional: primer signo de toxicidad retiniana es la presencia de escotomas paracentrales

2. Alteración anatómica: cambios en retina paracentral (en asiáticos extramacular)

3. Fase avanzada: **maculopatía en "ojo de buey"**

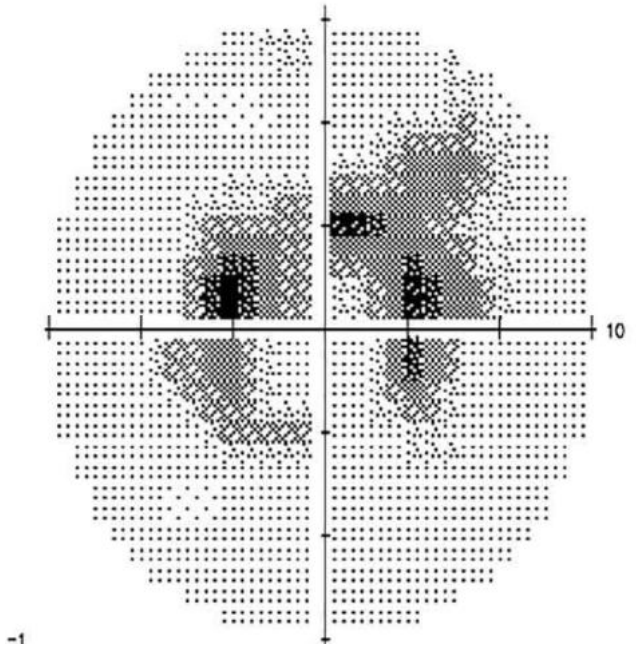


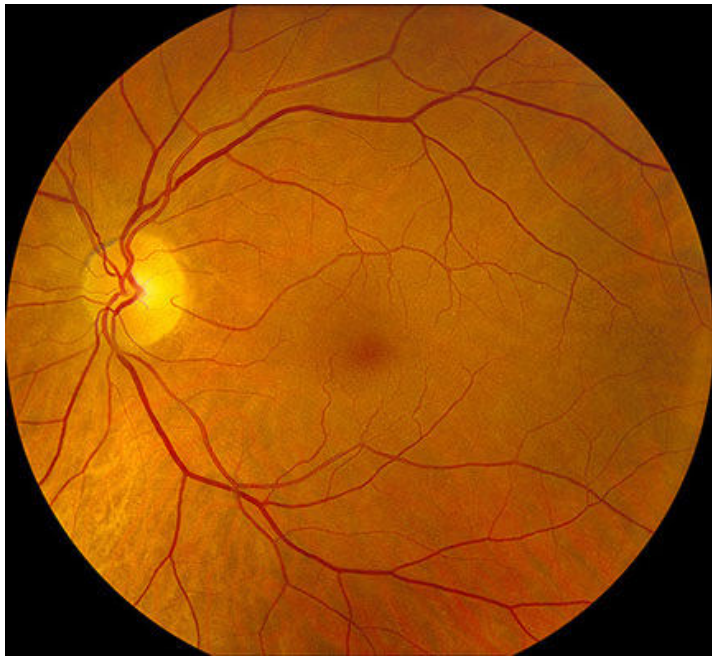


Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.

Pruebas oftalmológicas

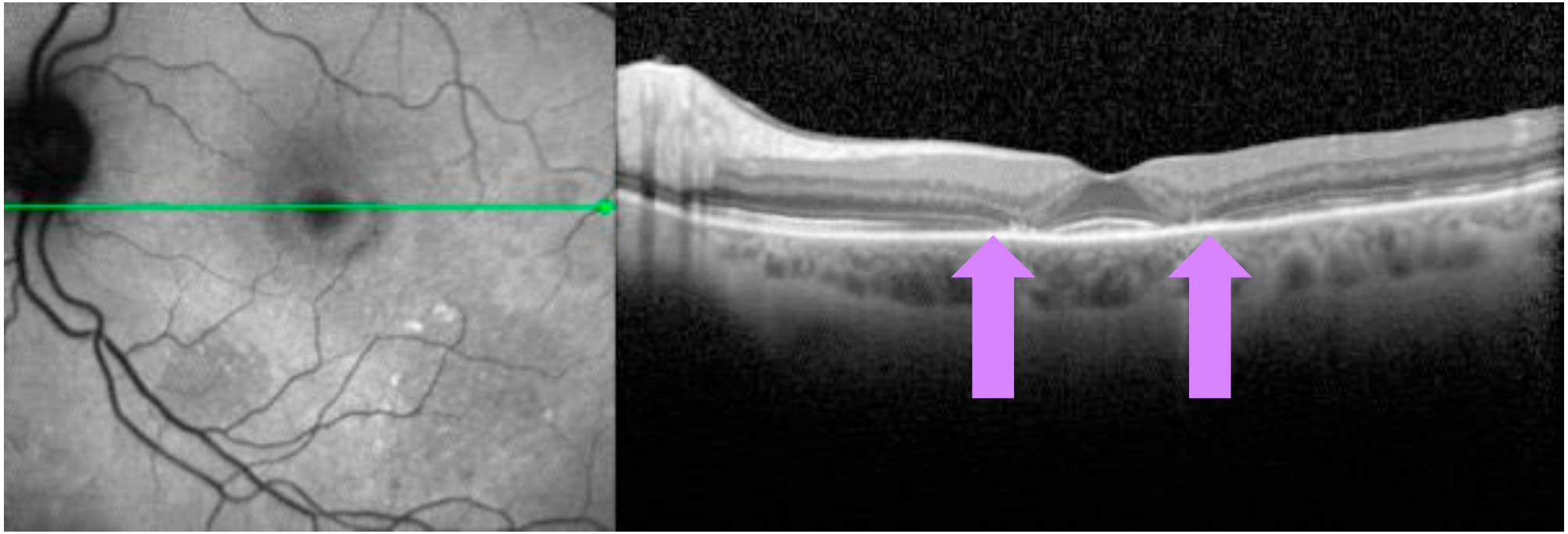
- AV: Conservada hasta fases avanzadas
  - Mayoría pacientes no presentan ningún síntoma visual.
  - Unos pocos pacientes perceptivos pueden notar escotomas paracentrales al leer.
- Fondo de ojo
- OCT
- CV 10-2
- Autofluorescencia
- mERG





Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.

Pruebas oftalmológicas

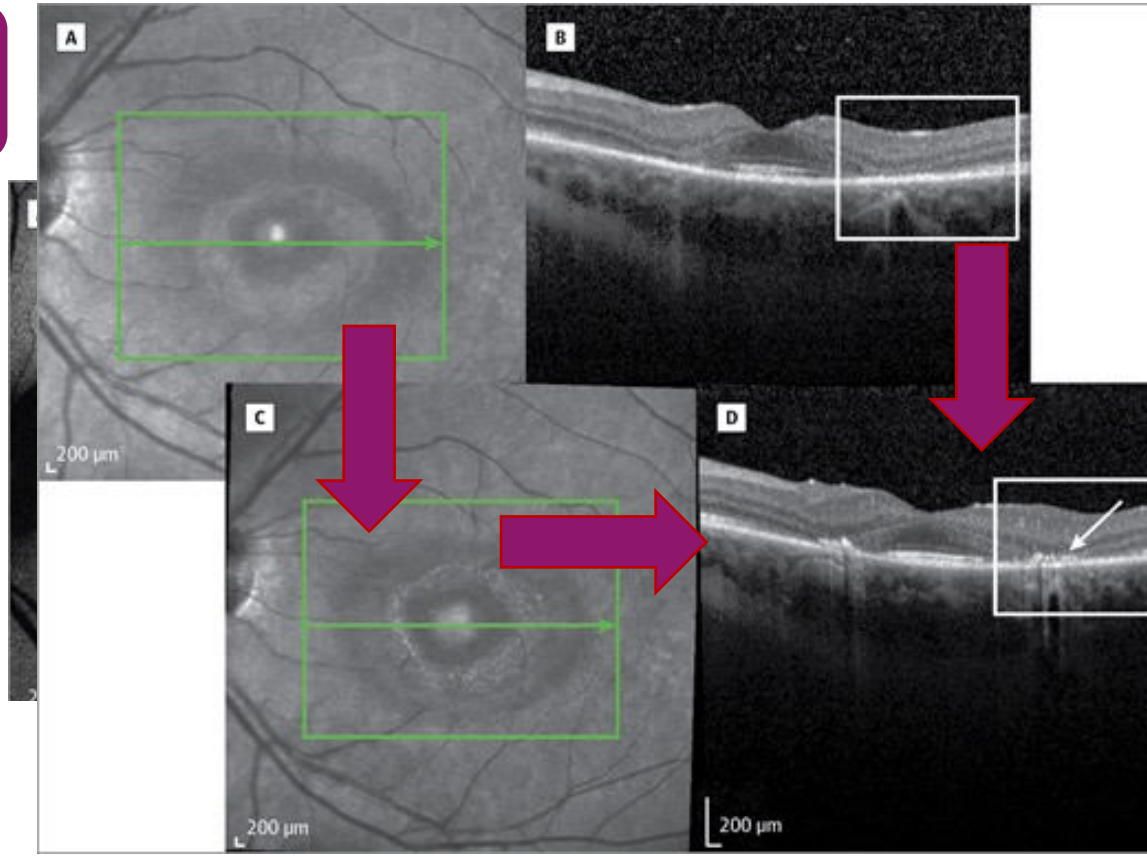


Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.

Retinotoxicidad por antimaláricos

- Puede progresar incluso después de suspender los fármacos
  - grado de progresión depende de gravedad retinopatía en el momento detección
  - Importancia Dx precoz

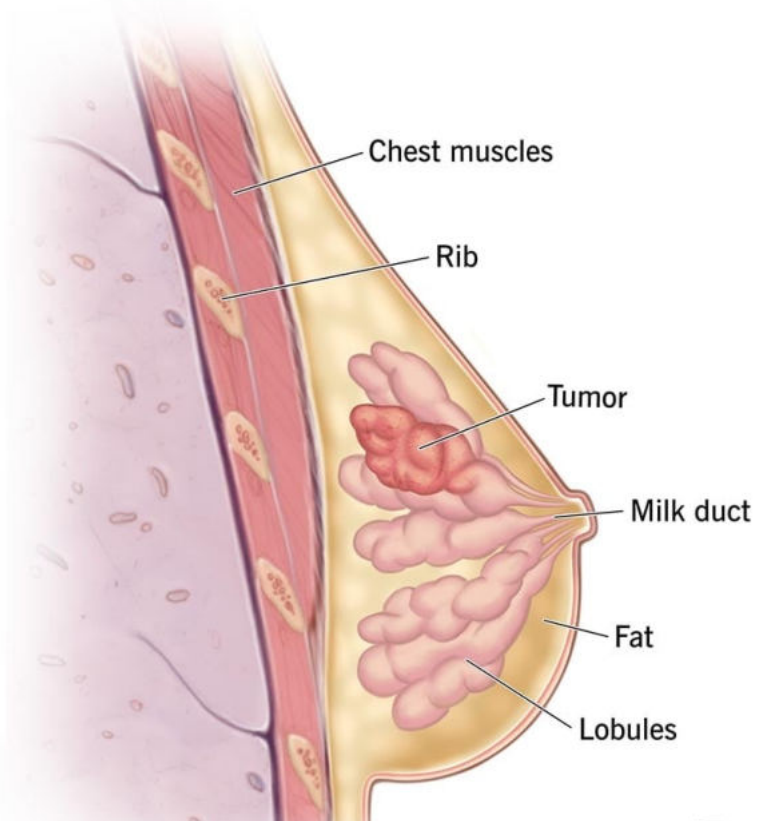
- La cloroquina, y con menor frecuencia la HCQ, pueden causar depósitos intraepiteliales de tipo verticillata en la córnea.
  - Estos cambios NO marcador directo de daño en la retina



Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. JAMA Ophthalmol. 2013 Sep;131(9):1187-97. doi: 10.1001/jamaophthalmol.

TAMOXIFENO

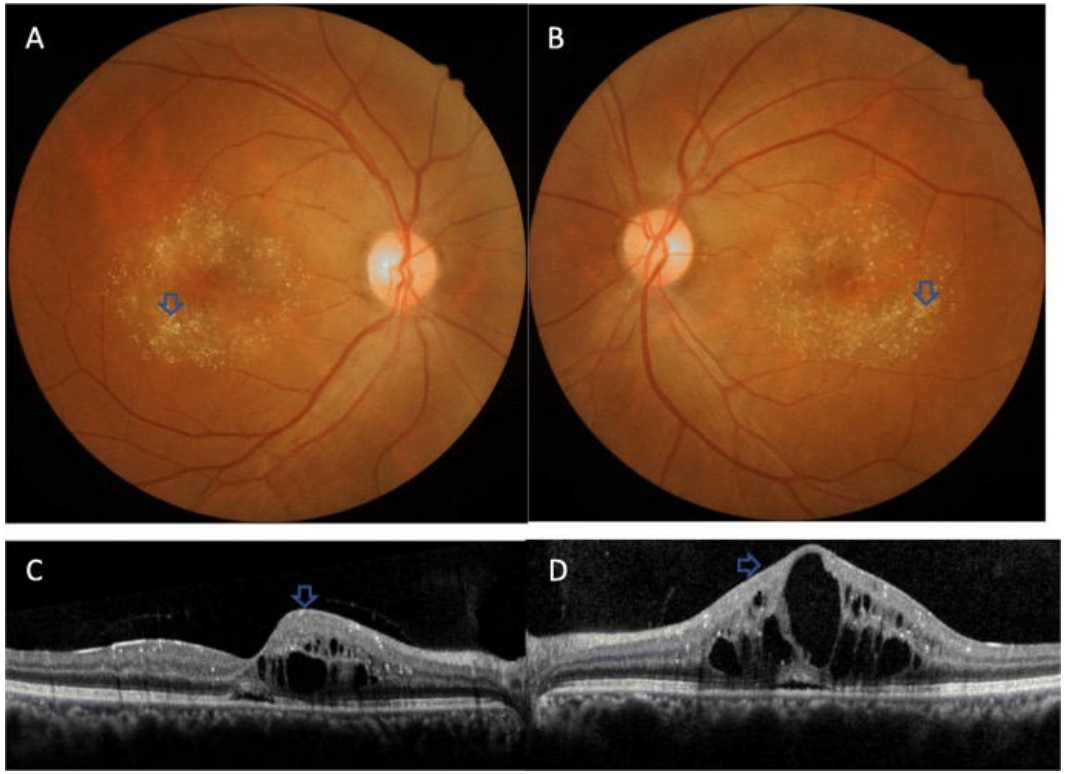
- Fármaco antiestrógeno empleado en tratamiento Ca Mama
- Efectos tóxicos oculares son relativamente infrecuentes (0,9% al 12%).
- Se desconoce mecanismo fisiopatológico
- Tiempo para producir toxicidad variable

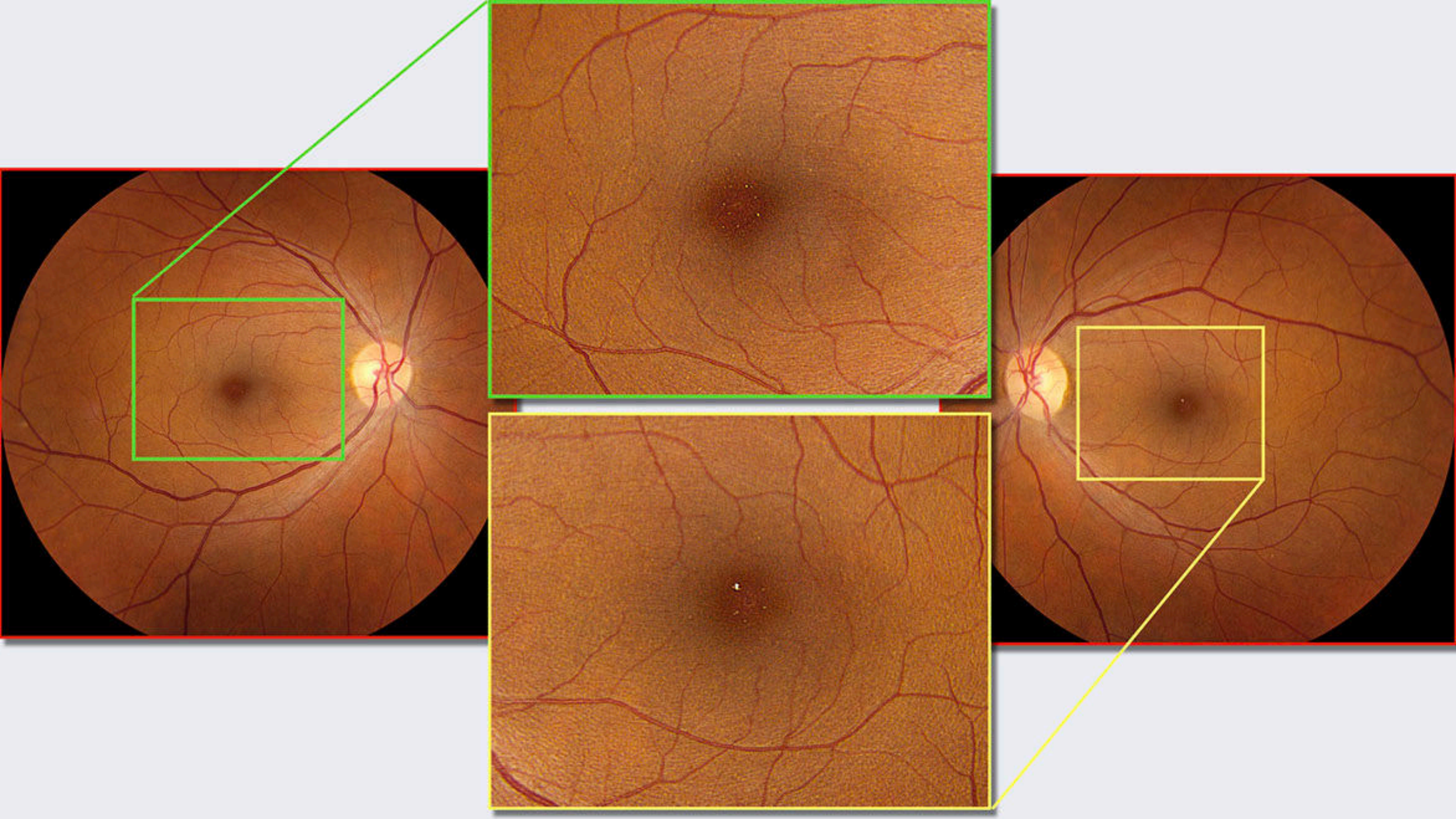


TAMOXIFENO

Efectos oculares secundarios:

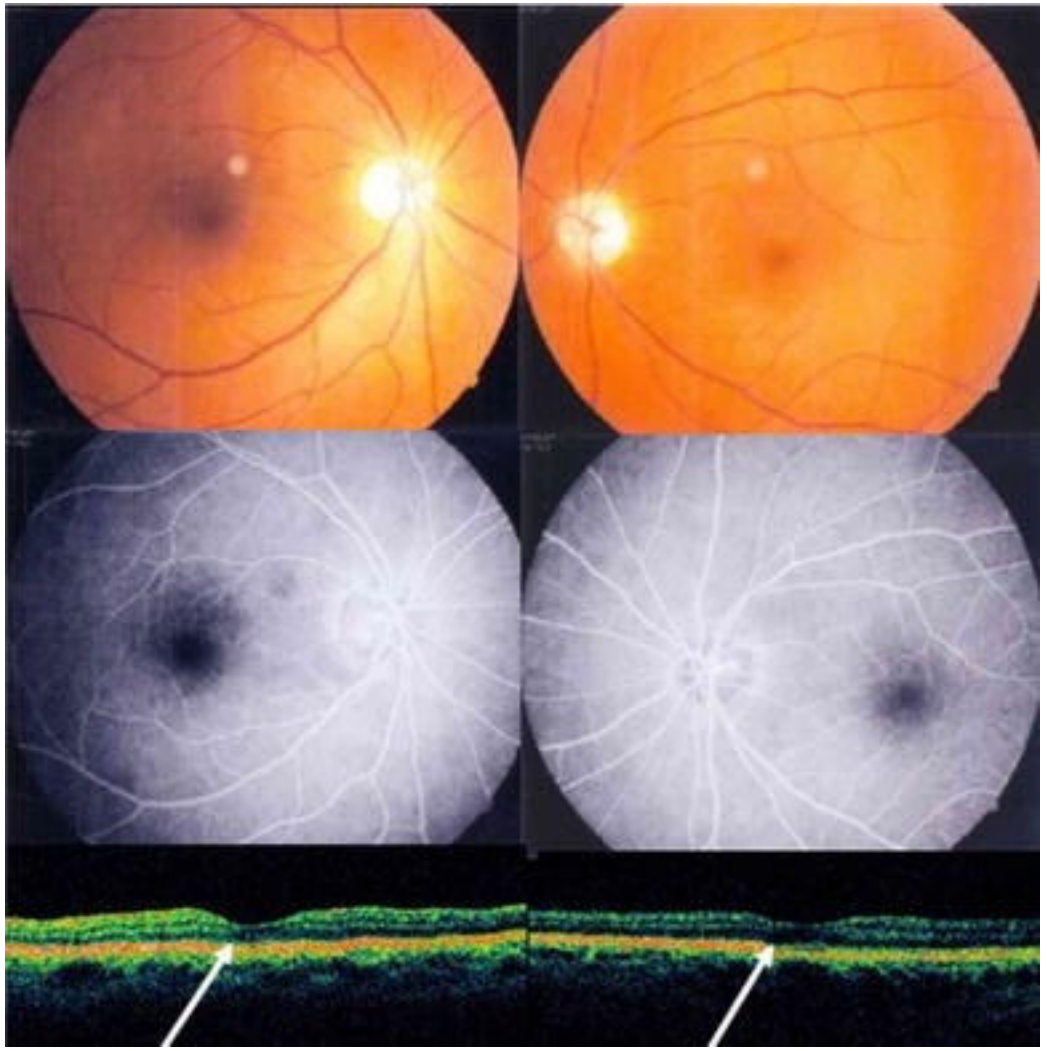
- Maculopatía Cristalina
- Queratopatía en remolino: cornea Verticillata
- EMQ
- Neuritis óptica
- Oclusiones Vasculares





TAMOXIFENO

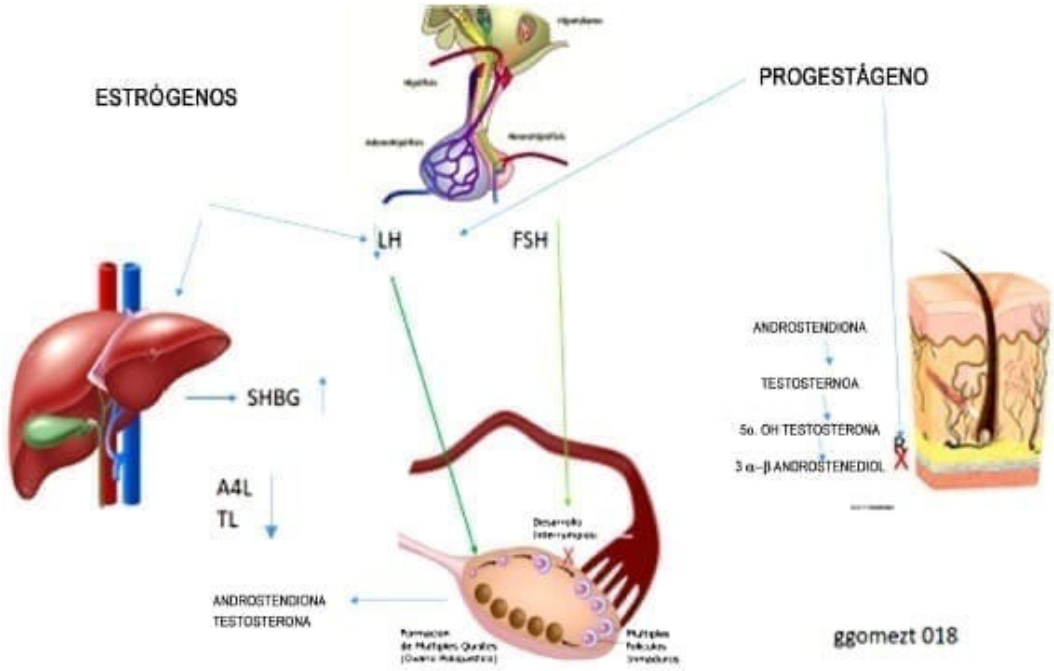
- **Efectos oculares secundarios:**
  - *Maculopatía Cristalina*
  - *Queratopatía en remolino: cornea Verticillata*
  - *EMQ*
  - ***Neuritis óptica:***
    - Poco frecuente (0.02-1.5 %)
    - Bilateral y reversible
  - *Oclusiones Vasculares*



Zvorničanin, J., Sinanović, O., Zukić, S. et al. Tamoxifen associated bilateral optic neuropathy. Acta Neurol Belg ***115,*** *173–175 (2015). https://doi.org/10.1007/s13760-014-0327-6*

ANTICONCEPTIVOS ORALES

- Más de 100 millones de mujeres de todo el mundo utilizan algún método anticonceptivo
- La incidencia de las complicaciones oculares relacionadas con los ACO se estima 1/230.000

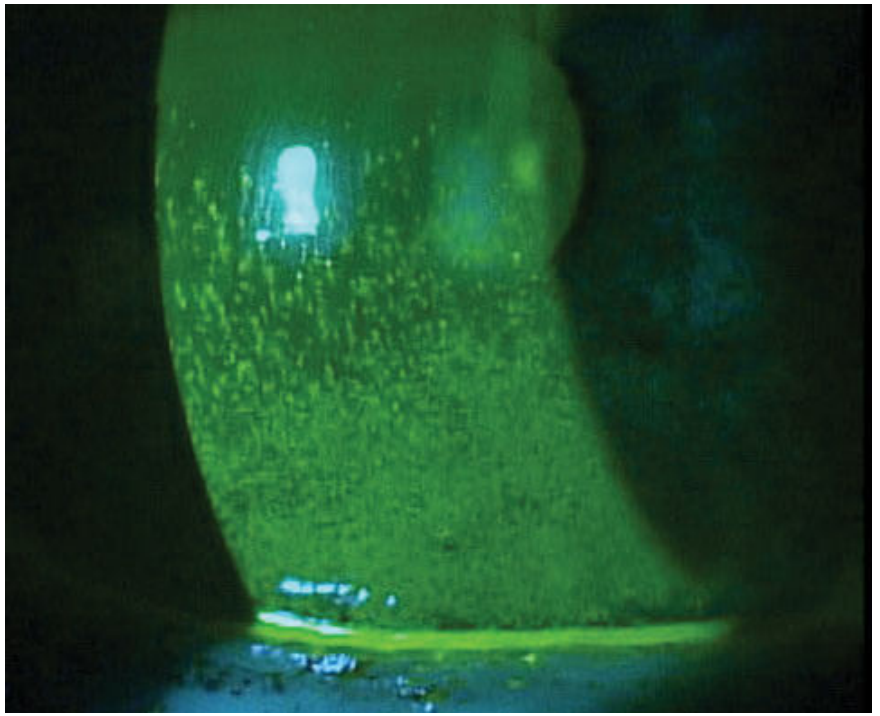


Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. Int J Ophthalmol. 2017 Oct 18;10(10):1604-1610. doi: 10.18240/ijo.2017.10.19.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

OJO SECO

- Reducción de la secreción lagrimal
- Disminución de la producción de lípidos y del tamaño de las glándulas sebáceas
- Alteraciones en la secreción de mucina
- Alteraciones en el grosor y la biomecánica de la córnea
  - estimulación producción de metaloproteinasas de la matriz, colagenasas y glicosaminoglicanos y aumento de agua (edema)



Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. Int J Ophthalmol. 2017 Oct 18;10(10):1604-1610. doi: 10.18240/ijo.2017.10.19.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

- **Intolerancia lentes de contacto**
  - Aumento de la permeabilidad de la lente y dilatación vascular
  - Cambio corneales
- **Mejora de los síntomas en mujeres postmenopáusicas con queratoconjuntivitis sicca**

Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. Int J Ophthalmol. 2017 Oct 18;10(10):1604-1610. doi: 10.18240/ijo.2017.10.19.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

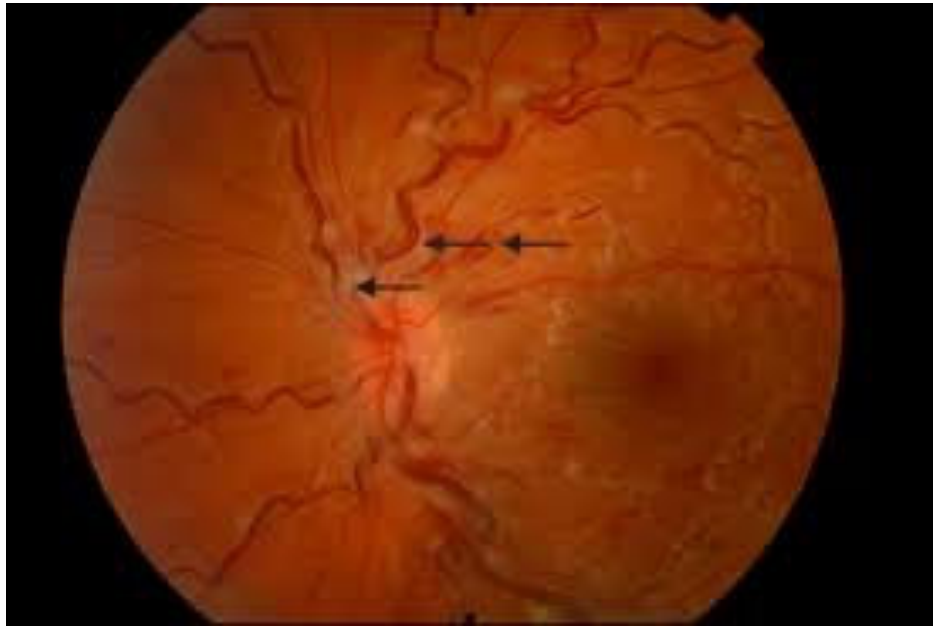
- **MIOPÍA:** algunos autores han encontrado asociación de ACO con progresión miopía
- Las mujeres que toman ACO tienen un mayor riesgo de regresión refractiva tras el LASIK

Moschos MM, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. Int J Ophthalmol. 2017 Oct 18;10(10):1604-1610. doi: 10.18240/ijo.2017.10.19.

O'Doherty MA, O'Doherty JV, O'Keefe M. Outcome of LASIK for myopia in women on hormone replacement therapy. J Refract Surg. 2006 Apr;22(4):350-3. doi: 10.3928/1081-597X-20060401-09.

ANTICONCEPTIVOS ORALES

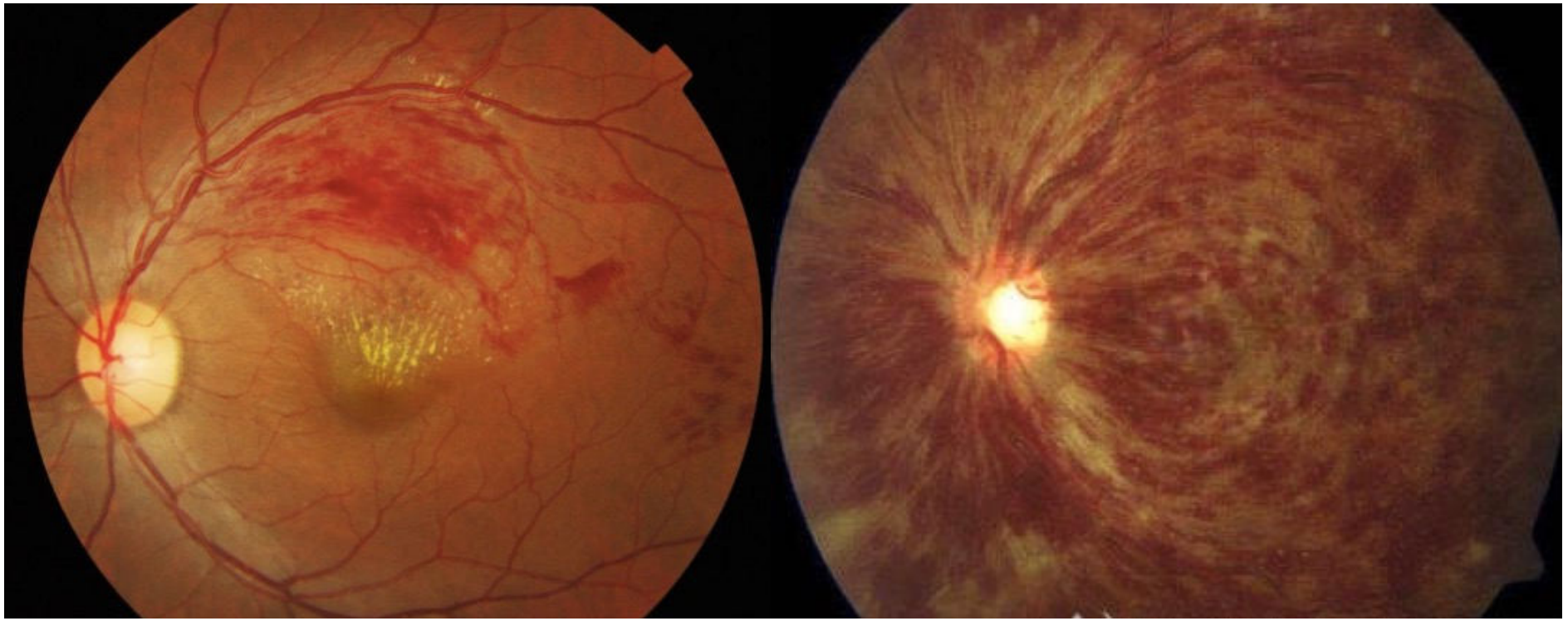
- Cambios en la PIO: datos contradictorios (aumento/disminución PIO)
- Trombosis de los vasos cerebrales o retinianos
  - Oclusión de la arteria o vena central de la retina
    - OVR: En Imujeres jóvenes, ACO es la asociación subyacente más común
      - no deben tomarse tras una oclusión vena retiniana.
    - edema macular /papilar y neuropatía óptica isquémica aguda



Kirwan, J., Tsaloumas, M., Vinall, H. et al. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. Eye ***11,*** *53–56 (1997). https://doi.org/10.1038/eye.1997.11*

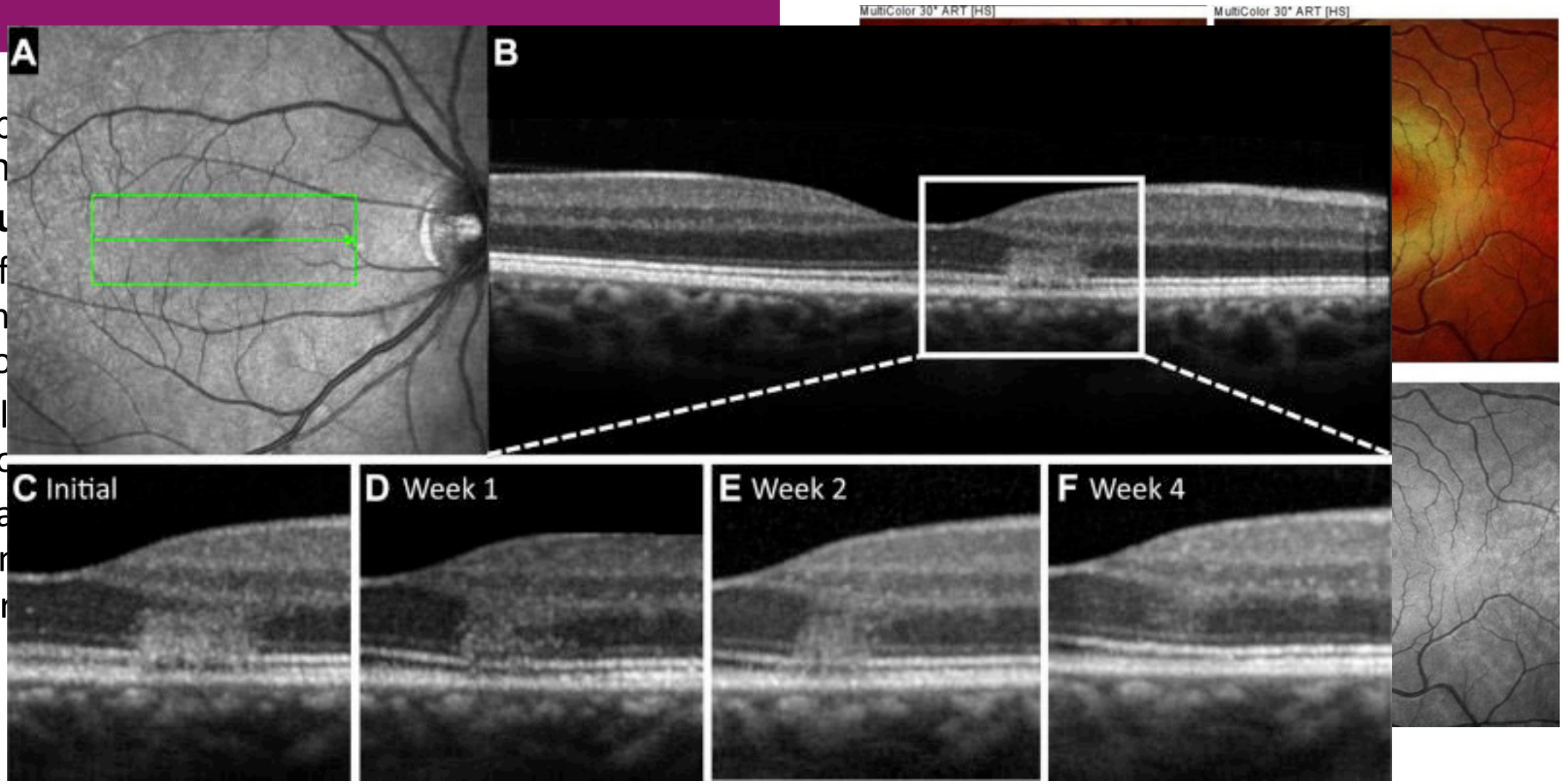
Obstrucción de Rama Venosa de la retina

Obstrucción Vena Central de la retina



ANTICONCEPTIVOS ORALES

- Pap
ben
- **Neu**
  - af
m
to
  - Cl
co
  - La
ar
pr



Karska-Basta I, Pociej-Marciak W, Romanowska-Dixon B, Bukowska-Mikos B. Acute Macular Neuroretinopathy in a Patient with Retinal Vascular Tortuosity. Case Rep Ophthalmol. 2021 May 10;12(2):412-417. doi: 10.1159/000515271.

Sildenafilo (Viagra)

- Inhibidores de la fosfodiesterasa (óxido nítrico)
- **FÁRMACOS:** Sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra, Staxyn), tadalafil (Cialis)
- Disfunción eréctil, también en Hipertensión arterial pulmonar

Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquiva G. Visual Side Effects Linked to Sildenafil Consumption: An Update. Biomedicines. 2021;9(3):291. Published 2021 Mar 12. doi:10.3390/biomedicines9030291

Efectos adversos

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1/10 personas):
  - dolor de cabeza.

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1/10 personas):
  - náuseas
  - enrojecimiento facial
  - acaloramiento (entre los síntomas se incluye la sensación de calor repentina en la parte superior del cuerpo),
  - indigestión
  - percepción anormal del color, visión borrosa, deterioro visual
  - congestión nasal
  - mareos

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/71464/P_71464.html#4-posibles-efectos-adversos

Efectos oculares adversos

- **Incidencia efectos adversos:** 3% con dosis de 50 mg, 10% con 100 mg y 40-50% con 200 mg
- Los efectos adversos aparecen habitualmente entre los 15-30 min. posteriores a administración fármaco, con pico máximo a los 60 min→Autolimitado

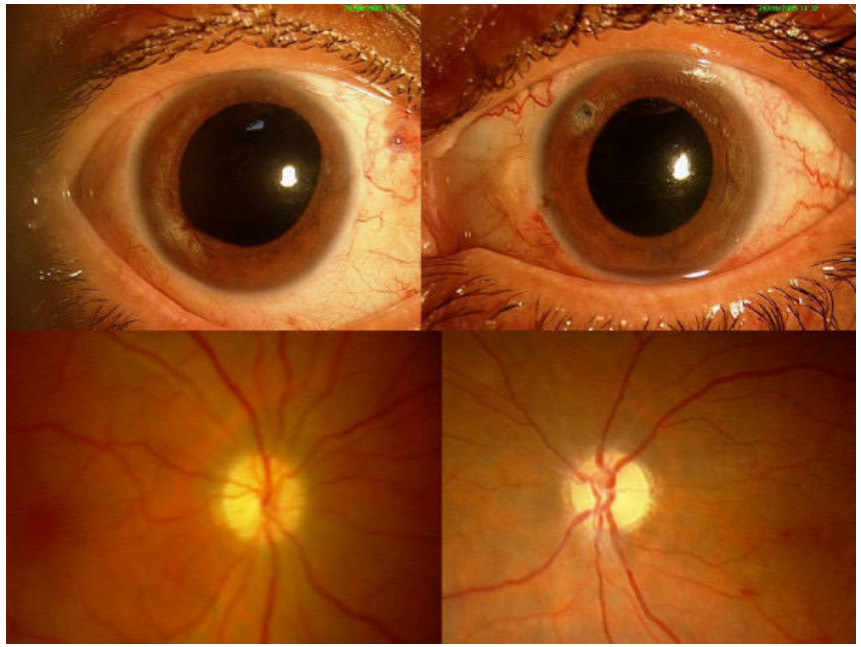
- Irritación ocular, dolor ocular
- Ojo rojo/hemorragia subconjuntival
- Fotofobia, ↑ sensibilidad luz
- Alteraciones percepción, visión borros
- Coloración azulada (Cianopsia)

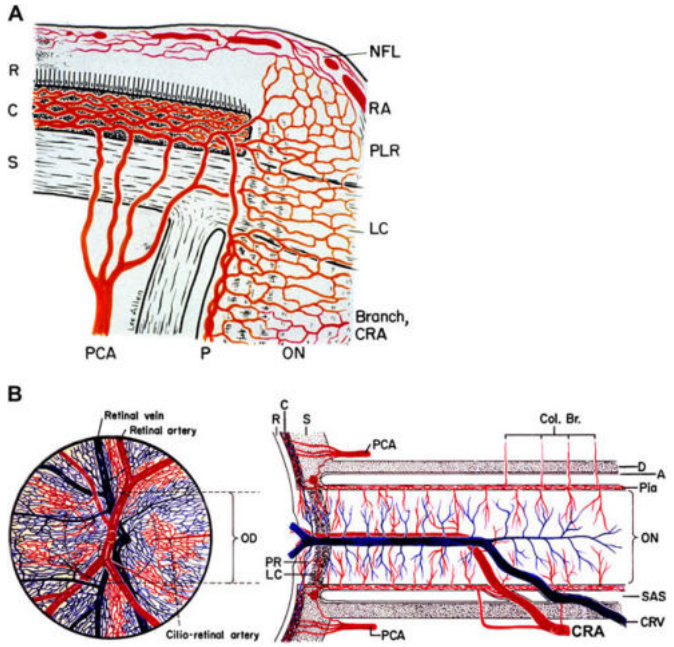
Ausó E, Gómez-Vicente V, Esquiva G. Visual Side Effects Linked to Sildenafil Consumption: An Update. Biomedicines. 2021;9(3):291. Published 2021 Mar 12. doi:10.3390/biomedicines9030291

Efectos oculares adversos Sildenafilo

Neuropatía Óptica Isquémica (NOIA)

- Población con factores de riesgo (HTN, DM, etc)
- NO se recomienda su uso en pacientes que presentaron previamente NOIA





Erectile Dysfunction Agents and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy.Pomeranz HD Neurol Clin. 2017 Feb; 35(1):17-27

Efectos oculares adversos

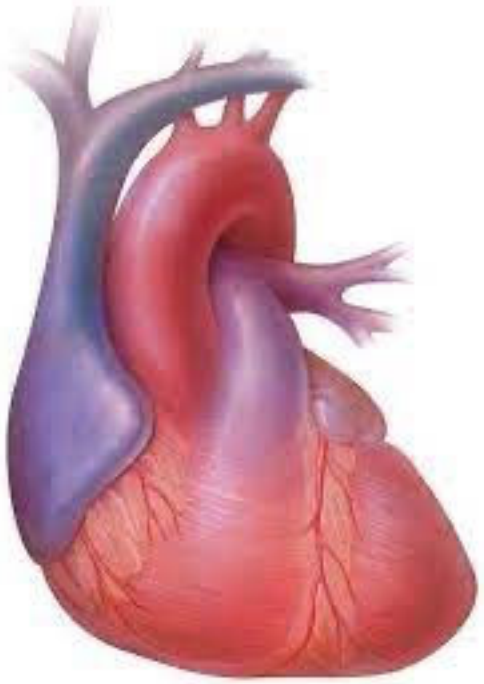
- ***Risk of Ocular Adverse Events Associated With Use of Phosphodiesterase 5 Inhibitors in Men in the US*** Etminan et al. *JAMA ophthalmol.. 2022;140(5):480-484. doi:10.1001/jamaophthalmol.2022.0663*

213 033 hombres que recibían PDE5Is, incluyendo sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil.
Duración 2006-2020
Total de 1146 casos de desprendimiento de retina seroso- DSR (278), OVR (628) y NOI (240) y 4584 controles
Los pacientes con DSR, OVR y NOI eran más propensos a tener hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria y apnea del sueño.
Riesgo relativo: 1,85 (IC del 95%, 1,41-2,42; incidencia, 15,5 casos por 10 000 personas-año).
La IRR ajustada para la DSR, la OVR y la ION como resultados individuales fue de 2,58 (IC del 95%, 1,55-4,30; incidencia, 3,8 casos por 10 000 personas-año), 1,44 (IC del 95%, 0,98-2,12; incidencia, 8,5 casos por 10 000 personas-año) y 2,02 (IC del 95%, 1,14-3,58; incidencia, 3,2 casos por 10 000 personas-año), respectivamente.

Conclusiones y relevancia: Los hallazgos de este estudio de cohorte sugieren que los usuarios habituales de PDE5Is podrían tener un mayor riesgo de DSR, OVR y NOI. Los consumidores habituales de PDE5I deben ser conscientes de los efectos adversos oculares asociados a estos fármacos y alertar a sus médicos si experimentan algún déficit visual.

DIGOXINA

- aumenta la fuerza de contracción del músculo cardíaco mediante la inhibición específica de una enzima denominada adenosina trifosfatasa Na+/K+ dependiente
- Uso en Insuficiencia cardiaca, algunas arritimias



https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/34566/P_34566.html

DIGOXINA

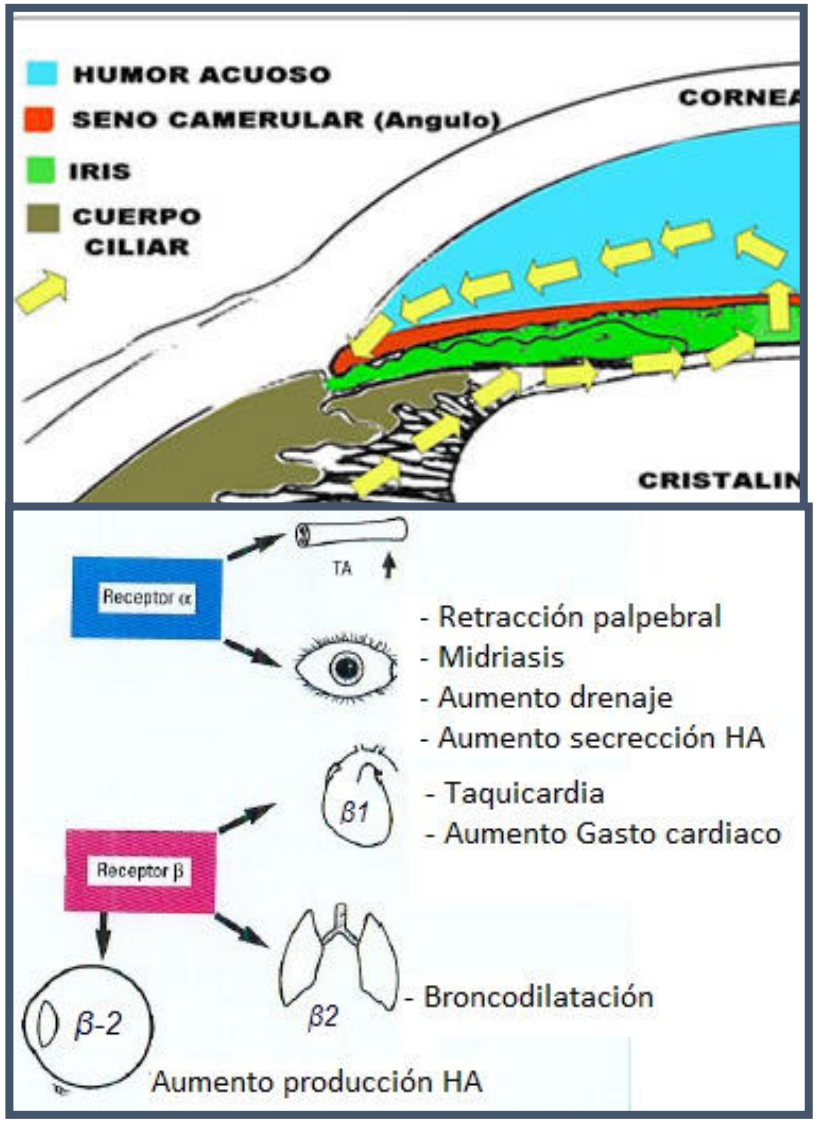
- El síntoma ocular que más frecuentemente produce es la discromatopsia en el eje azul-amarillo:
  - **Xantopsia (amarillento)**
  - Cianopsia
  - Visión marrón
- Fenómenos de deslumbramiento, visión borrosa
- Escotomas centrales y alteraciones en el ERG, sin cambios aparentes en la funduscopia.

- Estas alteraciones son reversibles tras la retirada del tratamiento

ANTIHISTAMÍNICOS

Inhiben receptores de histamina (H1)

- Propiedades anticolinérgicas
  - Ojo seco: Alteración de la película lagrimal
  - PIO: Cierre angular
  - Midriasis
  - Visión borrosa (Acomodación)



Elevación de la PIO
Antidepresivos tricíclicos
Antihistamínicos
Corticoides
Disopiramida (antiarrítmico)
Fenotiazinas
Isotretinoina
Topiramato

Alteraciones de la refracción	
Miopía	**Hipermetropía**
Acetazolamida	Pirazolonas
ACO	Sulfonilureas
Antidepresivos tricíclicos	
Hidroclorotiazida	
IECAs	
Retinoides (isotretinoina)	
Sulfonamidas	
Topiramato	

Encinas Martín JL, Cajigal Morales C. Reacciones adversas oculares a fármacos sistémicos. En: Cortés Valdés C, Arias Puente A, Encinas Martín JL, García Feijoó J. Farmacología ocular. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2007. p. 453-508

GRACIAS

Dra. Noemi Güemes Villahoz

Oftalmología Clínico San Carlos

IdISSC Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos

SaludMadrid

Hospital Clínico San Carlos