

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, n.º 2 • marzo - abril 2017



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Trastornos de la refracción y de la acomodación provocados por fármacos
- Comunicaciones de riesgos asociados al uso de medicamentos notificadas por la AEMPS

## Trastornos de la refracción y de la acomodación provocados por fármacos ■

La agudeza visual se define como la capacidad de la fovea de la retina de apreciar dos puntos o dos objetos situados muy cerca el uno del otro. Entre las causas de disminución de la agudeza visual en personas de más de cuarenta años, se incluyen la catarata y la degeneración macular asociada a la edad, pero la más frecuente en la población en general son los defectos de refracción.<sup>1</sup>

La ausencia de defectos de refracción o **emetropía** es la capacidad fisiológica que posee el ojo con la acomodación relajada de enfocar en la fovea de la retina rayos paralelos de un objeto distante y dar una imagen nítida.<sup>2,3</sup> La refracción ocular se produce por los medios refractivos: córnea, cristalino, humor acuoso y humor vítreo. Cada uno posee un poder de refracción diferente y la córnea es la más potente, 40 dioptrías. La **ametropía** incluye las anomalías de la refracción, por las que las imágenes no se forman debidamente en la retina; es el caso de la hipermetropía, la miopía o el astigmatismo. En la miopía, la convergencia de los rayos se produce delante de la retina y se traduce clínicamente en una visión lejana borrosa. En cambio, en la hipermetropía se produce detrás de la retina y hay dificultad en la visión próxima. El astigmatismo es causado por diferentes potencias ópticas en diferentes meridianos de la córnea y da lugar a visión borrosa independiente de la distancia.

La presbicia se debe a una disminución de la capacidad de acomodación. Es un fenómeno fisiológico que aparece generalmente en personas de más de cuarenta años, secundario a la pérdida de elasticidad del cristalino, y que consiste en la dificultad de ver nítidamente, sin fatiga, los objetos próximos. Una parálisis del músculo ciliar puede dar lugar a los mismos efectos.

Las causas del trastorno de la refracción son diversas, anatómicas o funcionales, y pueden intervenir factores hormonales, genéticos, nutricionales, enfermedades sistémicas o medicamentos. Numerosos fármacos modifican las características ópticas del ojo y pueden causar hipermetropía, miopía o una presbicia funcional.<sup>4</sup> Las ametropías y los trastornos de la acomodación de origen farmacológico son a menudo bilaterales, de inicio repentino, y transitorios.

Los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo actúan sobre la acomodación y el diámetro de las pupilas. Los **fármacos anticolinérgicos** pueden paralizar el músculo ciliar y causar una presbicia funcional. Algunos ejemplos son los antiespasmódicos (escopolamina), fármacos para la incontinencia urinaria (flavoxato, oxibutinina, solifenacina, tolterodina, trospio), los antidepresivos (sobre todo los tricíclicos), neurolépticos (sobre todo las fenotiazinas), antiparkinsonianos (amantadina, memantina), broncodilatadores (ipratropio, tiotropio), o los antihistamínicos H<sub>1</sub>, entre otros, así como los colirios ciclopéjicos utilizados para inducir midriasis en intervenciones oftalmológicas.<sup>5</sup> Por otra parte, los **fármacos colinérgicos**, como la neostigmina o la piridostigmina, y los anticolinesterásicos (donepezil, galantamina, rivastigmina), pueden producir miopía por miosis y espasmo de la acomodación.

Hace unos años, a raíz de varios casos notificados, se tuvo conocimiento de que el topiramato, un antiepiléptico de la familia de las sulfamidas, podía causar cuadros de miopía y glaucoma.<sup>6</sup> Estos trastornos oculares se han relacionado con una reacción inflamatoria en la capa ciliocoroidal del ojo que condiciona un cierre del ángulo de la cámara anterior y alteraciones en el índice de refracción del ojo.<sup>7,8</sup> Como el topiramato, otros fármacos de estructura química similar, como el sulfametoxazol, la sulfasalacina, la indapamida, la acetazolamida o la hidroclorotiazida, pueden producir trastornos de la refracción por el mismo mecanismo.

Para otros fármacos, el mecanismo por el que se produce el trastorno de la refracción no es bien conocido, como en el caso de algunos antiepilépticos (carbamacepina, etosuximida o lincosamida), hidroxiclороquina y cloroquina; bromocriptina o ciclofosfamida.<sup>4,9,10</sup>

## ■ Notificaciones recibidas

En una revisión de las 127 notificaciones espontáneas de trastornos de la refracción y la acomodación recibidas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) hasta diciembre de 2015, se vio que las reacciones adversas más frecuentemente notificadas eran el trastorno de la acomodación (79 casos) y la miopía (42).<sup>11</sup> Otros trastornos notificados fueron: astigmatismo (4 casos), hipermetropía (1), trastorno de la refracción (1) y presbicia (1). Los trastornos oculares asociados fueron: alteración visual (11 casos), glaucoma de ángulo cerrado (6), agudeza visual disminuida (5) y visión borrosa (5). En el 37% de los casos el trastorno ocular se consideró grave, y en la mayoría (67%) se recuperó con la retirada del medicamento.

La mediana de edad de los pacientes descritos en las notificaciones fue de 37 años (mínimo 3 años; máximo 78 años), la mayoría adultos, pero hay que remarcar que un 8% y un 6% eran niños o adolescentes, respectivamente; un 74,8%, de sexo femenino.

De los 143 medicamentos sospechosos en estas notificaciones, los subgrupos terapéuticos más frecuentes fueron los antiepilépticos y los psicoanalépticos. Los principios activos con un mayor número de exposiciones sospechosas fueron el topiramato (27 casos) –el más frecuente en la edad adulta–, el metilfenidato (8) –el más frecuente en niños y adolescentes– y la mequitazina (8). (Véase la tabla 1.)

Entre los casos notificados en los que se desconocía previamente la asociación de los medicamentos sospechosos con trastornos de la refracción y la acomodación y se habían podido descartar causas alternativas no medicamentosas, destacaba un caso de miopía con zonisamida notificado al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. Se trataba de una mujer de 39 años que presentó dificultades en la visión de lejos a las 48 horas de iniciar un tratamiento con zonisamida y que se recuperó progresivamente al retirar el medicamento.

**Tabla 1. Medicamentos más frecuentemente implicados en las notificaciones**

Subgrupo terapéutico	N(%)	Principio activo	N
Antiepilépticos	35 (24,5%)	Topiramato	27
		Oxcarbazepina	3
		Pregabalina	2
		Clonazepam	1
		Zonisamida	1
		Lamotrigina	1
Psicoanalépticos	22 (16,8%)	Metilfenidato	8
		Fluoxetina	4
		Venlafaxina	3
		Amitriptilina	2
		Trazodona	1
		Escitalopram	1
		Mirtazapina	1
		Citalopram	1
		Paroxetina	1
		Antiinfecciosos	14 (9,8%)
Claritromicina	2		
Mefloquina	2		
Levofloxacina	1		
Moxifloxacina	1		
Cefixima	1		
Fosfomicina	1		
Antihistamínicos	13 (9,1%)		
		Tietilperazina	2
		Desloratadina	1
		Dexclorfeniramina	1
		Fexofenadina	1
Oftalmológicos	8 (5,6%)	Clortetraciclina	2
		Dexametasona	1
		Olopatadina	1
		Dorzolamida	1
		Ciclopentolato	1
		Bimatoprost	1
		Acetazolamida	1

Aunque la zonisamida es un antiepiléptico derivado sulfamídico y que, como otros, podría estar implicado en estos tipos de trastornos oculares por el mismo mecanismo fisiopatológico descrito para el topiramato,<sup>12</sup> esta posible reacción adversa no estaba incluida en la ficha técnica. En noviembre de 2016, y como resultado de la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia de dicho medicamento, entre otros, los datos procedentes de notificación espontánea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre la incorporación de miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado, dolor ocular, visión borrosa y disminución de la agudeza visual como nuevas reacciones adversas identificadas en las fichas técnicas de los medicamentos con zonisamida.<sup>13</sup>

En conclusión, ante la aparición repentina e inexplicable de un trastorno de la refracción o la acomodación en un paciente tratado, se debe pensar en el posible papel de un medicamento que se haya iniciado recientemente. Asimismo, hay que recordar la importancia de la notificación espontánea con el fin de contribuir a aportar conocimiento sobre la toxicidad de los medicamentos.

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Guía de actuación en atención primaria. 4<sup>ta</sup> ed. Barcelona: semFYC; 2011.
2. Fraunfelder FW. Ocular adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:411-20.
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine.* 15<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Myopie, hypermétropie et troubles de l'accommodation d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire.* 2010;30:24-8.
5. Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. *Butlll Groc* [Internet]. 2015 [citado 27 abril 2017];28:2. Disponible en: <http://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg28i.15e.pdf>
6. Miopía y glaucoma por topiramato. *Butlll Farmacovigilància Catalunya* [Internet]. 2004 [citado 27 abril 2017];2:5-6. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/bulletins/boletin\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v02\\_n2e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v02_n2e.pdf)
7. Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2014;14:96.
8. Abtahi M-A, Abtahi S-H, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, et al. Topiramate and the vision a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:117-31.
9. Hilgers A, Schaefer M. Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3:209-21.
10. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs.* 2010;24:501-26.
11. Camacho L, Cereza G, Garcia Doladé N. Drug-induced refractive and accommodative disorders identified through spontaneous reporting system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119 (suppl. 1):40.
12. Riesgo de miopía y glaucoma por zonisamida. *Butlll Farmacovigilància Catalunya* [Internet]. 2015 [citado 27 abril 2017];13:15-16. Disponible en: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/bulletins/boletin\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v13\\_n4e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/bulletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v13_n4e.pdf)
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. *Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de Uso Humano* [Internet]. 2016 Nov [citado 27 abril 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/noviembre/boletin-noviembre.htm>

# Comunicaciones de riesgos asociados al uso de medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de estas comunicaciones  
<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

## ■ Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores: nuevas recomendaciones de uso

En el *Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña* de marzo del 2016 nos hacíamos eco del inicio de la evaluación, por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento, de un posible riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en pacientes que reciben canagliflozina. Aunque este tipo de complicaciones son propias de la diabetes *me-llitus*, los datos procedentes de dos estudios indicaban que el tratamiento con canagliflozina podría aumentar el riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores de pacientes diabéticos. Asimismo, la información de la que disponemos actualmente no descarta que otros inhibidores reversibles del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), como la dapagliflozina y la empagliflozina, también se puedan asociar a un aumento de dicho riesgo por un efecto de clase.

De acuerdo con esta información y a la espera de resultados de otros estudios, la AEMPS ha establecido las siguientes nuevas recomendaciones de uso:

- Se debe valorar si hay que interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que presenten complicaciones importantes en los pies.
- Es preciso realizar una monitorización de los pacientes tratados con cualquiera de los SGLT-2 que tengan factores de riesgo de amputación e insistir

en la importancia de las medidas de prevención del pie diabético.

Más información

[Alerta seguridad referencia 2017014](#)

## ■ Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio

La administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Aunque no se hayan identificado ni síntomas ni trastornos asociados a estos depósitos, los datos disponibles indican que los agentes de contraste lineales (ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida) liberan más gadolinio que los agentes de contraste macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol).

De acuerdo con estos datos, el PRAC, como medida de precaución, ha considerado que el balance beneficio-riesgo de la administración intravenosa de los contrastes lineales es desfavorable, y por este motivo recomienda suspender su comercialización.

Mientras se adopta la decisión final, la AEMPS aconseja que no se administren los contrastes lineales disponibles en España, es decir, ácido gadobénico (Multi-hance®) y gadodiamida (Omniscan®) y que el resto de contrastes con gadolinio se administren en las dosis más bajas posibles.

Más información

[Alerta seguridad referencia 2017022](#)

## ■ Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de indicación autorizada

La flutamida (Grisetin®, Prostacur® y Flutamida Cinfá®) es un antiandrógeno oral que solo está autorizado para el tratamiento del carcinoma metastásico

de próstata. Recientemente, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH) ha evaluado el uso fuera de indicación autorizada de dicho medicamento a raíz de la notificación al SEFV-H de un caso de hepatotoxicidad mortal en una mujer tratada con flutamida por una alopecia androgénica.

Aunque se desconoce el grado de uso de flutamida en mujeres, y por lo tanto el uso en indicación no autorizada, se han notificado al SEFV-H 10 casos de toxicidad hepática (hepatitis, hepatitis colestásica, esteatosis hepática y elevación de enzimas hepáticas), 8 de ellos graves (dos requirieron trasplante hepático y uno de ellos fue mortal), en mujeres que lo utilizaban para el tratamiento de hirsutismo, alopecia androgénica o acné. Aunque la hepatotoxicidad es un riesgo

conocido para la flutamida, las dosis utilizadas por las mujeres afectadas indican que el riesgo de toxicidad grave también existe a dosis más bajas que las utilizadas en el carcinoma de próstata en hombres (250 mg/8 h). También se han identificado casos de características similares en otras bases de datos internacionales de farmacovigilancia y en varias publicaciones científicas.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para la flutamida es el carcinoma de próstata.

Más información

[Alerta seguridad referencia 2017035](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>