

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 4 • julio - septiembre 2021



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

• Efectos adversos oculares causados por fármacos de administración oral

## Efectos adversos oculares causados por fármacos de administración oral ■

La abundante vascularización y la masa relativamente pequeña del ojo lo hace susceptible a la aparición de efectos adversos oculares asociados al uso de algunos fármacos. Varias partes del ojo se pueden ver afectadas y experimentar síntomas característicos de trastornos oculares específicos.<sup>1,2</sup> Cuando un paciente presenta un síntoma ocular de causa inexplicable, hay que hacer una anamnesis farmacológica esmerada. En un número anterior se revisaron los trastornos de la refracción y de la acomodación provocados por fármacos (ver [Boletín de Farmacovigilància de Catalunya 2017](#)). En este Boletín se describen algunos efectos adversos oculares relacionados con medicamentos habituales administrados por vía oral (tabla 1).<sup>3</sup> Algunos fármacos administrados por otras vías también pueden ser causa de trastornos oculares, por ejemplo, los taxanos (paclitaxel) o el latanoprost pueden causar edema macular, los interferones se han relacionado con retinopatía por daño vascular, o los inhibidores de puntos de control inmunológico (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) son causa de trastornos oculares de causa inmunológica. No obstante, estos no son objeto de este Boletín.

La toxicidad ocular inducida por fármacos orales puede afectar diferentes estructuras del ojo y manifestarse con síntomas característicos de enfermedades oculares, fenómeno que comentamos a continuación.

### ■ Alteración de la cámara anterior y la córnea

Una inflamación ocular (uveítis, episcleritis) o la afectación de la córnea se pueden manifestar con síntomas como fotofobia, dolor ocular y visión borrosa.

Los fármacos **anticolinérgicos** producen relajación del músculo ciliar y pueden causar visión borrosa temporal. Al suprimir la actividad parasimpática, favorecen la aparición de síntomas de sequedad ocular. También pueden causar glaucoma de ángulo cerrado, sobre todo en pacientes con ángulos de drenaje estrechos, por la midriasis y la cicloplejía. En pacientes intervenidos de catarata, el cierre del ángulo es muy improbable, ya que la eliminación del cristalino profundiza la cámara anterior. Numerosos fármacos tienen efectos anticolinérgicos (ver [Boletín de Información Terapéutica 2018](#)), entre los cuales se incluyen antihistamínicos H<sub>1</sub> (difenhidramina), antidepresivos (amitriptilina), antiespasmódicos urinarios (oxibutina) o gastrointestinales (atropina, escopolamina), antipsicóticos (clorpromacina), broncodilatadores (ipratropio, tiotropio, aclidinio, umeclidinio, glicopirronio).

Los **bifosfonatos** pueden causar inflamación y dar lugar a conjuntivitis, episcleritis, escleritis, queratitis y uveítis, aunque se produce en menos del 1% de los tratados. El mecanismo de esta reacción inflamatoria ocular no es del todo conocido, pero se han implicado citocinas proinflamatorias en caso de uveítis inducida por bifosfonatos que contienen nitrógeno, mientras que la inflamación asociada a bifosfonatos que no contienen nitrógeno y halógenos se cree que es idio-

**Tabla 1. Efectos adversos oculares de algunos fármacos de administración oral.**

Fármaco	Efecto adverso ocular	Recomendación
Alopurinol	Catarata.	Hay que consultar al oftalmólogo en caso de síntomas.
Amiodarona	Microdepósitos corneales. Neuropatía óptica (rara).	La mayoría son asintomáticos y no requieren intervención pero, en algunos casos, pueden causar síntomas y hay que consultar al oftalmólogo.
Anticolinérgicos	Sequedad ocular. Visión borrosa (midriasis). Trastornos de la acomodación (presbicia funcional). Glaucoma.	Se tiene que considerar el riesgo de glaucoma al prescribirlos y, en caso de sospecha, hay que derivar al paciente al oftalmólogo. También hay que consultar al oftalmólogo si, después de suspender el anticolinérgico, persisten los síntomas oculares o si se tiene que continuar el tratamiento.
Bifosfonatos	Inflamación ocular (conjuntivitis, episcleritis, escleritis, queratitis o uveítis).	Los signos oculares suelen disminuir al suspender el uso del bifosfonato, pero pueden requerir corticoides tópicos u orales. Los síntomas pueden reaparecer al reintroducir el bifosfonato.
Bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa-1	Síndrome del iris flácido intraoperatorio*	Hay que informar al cirujano oftalmólogo sobre el uso pasado o actual de los fármacos en caso de cirugía de catarata, a fin de que tome precauciones durante la cirugía.
Cloroquina e hidroxiclороquina	Depósitos corneales (opacificación). Retinopatía (maculopatía o retinopatía periférica).	Hace falta hacer un seguimiento oftalmológico periódico y suspender el tratamiento en caso de retinopatía.
Corticoides	Aumento de la presión intraocular y glaucoma. Aceleración de la progresión de catarata.	Hace falta vigilancia periódica de la presión intraocular. Se acostumbra a normalizar al suspender el tratamiento. Se suele controlar con colirios.
Digoxina	Visión amarillenta, escotoma centelleante y visión borrosa por toxicidad sobre los fotorreceptores.	Los síntomas suelen revertir cuando se suspende la digoxina.
Etambutol Linezolid	Neuropatía óptica.	Hace falta una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento y después de forma periódica.
Fenotiacinas	Cambios del epitelio corneal y edema corneal.	En caso de síntomas, hace falta suspender el tratamiento y consultar al oftalmólogo.
Fingolimod	Edema macular.	Hace falta un seguimiento oftalmológico periódico. En caso de edema macular, se tiene que suspender el tratamiento.
Glitazonas Pioglitazona	Edema macular.	Hace falta considerar un fármaco alternativo en caso de retinopatía diabética y consultar al oftalmólogo en caso de síntomas.
Inhibidores de las cinasas BRAF Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib	Inflamación ocular (uveítis).	Se recomienda vigilancia oftalmológica durante el tratamiento.
Inhibidores de MEK Crizotinib	Retinopatía. Diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa y defectos del campo visual.	
Inhibidores de la fosfodiesterasa Sildenafil Tadalafilo	Alteración de la percepción del color, coriorretinopatía, glaucoma y neuropatía óptica.	Hay que consultar al oftalmólogo en caso de síntomas.
Tamoxifeno	Retinopatía, edema macular y cambios pigmentarios de la retina.	Hace falta una evaluación oftalmológica basal y periódica en pacientes de alto riesgo.
Tetraciclinas	Pérdida de visión por hipertensión intracraneal.	Hace falta derivación urgente al oftalmólogo en caso de síntomas.
Topiramato	Glaucoma de ángulo cerrado, defectos del campo visual, crisis oculógiras, uveítis.	Se recomienda consultar al oftalmólogo.
Retinoides Isotretinoína	Sequedad ocular, opacidades corneales, queratitis.	Los síntomas mejoran al suspender el tratamiento. Se recomienda visitar al oftalmólogo en caso de síntomas.
Vigabatrina	Defectos del campo visual.	Hace falta una evaluación del campo visual antes de iniciar el tratamiento y después de forma periódica.

\* Otros fármacos, como antipsicóticos, finasterida, inhibidores de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), benzodiazepinas, donepezil, duloxetine, se han relacionado con el síndrome del iris flácido intraoperatorio.

sincrática.<sup>4</sup> La afectación puede ser unilateral o bilateral y los síntomas suelen aparecer 6-8 semanas después de iniciar tratamiento con un bifosfonato oral.

La **amiodarona** y la **hidroxiclороquina**<sup>5</sup> se pueden depositar sobre la capa epitelial basal de la córnea y causar la formación de microdepósitos corneales, denominada “queratopatía de vórtice”.<sup>6</sup> Aunque suele ser asintomática y no requiere suspender el tratamiento, en algunos casos avanzados puede afectar a la visión.

Las **fenotiacinas** pueden causar cambios del epitelio corneal y, aunque raramente, desarrollar edema corneal, que puede ser permanente si no se suspende el medicamento.<sup>7</sup>

El tratamiento con **corticoides** a largo plazo puede aumentar la presión intraocular al interferir en el flujo de

salida de la malla trabecular y es un factor de riesgo de glaucoma.<sup>8</sup>

Otros fármacos implicados en la aparición de glaucoma son los **agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1** (fenilefrina y efedrina), **agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2** (salbutamol), fármacos **colinérgicos** (pilocarpina), **sulfonamidas** (topiramato<sup>9</sup> y acetazolamida, por efusión coroidal), y fármacos **serotoninérgicos** (antidepresivos, como venlafaxina y escitalopram, triptanos y aripiprazol).<sup>10,11</sup>

Los **inhibidores de las cinasas BRAF** (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) pueden causar inflamación ocular, sobre todo uveítis. Hace falta una vigilancia oftalmológica durante el tratamiento, con el fin de detectar signos y síntomas oculares (cambios en la visión, fotofobia, dolor ocular).

Los **retinoides**, como la isotretinoína, se han asociado a sequedad ocular, opacidades corneales, disminución de la visión nocturna y queratitis, síntomas que suelen mejorar al suspender el tratamiento.

## ■ Catarata y afectación del iris

Varios fármacos pueden afectar al cristalino y desarrollar catarata. Los **corticoides** pueden acelerar la progresión de una catarata, clásicamente de tipo subcapsular posterior y de aparición más rápida que la asociada a la edad. El tratamiento a largo plazo con **alopurinol** o con colchicina también se ha relacionado con la formación de catarata.<sup>12</sup>

El uso de los **bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa-1**, sobre todo la tamsulosina, se ha asociado al síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS).<sup>13</sup> Es una complicación de la cirugía de cataratas, que se caracteriza por una falta de midriasis preoperatoria y/o disminución pupilar progresiva que dificulta el procedimiento quirúrgico y provoca una flacidez del iris que facilita la herniación a través de las incisiones. Se ha atribuido al bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1 al músculo dilatador del iris. El riesgo de IFIS con otros bloqueantes de los receptores adrenérgicos alfa, como la alfuzosina, doxazosina, silodosina y terazosina, es menor que con tamsulosina. También se han descrito casos de IFIS asociados a otros fármacos, como **antipsicóticos** (risperidona, paliperidona, aripiprazol, quetiapina, clorpromacina, zuclopentixol), **finasterida**, **inhibidores del receptor de la angiotensina II**, **benzodiacepinas**, **donepezil** y **anti-depresivos** (duloxetina).<sup>14,15</sup>

## ■ Retinopatía y edema macular

La **cloroquina** y la **hidroxicloroquina** pueden causar una retinopatía, cuyo riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.<sup>16</sup> La afectación renal o hepática y el uso concomitante con tamoxifeno son factores de riesgo adicionales. La toxicidad ocular puede dar lugar a disminución de la agudeza visual, escotomas paracentrales y maculopatía parafoveal. La pérdida visual puede ser irreversible. Hace falta una vigilancia oftalmológica periódica durante el tratamiento y, en caso de aparición de algún signo de retinopatía, se tiene que suspender el tratamiento.

El **tamoxifeno** puede causar retinopatía con una disminución de la agudeza visual y de la visión del color, y signos de depósitos cristalinos intraretinianos, edema macular y cambios epiteliales del pigmento de la retina. Estos efectos adversos habitualmente se producen con dosis altas de tamoxifeno.<sup>17</sup>

La **digoxina** puede causar síntomas oculares, como visión amarillenta, escotoma centelleante y visión borrosa, los cuales habitualmente revierten cuando se suspende la digoxina. Estos cambios se han atribuido a una toxicidad directa sobre los fotorreceptores.<sup>18,19</sup>

El **fangolimid**, indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, puede producir edema macular por afectación del endotelio vascular de la retina y causar visión borrosa, distorsión y alteración de la visión lectora.<sup>20</sup> Se ha descrito en un 0,5% de los pacientes tratados, habitualmente durante los primeros 4 meses después de iniciar el tratamiento. Se recomienda una evaluación oftalmológica al inicio del tratamiento y 3-4 meses después de haberlo iniciado. En caso de alteraciones visuales mientras se recibe el fangolimid, hay que evaluar el fondo de ojo. Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes *mellitus* tienen más riesgo de edema macular. Se recomienda interrumpir el tratamiento si un paciente presenta un edema macular. Hay que valorar en cada paciente la relación beneficio-riesgo de reiniciarlo después de la resolución del edema.

Las **glitazonas** se han asociado a retención de líquido y pueden empeorar un edema macular diabético, sobre todo en pacientes con una retinopatía diabética previa.<sup>21</sup>

Los **inhibidores de las cinasas** se han asociado a trastornos visuales, como defectos del campo visual y oclusión de las venas retinales. En pacientes tratados con **inhibidores de MEK** (*mitógeno-activated extracellular signal-regulated kinase*), como binimetinib, cobimetinib, selumetinib –no comercializados– y trametinib, se han descrito alteraciones visuales.<sup>22</sup> Una de las más relevantes es la retinopatía, que acostumbra a ser leve y autolimitada.<sup>23</sup> La edad, el filtrado glomerular y el antecedente de enfermedad ocular –sobre todo inflamatoria– se asocian a más riesgo.<sup>24</sup>

El **crizotinib**, un inhibidor selectivo del receptor tirosina cinasa ALK, también puede producir trastornos de la visión con frecuencia, en forma de diplopía, fotofobia, ftopsia, visión borrosa y defectos del campo visual con pérdida de visión.<sup>22</sup>

La **vigabatrina** se ha asociado a constricción del campo visual. Los pacientes pueden no notar ninguna pérdida de campo visual hasta que no se vea afectado el campo central. Los defectos del campo visual no revierten con la retirada del fármaco y pueden empeorar si se hace un uso continuado. Se recomienda una evaluación del campo visual antes de iniciar el tratamiento, y después, de manera periódica.<sup>3</sup>

## ■ Neuropatía óptica

La neuropatía óptica se puede manifestar como defectos del campo visual, discromatopsia, disminución de la agudeza visual central (a menudo bilateral) y edema del nervio óptico. La **amiodarona** puede causar neuropatía óptica, aunque se manifiesta muy raramente. Las **tetraciclinas** se han asociado a hipertensión intracraneal que, en algunos casos, pueden dar lugar a una pérdida de visión. El **etambutol** también se ha relacionado con casos de neuropatía óptica, sobre todo con dosis altas y uso prolongado. El **linezolid** puede causar neuropatía óptica. Los **inhibidores de la fosfodiesterasa** utilizados para la disfunción eréctil,

como el sildenafil, pueden causar efectos adversos oculares, como visión borrosa transitoria y alteración de la percepción del color –al inhibir la función fotoreceptora–, coriorretinopatía serosa central, glaucoma y neuropatía óptica isquémica.<sup>25</sup>

## ■ Conclusión

Varios fármacos de administración oral pueden causar efectos adversos oculares, por afectación de alguna parte del ojo. En caso de síntomas oculares de causa inexplicable, hay que considerar el posible papel de los fármacos.

Cuando se sospecha que un fármaco afecta a la visión del paciente, se recomienda consultar a un oftalmólogo. El cribaje antes de iniciar el tratamiento, la vigilancia de la toxicidad ocular, la reducción de las dosis, o la suspensión del fármaco y la consideración de una alternativa, son intervenciones que hay que considerar. Algunos efectos adversos, como la presión intraocular elevada, pueden requerir tratamiento farmacológico o con láser después de la retirada del fármaco implicado. La catarata puede requerir intervención quirúrgica. No obstante, otros efectos, como la atrofia macular, pueden causar pérdida visual irreversible y hace falta un diagnóstico precoz para detectar daños en una etapa inicial. Una buena comunicación con el oftalmólogo es esencial y permite mejorar la atención al paciente.

Es importante tener presente la potencial toxicidad ocular de los medicamentos. La **notificación** de efectos adversos oculares permite identificar nuevos riesgos y conocer mejor el perfil de toxicidad de los fármacos.

## Referencias bibliográficas

1. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs*. 2007;67:75-93.
2. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31:127-41.
3. Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr*. 2021;44:129-136. Disponible en: <<https://www.nps.org.au/assets/AP/pdf/p129-Ahmad-Mehta-v2.pdf>>
4. Samalia P, Sims J, Niederer R. Response To: "Bisphosphonates Related Ocular Side Effects: A Case Series and Review of Literature". *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Jul 6:1.
5. Savage DE, Plotnik R, Wozniak RAF. Short-term, high-dose hydroxychloroquine corneal toxicity. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100713.
6. Alshehri M, Joury A. Ocular Adverse Effects of Amiodarone: A Systematic Review of Case Reports. *Optom Vis Sci*. 2020;97:536-42.
7. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010;24:501-26.
8. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021;325:164-74.
9. Miopia y glaucoma por topiramato. Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña 2004; 2: 6-6. Disponible en: <[https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2432/BFV\\_2004\\_02\\_02\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2432/BFV_2004_02_02_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)>
10. Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13:104-109.
11. Jain NS, Ruan CW, Dhanji SR, Symes RJ. Psychotropic Drug-Induced Glaucoma: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs*. 2021;35(3):283-89.
12. Luo C, Chen X, Jin H, Yao K. The association between gout and cataract risk: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180188.
13. Tobiq M, Aalam W, Banji D, Al Haleem ENA. Intraoperative Floppy Iris Syndrome Induced by Tamsulosin: The Risk and Preventive Strategies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28(1):51-56.
14. Kumar A, Raj A. Intraoperative floppy iris syndrome: an updated review of literature. *Int Ophthalmol*. 2021;41(10):3539-46.
15. Yang X, Liu Z, Fan Z, Grzybowski A, Wang N. A narrative review of intraoperative floppy iris syndrome: an update 2020. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1546.
16. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Monitoring. 2020. Disponible en: <<https://www.rcophth.ac.uk/2020/12/hydroxychloroquine-and-chloroquine-retinopathy-recommendations-on-monitoring/>>
17. Khan MJ, Papakostas T, Kovacs K, Gupta MP. Drug-induced maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31:563-71.
18. Renard D, Rubli E, Voide N, Borruat FX, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes*. 2015;8:368.
19. Haruna Y, Kawasaki T, Kikkawa Y, Mizuno R, Matoba S. Xanthopsia Due to Digoxin Toxicity as a Cause of Traffic Accidents: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e924025.
20. Gillam M, Richardson T. Bilateral fingolimod-associated macular oedema development after cataract surgery. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e240562.
21. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172:1005-11.
22. Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Pardiñas Barón N, Leciñena Bueno J, Gil Ruiz MDR, et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors. *Retina*. 2019;39:1435-50.
23. Mettler C, Monnet D, Kramkimel N, Tréluyer JM, Mouthon L, Brézin A, Dupin et al. Ocular Safety Profile of BRAF and MEK Inhibitors: Data from the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Ophthalmology*. 2021;So161-6420(21):00366-3.
24. Booth AEC, Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, Smith JR, Sorich MJ. Risk factors for MEK-associated retinopathy in patients with advanced melanoma treated with combination BRAF and MEK inhibitor therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920944359.
25. Barroso F, Ribeiro JC, Miranda EP. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Visual Side Effects: A Narrative Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16:248-59.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Azucena Carranzo

Comité editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, 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.

**Suscripciones y 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, se ha de 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)