

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CONJUNTIVA

9

## Toxicidad medicamentosa de la conjuntiva

Ana Hervás Ontiveros



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE OFTALMOLOGÍA

## INTRODUCCIÓN

La rica vascularización de la conjuntiva la hace especialmente susceptible de presentar trastornos asociados a la administración de fármacos ya sea de forma tópica, local o sistémica. La mayoría de los efectos adversos conjuntivales son leves y desaparecen al suspender el tratamiento, pero en ocasiones estos pueden progresar y hacerse irreversibles y de mayor gravedad obligando a la retirada de la medicación.

Determinados factores como son los tratamientos de larga duración, la edad avanzada, las dosis elevadas de fármacos, la politerapia, alteraciones en la función hepática o renal o factores genéticos pueden incrementar el riesgo de padecer efectos secundarios tóxicos conjuntivales (1,2).

## FÁRMACOS DE USO SISTÉMICO

A continuación procedemos a describir y detallar algunos de los medicamentos de uso sistémico que pueden producir toxicidad ocular conjuntival.

*LINK DE REVISION:* [Ricardo M Santaella, Frederick W Fraunfelder Ocular adverse effects associated with systemic medications : recognition and management \(2\)](#)

### Antiarrítmicos

La Amiodarona es un fármaco ampliamente conocido utilizado en el tratamiento de diversas arritmias. Se asocia a trastornos conjuntivales que dependen de la duración del tratamiento y son dosis dependiente. Debido a esto, los exámenes oftalmológicos deben realizarse al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 y cada 12 meses. Aunque el efecto secundario más severo es la aparición de neuropatía óptica, se han descrito blefaroconjuntivitis moderadas y graves asociadas al uso sistémico de Amiodarona (5,7).

### Bifosfonatos

Los Bisfosfonatos son fármacos que inhiben la resorción ósea, indicados en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Originan reacciones tóxicas del tipo inflamatorio como la aparición de una conjuntivitis tóxica inespecífica leve-moderada.

Los casos publicados están relacionados con Pamidronato, Alendronato y más raramente Risedronato y Zolendronato pero las conjuntivitis tóxicas sobretodo se han descrito con Etidronato y Tiludronato (12).

El mecanismo por el que los Bisfosfonatos pueden producir estos efectos secundarios no se conocen exactamente y el momento de su aparición puede variar dependiendo del tipo de bisfosfonato y de la vía de administración (puede variar desde dos días a

varios meses desde el inicio del tratamiento). En el caso de la administración intravenosa de Pamidronato Bifosfonato los síntomas pueden aparecer a las 48 horas de tratamiento con una dosis de 30 a 90 mg. El Alendronato por vía oral suele producir visión borrosa, dolor ocular y conjuntivitis cuando se utiliza a dosis de 5 a 40 mg/día, pudiendo aparecer los síntomas entre los 2 primeros días y las 2 primeras semanas (12).

Generalmente, la conjuntivitis inespecífica suele ser leve y raramente requiere de tratamiento remitiendo a pesar de continuar el tratamiento con los Bisfosfonatos. Sólo en algunos casos específicos puede ser necesaria la administración de AINE tópico.

Aunque estos efectos son raros, la aparición de dolor ocular asociado a enrojecimiento en un paciente tratado con bifosfonatos puede ser un signo de alerta que nos debe alertar de una posible inflamación ocular asociada a este tratamiento.

*LINK DE REVISIÓN:* [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2419/BFV\\_2005\\_03\\_03\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2419/BFV_2005_03_03_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y) (12)



**Figura 1:** Imagen correspondiente a conjuntivitis tóxica debida al tratamiento sistémico por Bifosfonatos (Alendronato) donde observamos edema palpebral importante de predominio superior e hiperemia conjuntival con intensa quemosis asociada.

## Retinoides

Los retinoides son fármacos utilizados en el tratamiento del acné grave nodular, acné vulgar y en los casos de psoriasis graves. Los efectos adversos oculares están relacionados con la dosis y representan los efectos más frecuentes de estos fármacos (7).

La Isotretinoína es secretada con la lágrima y puede ocasionar una disfunción importante de las glándulas de Meibomio. Su administración sistémica puede causar una evaporación permanente de la lágrima, provocando entre otros conjuntivitis moderada o blefaroconjuntivitis además de queratitis y trastornos corneales.

El tratamiento incluye el uso de lágrimas artificiales, pomadas lubricantes o AINEs tópicos para aliviar la sintomatología.

El uso simultáneo de Isotretinoína con Tetraciclinas o Vitamina A debería evitarse ya que su administración conjunta puede aumentar el daño ocular en la conjuntiva (14).

## Antituberculosos

El Etambutol es un fármaco utilizado en el tratamiento del Mycobacterium tuberculosis pudiendo causar diversos trastornos oculares como alteraciones de la visión y blefaroconjuntivitis moderada-severa. Por lo general los efectos adversos se presentan entre los 2 y 8 meses de comenzar el tratamiento con Etambutol.

Los primeros síntomas de toxicidad incluyen disminución de la agudeza visual y molestias y se estima que la incidencia de efectos adversos oculares es del 50% en pacientes que reciben dosis de entre 60-100 mg/kg/día, del 5-6% de los tratados con 25 mg/kg/día y del 1% de los que reciben dosis iguales o menores de 15 mg/kg/día (10).

Se recomienda la realización de revisiones periódicas oftalmológicas en pacientes que reciben tratamiento con Etambutol (sobre todo en dosis de 15 mg/Kg /día o para dosis menores en pacientes con aumento del riesgo de toxicidad ocular como niños, ancianos, diabetes Mellitus...) (8,10).

*LINK DE REVISIÓN:* <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/viewFile/1021/1021> (10)



**Figuras 2 y 3:** Blefaroconjuntivitis moderada-severa en paciente tratado con Etambutol. A los 6 meses de tratamiento se observó una hiperemia conjuntival muy severa con intensa secreción purulenta y dolor asociado que requirió la retirada de la medicación sistémica.

## Antiinflamatorios

Fármacos como el Flubiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno o Naproxeno tras su administración sistémica pueden producir efectos secundarios como una conjuntivitis tóxica leve y reversible tras retirada del tratamiento (2).

## Antineoplásicos

El tratamiento sistémico mediante antineoplásicos del tipo Ciclofosfamida, Corambucilo, Carmustina, Citarabina, Fluorouracilo o Tegafur puede producir dolor ocular, irritación intensa, alteración de la película lagrimal y una queratoconjuntivitis con hiperemia conjuntival severa y abundantes folículos y papilas. La megadosis de quimioterápicos

como la Mitomicina puede causar cambios cualitativos y cuantitativos con daño tanto en la película lagrimal como en el epitelio corneal y conjuntival (1,3).

La prevalencia de afectación conjuntival (conjuntivitis tóxica con daño de células epiteliales conjuntivales y fibrosis subconjuntival) con el uso de 5-fluorouracilo sistémico es de aproximadamente un 3,8% siendo además frecuentes queratitis, epífora y visión borrosa asociadas. El tratamiento consta de lubricación y AINES tópicos asociados.

*LINK DE REVISIÓN:* [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1885-642X2006000200001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1885-642X2006000200001) (3)



**Figura 4:** Imagen que muestra hiperemia conjuntival y subtarsal moderada con telangiectasias palpebrales y dilatación vascular en paciente con conjuntivitis tóxica asociada al uso de quimioteráuticos (Ciclofosfamida).

## FÁRMACOS DE USO TÓPICO OFTÁLMICO

Con el fin de evitar las infecciones y la penetración de contaminantes, la gran mayoría de los fármacos tópicos oftálmicos que hay en el mercado contienen conservantes, sustancias bactericidas o bacteriostáticas y/o antifúngicos compatibles con los otros componentes del colirio y que pueden dañar la superficie conjuntival.

A continuación procedemos a describir y detallar algunos de los medicamentos de uso tópico oftálmico que pueden producir toxicidad ocular conjuntival.

*LINK DE REVISIÓN:* [TFOS DEWS II iatrogenic report | Elsevier Enhanced Reader](#)

## Anestésicos locales

Algunos anestésicos oftalmológicos utilizados frecuentemente como la Oxibuprocaina, pueden producir como efectos secundarios quemazón, ardor y enrojecimiento ocular con hiperemia conjuntival asociada.

## Antibióticos

Antibióticos de uso tópico oftalmológico como el Ciprofloxacino, Cloranfenicol, Clortetraciclina, Eritromicina y Tobramicina pueden producir entre otros efectos sensación de quemazón e irritación, prurito, lagrimeo y ojo rojo intenso que puede llevar incluso a pérdida visual (8).

La duración y el número de colirios asociados aparecen como el factor discriminante, teniendo como elemento común la presencia de los conservantes.

## Antiglaucomatosos

El uso de antiglaucomatosos puede producir de forma muy frecuente efectos secundarios oculares debido a su uso continuado como irritación ocular, hiperemia conjuntival intensa y una conjuntivitis mantenida en el tiempo caracterizada por aumento de la sequedad ocular, queratitis y cambios en la pigmentación. Entre estos fármacos se incluyen los análogos de las prostaglandinas (Bimatoprost, Latanoprost y Travoprost), betabloqueantes (Timolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (Brinzolamida), Dorzolamida y los simpaticomiméticos (Brimonidina) (4).

La pérdida de células mucosas y la modificación de la calidad de la película lagrimal se asocian al desarrollo de la fibrosis subconjuntival producida por los fármacos antiglaucoma, en especial por el uso de los conservantes. En diferentes estudios se han observado una disminución de aproximadamente del 50% de la densidad de estas células en las biopsias realizadas en pacientes glaucomatosos tratados a largo plazo (16).

El conservante presente en los fármacos antiglaucoma en la superficie ocular induce a una infiltración de la conjuntiva por parte de las células inflamatorias (linfocitos y macrófagos) y la reacción inmunoinflamatoria es más pronunciada cuando la administración es prolongada o cuando el número de dichos colirios es elevado (4,16).

Ante la aparición de efectos secundarios y de la toxicidad conjuntival se considera muy importante limitar el uso de colirios con conservantes en beneficio de colirios similares sin conservantes exentos de efectos secundarios. Además de esto, la tolerabilidad local puede afectar el cumplimiento del tratamiento y la calidad de vida del paciente. En numerosas encuestas, pacientes no satisfechos con su tratamiento actual para el glaucoma, la hiperemia conjuntival se encuentra entre las causas más importantes.

El tratamiento en el caso de las conjuntivitis tóxicas incluye pomadas y colirios lubricantes, AINE tópicos o antihistamínicos y generalmente la retirada del fármaco y sustitución por otro principio activo.

LINK DE REVISIÓN: [OPHTH\\_A\\_269586 3675..3680 \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36753680/)



**Figura 5:** Hiperemia conjuntival intensa y edema palpebral asociada a intenso picor y escozor en paciente tras administración 24 horas posterior de fármaco antiglaucomatoso tópico (Latanoprost).

### Antiinflamatorios

El uso tópico del Diclofenaco en especial puede producir hiperemia conjuntival, ardor y sequedad ocular.

### Antivirales

El Aciclovir tópico oftálmico utilizado en afecciones herpéticas puede producir conjuntivitis severa y prurito. Si aparecen estos efectos es preciso suspender el tratamiento de inmediato ya que los efectos pueden ser potencialmente graves. El Ganciclovir puede producir sensación transitoria de irritación ocular y conjuntivitis leve (13,14).

Se han descrito queratopatías y conjuntivitis tóxicas severas atribuidas a estos fármacos en distintas situaciones, especialmente en sujetos con sequedad ocular, glaucoma, o tras una intervención quirúrgica.

### Descongestivos simpaticomiméticos

Fármacos como la Nafazolina, la Fenilefrina y la Tetrizolina pueden producir escozor, quemazón y en dosis elevadas conjuntivitis por congestión de rebote (hiperemia conjuntival e irritación) y daño del epitelio conjuntival.

### Midriáticos Anticolinérgicos

La Atropina y la Tropicamida en tratamientos prolongados pueden producir una conjuntivitis caracterizada por reacción folicular moderada-severa.

## Conservantes

Utilizados a nivel tópico oftálmico, los conservantes como el Timerosal o el Cloruro de Benzalconio pueden producir conjuntivitis tóxica con reacciones alérgicas severas debido al daño de la superficie corneconjuntival desestabilizando la capa lipídica y las membranas epiteliales corneales y conjuntivales y un aumento de la permeabilidad epitelial. Más profundamente, se puede observar una reacción inflamatoria crónica y una fibrosis subconjuntival en pacientes tratados a largo plazo con asociaciones de colirios antiglaucomatosos debido al uso de conservantes. El desarrollo de la reacción inflamatoria infraclínica genera una fibrosis subyacente, las lesiones de las células epiteliales y la sequedad ocular. El cloruro de benzalconio en especial, es muy sospechoso de provocar o mantener las modificaciones morfológicas epiteliales conjuntivales observadas durante el uso de los colirios antiglaucomatosos.

Las modificaciones morfológicas producidas por los conservantes o los colirios con conservantes están documentadas ampliamente en observaciones ex vivo mediante microscopía electrónica de barrido o in vivo mediante microscopía confocal.

La ausencia de un efecto específico del propio principio activo, la duración del tratamiento y la correlación con el número de colirios utilizados en la terapia antiglaucoma, confirman la implicación de los conservantes en la toxicidad conjuntival (4,5). Además, la aparición de estas modificaciones histopatológicas es rápida, generalmente dos semanas después de iniciar el tratamiento.

Distintos estudios efectuados en animales sugieren la infiltración de fibroblastos y la aparición de una fibrosis crónica producida por los conservantes. Mietz et al afirmaron que la instilación de metipranolol al 0,3% conservado en cloruro de benzalconio produce una alteración de la composición de la matriz extracelular y de la organización del estroma conjuntival, asociada con un aumento subepitelial del número de fibroblastos activados, de los depósitos de colágeno y del engrosamiento de la membrana basal del endotelio (16).

En resumen, los conservantes pueden producir una reacción inmunoinflamatoria con fibrosis subconjuntival asociada con una fuerte alteración de la superficie ocular: pérdida de células mucosas, queratinización y aumento de las capas epiteliales superficiales.

*LINK DE REVISIÓN:* [TAOS PAPER TITLE \(nih.gov\)](#)

## Lágrimas artificiales

Aunque estos efectos son poco frecuentes, la Carmelosa, la Hipromelosa y el Carbómero pueden producir dolor ocular, irritación y una conjuntivitis tóxica leve. El Carbómero, característicamente puede producir quemazón y escozor pasajero en el momento de la instilación (9).

*LINK DE REVISIÓN:* <https://www.ojoseco.org/wp-content/uploads/2012/09/lagrimas-artificiales.pdf> (9)



## RESUMEN

- La conjuntiva es especialmente susceptible de presentar trastornos asociados a la administración de fármacos tanto sistémicos como tópicos.
- La mayoría de los efectos adversos son leves y desaparecen al suspender el tratamiento, pero en ocasiones estos pueden progresar y ser de mayor gravedad obligando a la retirada de la medicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications : recognition and management. *Drugs*. 2007; 67(1): 75-93.
2. Fraunfelder FW. American Academy of Ophthalmology. Drug-Related Adverse Effects of Clinical Importance to the Ophthalmologist. October 19, 2014.
3. Omoti AE, Omoti CE. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. *Pharmacy Pract*. 2006, 4; 2: 55-9.
4. Liang H, Pauly A, Riancho L, et al. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 869-75.
5. Fontenla J.R., Vazquez X.M., Sánchez J. Fármacos con toxicidad ocular. *Jano*, 1998; 54(1256): 55-77.
6. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96: 327-35.
7. Rodríguez G. Revisión bibliográfica de efectos oculares de fármacos sistémicos. *Med.Leg.Costa Rica* vol 30 n 1. Heredia Mar 2013. ISSN 2215-5287.
8. García M., Sanz E.J., Serrano M.A. et al. Reacciones Adversas en Oftalmología. La Laguna: Allergan;1996.
9. Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Annals d'Oftalmologia*, 2006; 14: 70-84.
10. Hernández-Prats C, Escrivá-Moscardó S, Martínez-Pastor F, Pampliega-Pérez A. Toxicidad ocular por Etambutol. *Cartas al director. Farm Hosp* 2006, 30;4: 260-4.
11. Albacete J, Antón A, Benatar J, et al. Tratamiento del Glaucoma. Comité Editorial de las Áreas 1, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. *Notas Farmacoter*, 2008; 15(3): 9-14.
12. Manzanera-López R. Bisfosfonatos: trastornos oculares y osteonecrosis maxilar: *Bulletí de Farmacovigilancia de Catalunya*, 2005; 3: 9-12.
13. Sáinz- Gil M y Martín-Aria L. Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León. *Boletín de la tarjeta amarilla*, 1992, 5: 2-6.
14. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug –induced ocular disorders. *Drug Safety*, 2008; 31(2): 127-141.
15. Lizasoain I., Moro M.A., Lorenzo P. Cocaína: aspectos farmacológicos; suplemento 2. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.
16. Mietz H, Schlötzer-Schrehardt U, Lemke JH, Krieglstein GK. Early conjunctival changes following treatment with metipranolol and preservatives are not reversible with dexamethasone. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 452-9.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

### 1. En relación con la toxicidad ocular conjuntival debido a la administración sistémica de Bifosfonatos

- a) Se produce de forma más frecuente con la administración de Pamidronato
- b) Produce una conjuntivitis tóxica muy severa
- c) El momento de aparición puede variar dependiendo del tipo y la vía de administración
- d) El Alendronato puede producir conjuntivitis tóxica a dosis de 100 mg/día

### 2. En relación con la toxicidad ocular tópica debido al uso de antiglaucomatosos

- a) Su aparición es muy infrecuente se da en un porcentaje muy bajo de casos
- b) Solamente se han descrito efectos debido al uso de Análogos de las Prostaglandinas
- c) El tratamiento incluye lubricación, AINES tópicos y retirada del fármaco
- d) La aparición asociada de sequedad ocular no se da en prácticamente ningún caso