

RETINA

3. Patología macular

3.19

Toxicidad retiniana por fármacos

Javier Ascaso Puyuelo

Jefe de Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.



OBJETIVOS

- Identificar los fármacos capaces de producir retinotoxicidad, frecuencia y factores de riesgo.
- Describir signos, síntomas y pruebas más comunes para ayudar en el diagnóstico diferencial.
- Explicar las recomendaciones para minimizar los efectos iatrogénicos de dichos fármacos.

DROGAS SISTÉMICAS CAUSANTES DE RETINOPATÍA PIGMENTARIA

- **Fármacos antipalúdicos:** cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ). Indicados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide, ...), ambos fármacos presentan una toxicidad ocular dosis dependiente relativamente predecible y poco frecuente (<1%) si las dosis administradas son adecuadas. Dosis empleada y duración del tratamiento son los factores más determinantes en su aparición, aunque también la alteración de la función renal y el uso concomitante de tamoxifeno. La dosis segura recomendada para la CQ es inferior a 2,3 mg/kg peso real/día y para la HCQ inferior a 5 mg/kg peso real/día. La presencia de una maculopatía contraindica parcialmente su uso. El primer signo de toxicidad retiniana es funcional y consiste en escotomas paracentrales en el campo visual sin alteración en el fondo de ojo. Posteriormente, se desarrolla la alteración anatómica, que en fases avanzadas provoca atrofia perimacular y retinopatía pigmentaria con la típica imagen en «*ojo de buey*» (fig. 1). El screening se basa en una visita basal al inicio del tratamiento que incluye tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y campimetría central tipo Humphrey 10-2. Además, si se dis-

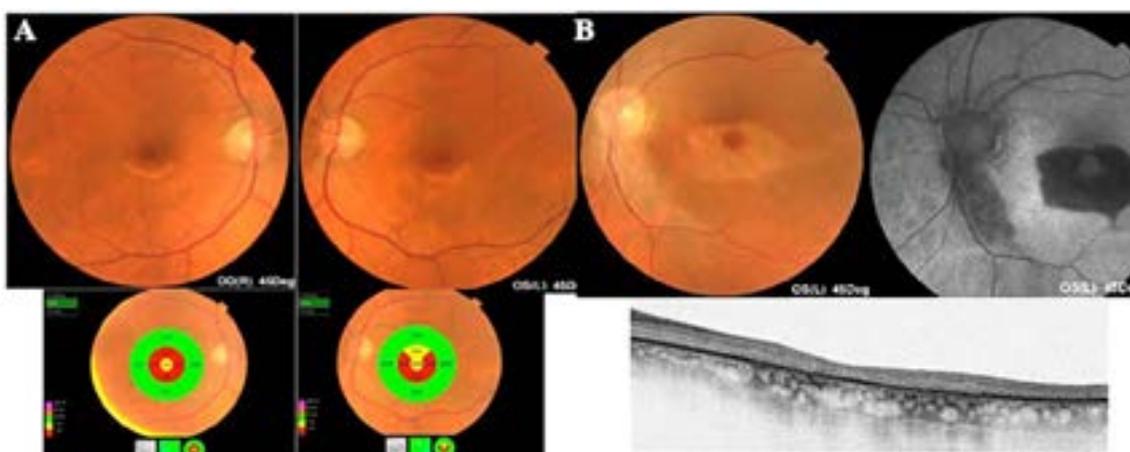


Figura 1: A. Toxicidad clínica inicial en paciente de 63 años tras 11 años de tratamiento con CQ. Se observa una atrofia perifoveal inferior bilateral. B. Retinopatía por CQ avanzada (Maculopatía en «*ojo de buey*»). Imagen funduscópica y autofluorescencia mostrando la atrofia retiniana perifoveal. La OCT revela una ausencia de las líneas correspondientes a la retina externa.

pone de ellas, la autofluorescencia y el electroretinograma multifocal (mfERG) se aconsejan como pruebas de confirmación. Si las dosis del fármaco son adecuadas y no existen factores de riesgo concomitantes no se requieren más visitas durante los cinco primeros años de tratamiento. A partir del quinto año, o si hay factores de riesgo, el seguimiento será anual mientras se utilice el fármaco. Si se sospecha toxicidad se ajustará la dosis o incluso se suprimirá el fármaco si fuese preciso. Mientras no exista atrofia retiniana, la retinopatía es reversible tras la supresión del fármaco, si bien de forma no inmediata.

- **Otros fármacos que pueden producir retinopatía pigmentaria.**
 - Fenotiazinas, como clorpromazina y tioridazina, son fármacos antipsicóticos que, a dosis elevadas o prolongadas, pueden producir una retinotoxicidad parcialmente reversible.
 - Desferrioxamina, fármaco quelante del hierro.
 - Los antivirales ritonavir, zidovudine y lamivudine, indicados en el tratamiento del SIDA.

DROGAS SISTÉMICAS CAUSANTES DE RETINOPATÍA CRISTALINA

Depósitos cristalinos intrarretinianos que, dependiendo del fármaco causante, pueden localizarse en el área macular o en la totalidad de la retina.

- **Tamoxifeno.** La retinopatía por este fármaco antiestrogénico utilizado en el tratamiento del cáncer de mama es poco frecuente y se produce principalmente en pacientes con tratamientos prolongados a altas dosis. Consiste en cristales paramaculares refringentes amarillentos y edema macular quístico, que en las formas severas pueden causar disminución de agudeza visual. La suspensión del tratamiento suele prevenir un deterioro adicional, pero no conlleva una recuperación visual. El edema macular suele desaparecer, pero los cristales pueden persistir. Otros efectos secundarios incluyen depósitos corneales (córnea verticilata), neuritis óptica y oclusiones vasculares retinianas. Las mujeres tratadas con este fármaco requieren una exploración ocular que incluya biomicroscopía con lámpara de hendidura, SD-OCT, angiografía fluoresceínica y ERG.
- **Otros fármacos que pueden producir retinopatía cristalina: metotrexato (fig. 2), cantaxantina, metanfetamina, metoxiflorano, furantoína y amiodarona y talco.**



Figura 2: Maculopatía cristalina secundaria a metotrexato (imagen cedida por los Dres. Yanuzzi y Gallego-Pinazo).

DROGAS SISTÉMICAS CAUSANTES DE VASCULOPATÍAS RETINIANAS

- **Aminoglucósidos.** Pueden provocar un infarto macular con exudados y hemorragias retinianas, estrechamiento arteriolar, dilatación y arrosariamiento venoso. La más tóxica es la gentamicina, seguida de la netilmicina y tobramicina.
- **Preparados hormonales.** Principalmente anticonceptivos orales, aunque también se han descrito oclusiones vasculares retinianas (tanto arteriales como venosas) tras la administración de testosterona y tamoxifeno. Estos fármacos estarían desaconsejados en pacientes con historia familiar de trombofilia.
- **Interferón alfa y ribavirina.** Usados en combinación en pacientes con hepatitis crónica, provocan toxicidad retiniana en el 30% de los casos. La hipertensión arterial y la diabetes son factores predisponentes.

DROGAS SISTÉMICAS CAUSANTES DE EDEMA MACULAR CISTOIDE (EMC)

- **Antidiabéticos orales (ADO) del tipo de las tiazolidinedionas** (rosiglitazona y pioglitazona). Si se sospecha un EMC secundario al uso de estos fármacos se recomendará a su endocrinólogo su sustitución por otros ADO, ya que su retirada se ha asociado con la resolución del edema.
- **Fingomilod.** Fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. El EMC aparece en el 1% de los pacientes, en torno a las 12 semanas del inicio de la terapia, y es dosis-dependiente. Se aconseja revisión oftalmológica en todo paciente que tome el fármaco a los tres meses de comenzar el tratamiento, y suspensión de este en caso de aparición de edema.
- **Taxanos** (paclitaxel y docetaxel). Quimioterápicos antimitóticos empleados en oncología. El edema macular, que suele ser bilateral, sintomático, quístico en la OCT y angiográficamente silente, obliga a su sustitución por otros fármacos (fig. 3).
- **Tamoxifeno.** El EMC suele ser bilateral y angiográficamente visible, es dosis-dependiente y suele resolverse al suspender el fármaco.
- **Interferones** (alfa, beta, gamma). Empleados en el tratamiento de diversos cánceres, hepatitis C crónica, esclerosis múltiple, etc. En caso de EMC se recomienda la suspensión del fármaco.

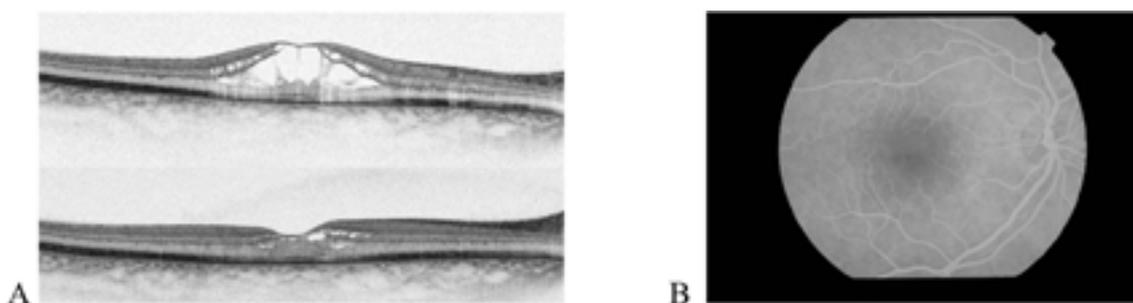


Figura 3: A. SD-OCT de paciente en tratamiento con paclitaxel (imagen superior). El mismo paciente al mes de suspender el tratamiento (imagen inferior). B. AGF del caso anterior mostrando ausencia de exudación a nivel macular (cortesía del Dr. Marcos J. Rubio).

DROGAS SISTÉMICAS CAUSANTES DE PLIEGUES RETINIANOS

- **Topiramato.** Este antiepiléptico induce un síndrome de efusión cilio-coroidea, con cierre angular y desplazamiento del diafragma irido-cristaliniano con miopización y pliegues retinianos. Dichas estrías maculares suelen resolverse tras la retirada del fármaco (fig. 4).
- **Otros derivados sulfonamídicos** (acetazolamida, hidroclorotiacida, indapamida, clortalidona, sulfasalazina, sulfapiridina y trimetoprima). Los pliegues radiales maculares revierten si la droga es suspendida precozmente.

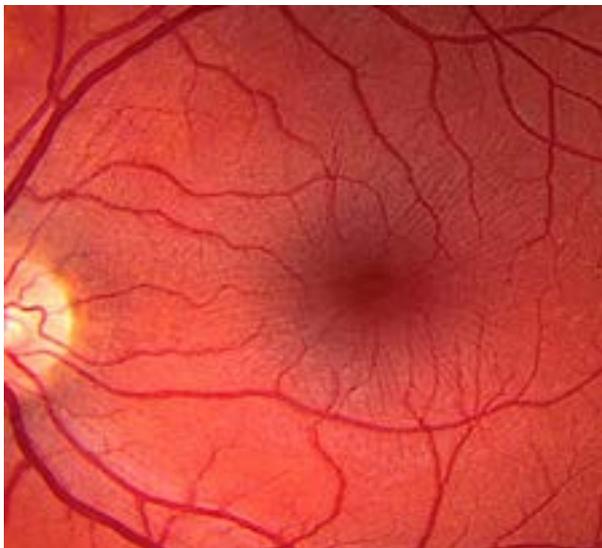


Figura 4: Pliegues retinianos maculares en un paciente en tratamiento con topiramato.

RETINOTOXICIDAD SIN CAMBIOS VISIBLES EN EL FONDO DE OJO POR FÁRMACOS SISTÉMICOS

- **Digoxina y digitoxina.** Disminución de la agudeza visual, alteración cromática, escotomas centelleantes y cambios electroretinográficos (por daño a los fotorreceptores), sin cambios objetivables en el fondo de ojo, reversibles tras la interrupción del fármaco.
- **Sildenafil.** Cambios reversibles en la percepción del color, visión borrosa y aumento de la sensibilidad al deslumbramiento, sin cambios oftalmoscópicos visibles. La dosis de sildenafil hasta 80mg tres veces al día parece segura y bien tolerada.
- **Oxaliplatino.** Daños en el epitelio pigmentario de la retina y en el nervio óptico, con pérdida visual y alteración de la visión cromática, lesiones permanentes en el EOG y visión transitoria en túnel, recuperándose tras suspender el medicamento.
- **Vigabatrina.** Este antiepiléptico puede producir una restricción concéntrica del campo visual.

TOXICIDAD RETINIANA INDUCIDA POR FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA

- **Análogos de las prostaglandinas** (latanoprost, travoprost, tafluprost, unoprostone y bimatoprost). Medicamentos antiglaucomatosos que pueden inducir un EMC,

sobretudo en pacientes con afaquia, pseudofaquia con rotura capsular posterior, retinopatía diabética, uveítis, enfermedad inflamatoria o vascular retiniana. Conviene suspender su administración 1 semana antes de cualquier cirugía intraocular. El EMC suele resolverse retirando el fármaco y/o administrando AINEs tópicos.

- **Epinefrina y derivados.** Agente midriático y antiglaucomatoso que provoca EMC en el 20-28% de los pacientes afáquicos, resolviéndose el problema tras la suspensión del tratamiento.

TOXICIDAD RETINIANA INDUCIDA POR MANIPULADORES QUIRÚRGICOS

- **Perfluorocarbonados líquidos (PFCL):** perfluorooctano, perfluorodecalina, ... Los PFCL, usados para facilitar la cirugía vítreoretiniana en casos de desprendimiento de retina complicados, desgarros gigantes, luxaciones de cristalino o lentes intraoculares, etc., se han asociado a episodios irreversibles de retinotoxicidad caracterizados por agudeza visual muy baja el día después de la cirugía, áreas de necrosis retiniana aguda y atrofia del nervio óptico.
- **Verde indocianina (ICG).** Este colorante vital usado en cirugía retiniana para teñir membranas epirretinianas y la membrana limitante interna ha sido abandonado por producir daño de fotorreceptores y atrofia del EPR dosis y tiempo dependientes.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Algunos medicamentos, de administración tanto sistémica como tópica o intraocular, son responsables de numerosas toxicidades retinianas capaces de provocar una pérdida visual, a veces reversible, aunque en ocasiones puede progresar tras la interrupción del fármaco.
- La retinotoxicidad suele ser dosis-dependiente y es importante un diagnóstico precoz para suspender el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ascaso y cols. Retinotoxicidad «Guías de práctica clínica de la SERV». Primera revisión. Madrid. 2017.
- Novack GD. Ocular toxicology. *Curr Opin Ophthalmol* 1997; 8(6): 88-92.
- Georgalas I, Ladas I, Tservakis I, Taliantzis S, Gotzaridis E, Papaconstantinou D, Koutsandrea C. Perfluorocarbon liquids in vitreoretinal surgery: a review of applications and toxicity, *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2011; 30(4): 251-62.