

Manifestaciones oculares secundarias y tóxicas producidas por medicamentos usados por vía general

Dr. Homero Demicheli⁽¹⁾ / Dr. José Lorenzelli⁽²⁾

Se hace una revisión somera de la literatura acerca de las manifestaciones oculares de origen tóxico o alérgico, que pueden producir los medicamentos de uso general. Se estudian las reacciones en los distintos segmentos del ojo, en las estructuras vecinas y en las funciones visuales.

INTRODUCCION

Son muy numerosos los medicamentos de uso general que pueden tener repercusión sobre las funciones visuales o con capacidad de producir lesiones a nivel del ojo y/o de sus anexos. Se puede tratar de reacciones alérgicas, de efectos secundarios, en general no deseados, o de intoxicaciones. Se excluyen, en este artículo, los efectos nocivos de la oxigenoterapia en el prematuro, los de las terapias con ultravioletas y con radiaciones ionizantes, y las complicaciones quirúrgicas.

REACCIONES ALERGICAS

Las manifestaciones oculares de la alergia medicamentosa, a nivel ocular, se localizan preferentemente en los segmentos externos del ojo y en los párpados. Son muchas las drogas que pueden estar involucradas y muy variada la sintomatología que producen. Es especialmente grave para el ojo el síndrome de Stevens-Johnson, que se ve luego de la ingestión, fundamentalmente, de sulfas con larga vida media en el organismo. Con menor frecuencia se constata luego del PAS, clopromazina, fenilbutazona, etc.

Se distinguen tres formas oculares del eritema multiforme (1):

a) *Catarral*, caracterizada por tener áreas levantadas por infiltrados en la conjuntiva bulbar rodeadas de marcada congestión vascular. Sus síntomas habituales son: lagrimeo, secreción, fotofobia, prurito, etc.

b) *Purulenta*, es la más rara, fue descrita por Stevens y Johnson en 1922. Se trata de una conjuntivitis purulenta aguda y severa, con quemosis marcada, hemorragias subconjuntivales, queratitis punctata superficial, y posteriormente ulceraciones corneanas mayores.

c) *Seudomembranosa*, es la más frecuente y la más grave. La pseudomembrana recubre a la conjuntiva bulbar, a la palpebral, o a ambas. Si se la saca se re-

PALABRAS CLAVE:

Ojo - Patología
Enfermedad iatrogénica

(1) Ex-Asistente de Clínica Oftalmológica.
Facultad de Medicina - Universidad de la República. Oftalmólogo.

(2) Post-grado de Farmacología.

produce rápidamente. Hay siempre intensa tumefacción palpebral, quemosis marcada y secreción profusa. La córnea se compromete sistemáticamente con ulceraciones que pueden llegar a perforarse o dejar opacidades permanentes. Se producen alteraciones anatómicas y funcionales de los párpados, simbléfaron entre la conjuntiva bulbar y la palpebral y entre esta y la córnea, resultando en limitaciones de la motilidad ocular, por restricción, queratitis por exposición, etc. Las lesiones cicatrizales pueden provocar una queratitis sicca por insuficiente producción de lágrimas, y también triquiasis que genera nueva patología al crecer las pestañas dirigidas hacia el globo.

Es muy importante estar prevenido sobre las complicaciones oculares del síndrome de Stevens-Johnson porque pueden terminar en la ceguera o en el mejor de los casos en secuelas que molestarán al paciente toda su vida. Exige un tratamiento inmediato con corticoesteroides y con antibióticos para evitar una infección secundaria.

REACCIONES SECUNDARIAS Y TOXICAS

Se estudiarán según el sector del ojo involucrado.

Síndrome Corneano

En general se trata de depósitos en las capas más superficiales de la córnea, con poca o ninguna repercusión sobre la agudeza visual.

Queratopatía por Amiodarona. Es la más frecuente de las intoxicaciones. Se caracteriza por la formación de depósitos en el epitelio corneano y, sólo en los casos más severos, a nivel de la membrana de Bowman. Son bilaterales, asientan en el tercio inferior de la córnea, se disponen en finas estrías irregularmente horizontales, de color amarillento pardusco. Esa disposición, en bigotes de gato, se debe a que es eliminada por las lágrimas y barrida por los párpados. Estudios con microscopía electrónica mostraron (2) depósitos lipídicos en el interior de inclusiones citoplásmicas en los fibrocitos y en el endotelio vascular de la conjuntiva. Esta queratopatía, en general, es asintomática, pero puede manifestarse por fotofobia, epífora y la visión de halos coloreados alrededor de las luces. Al disminuir la dosis o suprimir la droga regresa completamente. No da ninguna otra manifestación ocular (3). Si bien es sistemática su aparición en todo paciente adulto tratado con amiodarona, no se la encuentra en niños menores de ocho años (4).

Queratopatía por Antipalúdicos de Síntesis. Consiste en depósitos puntiformes dispuestos en líneas curvas que confluyen inmediatamente por debajo del área pupilar de la córnea. Inicialmente son escasas,

pero al ir progresando se van haciendo más abundantes y terminan formando un denso remolino de líneas punteadas centrado en el tercio inferior, pero que cubre toda la córnea (5). Su color es blanquecino al inicio y termina por ser amarillento verdoso. La incidencia varía según los autores entre el 10 (6) y el 33% (5) de los pacientes tratados. No existe relación entre la queratopatía y el desarrollo de la retinopatía (6). Aparece después de un año de tratamiento, es benigna y reversible al suprimir la droga (7).

Queratopatías por Psicofármacos. Las fenotiazinas producen depósitos superficiales en forma de remolinos a nivel de la hendidura palpebral y otros más profundos, en el estroma. Correspondería a un acúmulo de gránulos de melanina en las células epiteliales y a alteraciones en los queratocitos profundos (7).

Otras Queratopatías Medicamentosas. La indometacina produce lesiones similares a las de los antimaláricos de síntesis.

El tratamiento con sales de oro puede favorecer la formación de depósitos en el estroma superficial de la córnea, en su periferia, de color púrpura o rojo (8).

Síndrome Cristalino

La catarata secundaria predomina en las capas posteriores del cristalino y tiene un aspecto policromático. Inicialmente sólo se puede detectar con el examen biomicroscópico, pero al ir progresando se hace notoria la reducción de la agudeza visual. Por tener una localización axial, el déficit de la visión es más notable en condiciones de alta luminosidad y al recibir luz de frente. Esto se explica por la miosis refleja que obliga a ver por la zona más opaca. Se ven con frecuencia luego de la corticoterapia prolongada.

La clorpromazina puede producir opacidades puntiformes en el área pupilar. Las sales de oro pueden producir acúmulos de partículas rojizas, pequeñas que no alteran la visión (9).

El allopurinol, de tan amplio uso en el tratamiento de la gota, se ha manifestado como cataratogénico a las dosis habituales (10). La radiación ultravioleta del sol podría tener importancia en la cataratogénesis en estos pacientes. Sería conveniente que todos los enfermos tratados con allopurinol usaran lentes que filtren la radiación ultravioleta (11). Hay que recordar que la mayoría de los lentes para el sol no protegen de la radiación ultravioleta, no tienen suficiente capacidad de filtro, incluso su uso podría ser perjudicial ya que al disminuir la entrada de luz visi-

ble ocurre una midriasis relativa y aumenta la irradiación del ojo por los ultravioletas no filtrados.

Repercusión sobre la Tensión Ocular y el Glaucoma

La Presión Ocular. Es influida por varios fármacos. Así los saluréticos, en particular el furosemide, ha mostrado un marcado efecto hipotensor ocular (12), muy rápido si se administra por vía endovenosa. Este efecto nos ha sido muy útil para obtener una hipotensión ocular, en pocos minutos, durante la operación de cataratas. Hemos observado en un paciente que sufriera un edema agudo de pulmón en el postoperatorio inmediato de una operación combinada de glaucoma y catarata, y a quien le administraron dosis elevadas de furosemide, un retardo marcado en la formación de la cámara anterior.

Ultimamente se ha comprobado efecto hipotensor ocular en los nitritos, tanto en pacientes con glaucoma crónico, glaucoma agudo y en normales (13).

Glaucoma Agudo. El 5% de la población, según Becker y Shaffer (14), tiene la cámara anterior poco profunda y es sospechosa de tener un ángulo iridocorneal estrecho. Se trata de una conformación hereditaria del ojo, que pone al individuo en riesgo de sufrir una crisis de glaucoma agudo por bloqueo de la zona de drenaje del humor acuoso, al aplicarse la raíz del iris contra la córnea, cuando ocurre una midriasis. Se puede estimar la profundidad de la cámara anterior iluminando lateralmente al ojo, observando la convexidad del diafragma iridocristalino. Una forma mejor de apreciar la profundidad de la cámara anterior, pero que requiere una lámpara de hendidura, es la siguiente: iluminar con un haz estrecho la periferia de la córnea, en un ángulo de aproximadamente 60°, si en el corte óptico la zona oscura que corresponde a la cámara anterior es tan ancha como el espesor corneano, se trata de una cámara profunda (15), y seguramente el ángulo es abierto. La valoración exacta de la amplitud del ángulo solo es posible por medio de la gonioscopia con el biomicroscopio.

Los síntomas prodrómicos del glaucoma agudo son: dolor, disminución de la visión y percepción de halos coloreados alrededor de los focos de luz. Estos últimos síntomas se deben al edema de la córnea. Estas crisis muchas veces se resuelven espontáneamente, otras se pasa a la forma mayor: el ataque agudo de glaucoma, caracterizado por dolor muy intenso, pérdida de la visión, congestión ciliar marcada, pupila dilatada y deformada, síntomas generales de origen reflejo tales como vómitos, alteraciones del ritmo cardíaco, etc. Este cuadro exige un tratamiento rápido con mióticos y betabloqueantes, tópicos, acetazolamida, agentes osmóticos, etc. Si no cede con el tratamiento médico deberá hacerse una iridectomía periférica, quirúrgica o por fotocoagulación con Laser, para romper el bloqueo, ya en plena

etapa aguda sin esperar, como se hace normalmente, a que el ojo se "enfríe".

Son más susceptibles al glaucoma agudo los ancianos con cataratas, porque la intumescencia del cristalino estrecha aún más a la cámara anterior.

Los medicamentos con más riesgo de provocar un glaucoma agudo son los anticolinérgicos, de uso tan frecuente en los trastornos digestivos y en la anestesia general, los psicofármacos a altas dosis, en especial los relajantes musculares.

Glaucoma Crónico. Puede ser consecuencia de una corticoterapia prolongada. Detectado precozmente retrocede al suprimir la droga, en la gran mayoría de los casos, pero en otros queda un glaucoma crónico residual definitivo. Se desencadena sólo en personas con predisposición genética al glaucoma. Estos portadores de cromosomas GG se detectan, justamente, instilando un colirio de dexametasona al 0.1% durante seis semanas, ya que tienen una respuesta hipertensiva notoriamente superior a los normales. Con los corticoides se produce un depósito de glycosaminoglycan en la malla trabecular y en los espacios intertrabeculares del ángulo (16).

Síndrome de Nervio Óptico

Neuritis Óptica. Se distinguen varias formas según la localización de la lesión y la etapa clínica.

Teniendo en cuenta el asiento de la lesión, se distinguen dos grandes grupos:

a) Papilitis, en donde el proceso inflamatorio ocurre en la cabeza del nervio óptico. Cursan con grave alteración de la visión y se ven alteraciones papilares en el fondo del ojo.

b) Neuritis retrobulbar, la forma más frecuente y que presenta mayores dificultades diagnósticas. Inicialmente la visión es normal en cantidad, pero hay modificaciones en la calidad. La apreciación del color y del contraste son deficitarias. Como la lesión tiene una localización por detrás del globo no se ven alteraciones en el fondo de ojo hasta que se haya llegado a la atrofia óptica. Al inicio es muy útil el estudio de los reflejos pupilares, pues puede orientar en el diagnóstico primario. Es muy definitorio para el diagnóstico la constatación de un fenómeno de Marcus Gunn. Este pone en evidencia un trastorno en la conducción del nervio y se manifiesta de la siguiente forma: supongamos que el paciente tiene una neuritis óptica izquierda, la estimulación sólo del ojo derecho con una luz, ocluyendo el ojo izquierdo, se provoca una miosis directa en el derecho y consensual en el otro ojo, es decir que la vía aferente del reflejo fotomotor en el ojo derecho está sana y la efectora en ambos también. Al estimular el ojo iz-

quierdo, enfermo, y con el ojo derecho tapado, se produce miosis en ambos, pero más o menos rápidamente, según la gravedad de la lesión, va aflojando la miosis y termina en midriasis, a pesar de estar estimulado directa e intensamente por la luz. Esto se explica porque se generan dos reflejos, uno a partir del ojo estimulado con la luz que produce miosis y otro a partir del ojo ocluido que genera una midriasis por la oscuridad. En condiciones normales predomina el fotomotor, pero al estar lesionado el ojo estimulado por la luz, se produce un predominio relativo del reflejo a la oscuridad que impide el mantenimiento de la miosis inicial.

Entre los exámenes que pueden ayudar en el diagnóstico precoz figuran la perimetría estática, no disponible en nuestro medio, y los tests a los colores, en especial el test de Farnsworth 100 hue (7), que muestra una discromatopsia de eje rojo-verde tipo II (alteración de la percepción del verde).

A medida que la afección progresa va disminuyendo la agudeza visual y aparece un escotoma central o centro-cecal en la campimetría cinética, se altera aún más el test cromático y los potenciales visuales evocados muestran retardo en la conducción. El fondo de ojo sigue siendo normal.

La etapa clínica final de las neuritis ópticas es la atrofia óptica. La visión ya es muy pobre, el campo visual está muy deteriorado y contraído y en el fondo de ojo se ve la papila pálida.

A) NEURITIS POR ETAMBUTOL. Se afecta el 25% de los pacientes tratados (17) con 25 mg/kg/día durante 2 a 3 meses seguido de 15 mg/kg/día. Para Derka (18), en una serie de dos mil pacientes, hay una correlación entre la dosis y la frecuencia de neuritis óptica tóxica. Encontró que la incidencia a dosis de 20 mg/kg/día era de 0%, con 25 mg/kg/día el 5% y con 30 mg/kg/día el 10%. Si bien es notoria la correlación entre la dosis y la enfermedad, existen referencias de neuritis ópticas a dosis de etambutol que generalmente se consideran sin riesgo (19).

La neuritis tiende a ser unilateral, comienza abruptamente a los 2 o 3 meses de iniciado el tratamiento con un escotoma central o paracentral. La visión disminuye y lo sigue haciendo aún después de haber suprimido la droga por unos 4 a 6 meses más, y recién tiende a normalizarse alrededor del año (18). Aunque hay referencias de lesiones irreversibles (19). La discromatopsia es posiblemente uno de los primeros signos de la intoxicación del nervio.

Existiría una correlación entre el nivel de zinc en el plasma, previo al tratamiento, y la posibilidad del daño óptico. El riesgo es grande si la zincemia es menor de 0.7 mg/l y despreciable si es mayor de 1.0 mg/l (20). Otros medicamentos, tales como disulfiram, penicilamina, arsenicales pentavalentes y algu-

nos IMAO, serían tóxicos por un mecanismo similar (21).

B) NEURITIS POR CLORANFENICOL. Puede aparecer como complicación tardía luego de un tratamiento prolongado y a dosis elevadas (22, 23, 24, 25). Su frecuencia guardaría relación con la dosis y la duración del tratamiento (26). Podría estar ligada a un trastorno del metabolismo de la piridoxina.

C) NEURITIS POR PSICOFARMACOS. Los IMAO pueden producir neuropatía tóxica con una frecuencia del 10% (27). Las primeras observaciones datan de 1959 (28). Producen un importante deterioro de la visión de los colores en el eje rojo-verde (29, 30), que por muchos meses puede ser el único signo (7). Luego aparece el déficit de la agudeza visual, los escotomas. Se insiste en la benignidad de la afección y en su regresión total al suprimir la droga, pero hay casos de atrofia óptica.

La amitriptilina es responsable de algunos casos de neuritis óptica, pero su frecuencia es baja (Goldovskaya (27) refiere dos casos en una serie de 140 pacientes tratados). El escotoma central retrocede rápidamente al discontinuarla.

Se ha comprobado atrofia óptica también luego del tratamiento con clorpromazina durante dos meses a dosis entre 150 y 500 mg/día (31).

D) NEURITIS POR OTRAS DROGAS. Se han referido neuropatías ópticas con isoniazida (32, 33), PAS (34, 24), estreptomycin (35), sulfonamidas, etc.

Entre los antiinflamatorios, el ibuprofen aparece con frecuencia en la literatura como responsable de ambliopías tóxicas con escotoma centro-cecal (36, 37, 38), discromatopsia a eje rojo-verde tipo II (39, 40), luego de una a tres semanas de tratamiento, reversibles al suprimir el medicamento.

Los contraceptivos orales pueden causar neuritis retinobulbar recidivante (41, 42), especulándose sobre un posible origen vascular.

Se ha reportado neuritis óptica con la penicilamina (7, 43, 44), que para algunos (43) se debería a una reducción de la piridoxina, mientras que para otros (44) tendría que tener otra causa, ya que la observaron en pacientes que estaban recibiendo vitamina B6.

Otros drogas involucradas son: amproxan (45, 46, 47), disulfiram (48, 49), hexaclorofeno (50), benoxaprofen (51), vincristina (52), etc.

Edema de Papila. Se puede ver encuadrado en la hi-

pertensión endocraneana benigna que aparece luego de tratamientos con tetraciclinas, nitrofurazona, ácido nalidíxico, indometacina, corticosteroides, anolíticos, vitamina A (53). También hay un caso luego de tratamiento con perhexilina (54).

Otras Alteraciones del Nervio Óptico. Se ha visto hipoplasia del nervio óptico en hijos de madres tratadas durante el embarazo con anticonvulsivantes, fenitoína (55).

Vasculopatías de la Retina y del Nervio Óptico

Con el uso de los contraceptivos orales se ha incrementado la frecuencia de accidentes vasculares a nivel de la retina y del óptico.

Se han visto embolias en la arteria central y en la coriocapilaris (56, 57) luego de la inyección de suspensiones de corticosteroides depósito a nivel de la cabeza y del cuello.

Con los anticoagulantes pueden aparecer hemorragias en el fondo de ojo, en general sin mayores consecuencias. En un paciente de 79 años que tenía una degeneración disciforme de mácula con una membrana neovascular subretiniana y que en varias oportunidades había tenido hemorragias espontáneas en el polo posterior, y en una ocasión una discreta hemorragia en vítreo, pero que aún conservaba la visión periférica, al sufrir un tromboembolismo pulmonar lo trataron con heparina, con un test de Howel de 3', rápidamente instaló un glaucoma agudo en ese ojo, con dolor intenso, pérdida total de la visión, midriasis con pupila negra, tensión ocular de 60 mm de Hg. La ecografía confirmó una profusa hemorragia de vítreo.

Retinopatía Tóxica

Retinopatía por Antimaláricos de Síntesis. Constituye un ejemplo típico de intoxicación retiniana, y es seguramente el grupo de medicamentos del que se tiene la mayor cantidad de referencias. La primera observación data de 1957 (58), aunque no fue interpretada como originada por la droga. Recién en 1959 (59) se reconoce el origen tóxico de las lesiones.

Las alteraciones iniciales consisten en acúmulos irregulares de pigmento en la región perifoveal (60, 61), que son compatibles aún con una buena agudeza visual. Más tarde hay pérdida del reflejo foveal, aparece un escotoma central o paracentral, primero para el rojo, relativo al inicio y absoluto después. La visión se va deteriorando en forma progresiva. En las etapas finales de la lesión macular hay pigmentación densa en su parte central, rodeada de un anillo menos oscuro, que por su aspecto se llama en "bull's

eye" (62). Más tarde puede aparecer pigmentación granular inespecífica, que va formando acúmulos más densos en la retina periférica, y finalmente hay estrechamiento vascular. Lowes (63) reportó un caso que tenía solo alteraciones pigmentarias periféricas, con contracción del campo visual sin que hubiera aparecido la lesión central característica.

En general con la supresión del medicamento la afección queda estabilizada (64, 65, 66). En otros casos, retrocede la sintomatología (65), y en otros sigue un curso progresivo (64, 65, 67). Esta última evolución se estima que es la que debe esperarse en los casos con lesiones más avanzadas (64, 66).

La incidencia se estima entre 1 (68), 10 (69) y 15% (64) de los enfermos tratados. Se acepta tradicionalmente que existe una relación estrecha entre la dosis total, la duración del tratamiento y la edad del paciente (69), aunque últimamente se ha cuestionado este criterio (70).

Por estudios experimentales se ha comprobado que la cloroquina se acumula en el epitelio pigmentario y en los fotorreceptores (71), llegando a la destrucción completa del segmento externo de esos últimos. La cloroquina inhibiendo a la adenosin-trifosfatasa alteraría la excitabilidad retiniana (72).

Se ha creído encontrar en el test de colores un método eficaz para la detección precoz de la intoxicación. Saraux (7) considera de valor para el diagnóstico preclínico la aparición de una discromatopsia adquirida a eje azul-amarillo, y sobre todo una variación del score global de errores. Es muy significativa la progresividad del defecto y el aumento del score global en por lo menos un 25% (60, 73).

Fishman (74) sugiere que a todo paciente que va a ser tratado con antipalúdicos se le practique un examen oftalmológico antes de comenzar la terapia y luego hacerle un control a los 6 meses o al completar los 100 g de droga. Más tarde se le harán por lo menos dos exámenes anuales. Al llegar a los tres años de tratamiento o a los 300 g de droga, por lo menos, deberá controlarse tres veces al año. Se considera que la dosis diaria no debe ser superior a los 250 mg de cloroquina o 400 mg de hidroxiclороquina (70). Se considera como de bajo riesgo las dosis menores de 250 mg/día usadas durante 10 a 12 meses en pacientes menores de 50 años (75). El examen oftalmológico incluirá: medida de la agudeza visual, estudio del fondo de ojo, campimetría cuidadosa del área central, en especial dentro de los 10°.

Retinopatía por Psicofármacos. Las primeras observaciones son de 1956 (76). La tioridazina a altas dosis produce retinopatía (77) con dispersión irregular del pigmento, áreas hipopigmentadas confluentes y múltiples. La visión disminuye, el test de colores muestra una desviación hacia el eje azul-amarillo (78). El paciente se puede quejar de eritropsia (79).

Se ha constatado su aparición en pacientes que ya habían terminado el tratamiento (80). La lesión primaria parece ser la atrofia de los fotorreceptores (81).

La clorpromazina también produce zonas de pigmentación en el polo posterior de la retina, fundamentalmente en la mácula (82).

Retinopatía por Indometacina. La primera observación es de 1966 (83), apareció en pacientes tratados durante un año con 150 mg/día. Se presenta como una maculopatía pigmentada, similar a la producida por los antimaláricos. Se acompaña de defectos en el test de colores en el eje azul-amarillo (78).

Otras Retinopatías Tóxicas. Luego de las anestésicas generales con metoxiflurano se constataron (84, 85) lesiones blanco amarillentas por todo el fondo de ojo que corresponden a cristales de oxalato de calcio en el epitelio pigmentario.

Con el tamoxifen se han visto manchas blanco amarillentas en el polo posterior del ojo, hemorragias y acúmulos de pigmento en la periferia con dosis totales de 8,1 y 12,0 g (86).

Edema de mácula se ha encontrado con los anticonceptivos orales, naproxen, etc.

Lesiones de Conjuntiva, Párpados y Sistema Lacrimal

Los anovulatorios pueden dar edema palpebral, irritación conjuntival, etc.

Los retinoides provocan irritación conjuntival en el 50% de los casos y blefaritis en el 43% (87).

El methotrexate afecta (37) a las glándulas de Meibomio y se acompaña de irritación conjuntival, fotofobia y lagrimeo.

Se ha observado conjuntivitis irritativa y estenosis de los canalículos lacrimales, por fibrosis, en pacientes tratados con fluoruracilo (88, 37).

Hiposecreción lacrimal se ve durante el tratamiento con anticolinérgicos, saluréticos, benzodiazepinas, betabloqueantes, etc. Ha sido particularmente grave la hiposecreción lacrimal provocada por el practolol, un betabloqueante ya discontinuado por sus efectos tóxicos oculares (89).

Orbitopatía

Luego de tratamiento con corticoides ha aparecido exoftalmos bilateral en un paciente (90). Se explica

su aparición teniendo en cuenta que entre el 6 y 8% de los enfermos con síndrome de Cushing hacen exoftalmos.

Alteraciones de la Motilidad Extrínseca

La cloroquina puede producir parálisis oculomotoras, en especial del VI par (80).

Se ha descrito un síndrome miasténico durante el tratamiento con penicilamina (91).

Es frecuente que los pacientes tratados con psicofármacos consulten por trastornos en la visión panorámica y en el trabajo de cerca como consecuencia de descompensación de heteroforias.

Trastornos de la Acomodación

Se manifiesta por trastornos en el trabajo fino, visión borrosa, dificultad para la lectura, etc. Se ve durante el tratamiento con psicofármacos, anfetaminas, anticolinérgicos, y además con sulfas, piperazina, isoniazida, PAS, etc.

Cambios en la Refracción

Son muy notorios en los diabéticos, en quienes la variación de la glucemia y sobre todo la inducida por la medicación, se acompaña de cambios de la refracción, en el sentido de la miopía o de la hipermetropía, según la glucemia esté alta o baja, por variaciones en el índice de refracción del cristalino. Es un hecho que los diabéticos no tengan un lente que le sirva durante todo el día y que en muchos casos sean coleccionistas de lentes.

Miopía transitoria ocurriría también con las fenotiazinas, sulfonamidas y saluréticos.

Trastornos de la Visión de los Colores

Cromatopsia. Esto es cambio en la percepción del blanco. Cuando se lo ve violeta, se habla de iantropsia, se ve con el ácido nalidíxico (92). Cuando se ve azul se llama cianopsia, también aparece con el ácido nalidíxico. Cuando se ve amarillo, se trata de xantopsia, la encontramos con varias drogas, entre ellas con la clorotiazida, sulfas, etc. La eritropsia corresponde a la visión roja, ocurre con la tioridazina. Finalmente, a la visión verde se la llama cloropsia.

Es frecuente la cromatopsia en la intoxicación digitalica. En estos casos el paciente se queja de ver "como con nieve" o tiene xantopsia, cianopsia u otra cromatopsia.

Resumen de los efectos secundarios y tóxicos de algunos medicamentos según la localización lesional

	parp.	lagr.	corn.	cris.	glau.	nerv.	reti.	vaso.	papi.	crom.	discromatopsia rojo.verde.azul			
Atropina		-			x									
Neostigmina		+												
Simpaticomiméticos		+												
Reserpina	x	+				x	x							
Betabloqueantes		-												
Digitálicos						x				x	xx	x	x	
Amiodarona			x											
Perhexilina									x					
Clorotiazidas		-								x				
Cloramfenicol						x						x		
Sulfas						x			x	x		x		
Tetraciclinas									x					
Eritromicina										x			x	
Ac. nalidíxico									x	x				
Estreptomina						x				x		x	x	
Isoniazida						x						x		
PAS						x						x		
Etambutol						x						x		
Fenotiazidas	x		x	x	x		x						x	
IMAO						x						x		
Benzodiazepinas		-												
Corticoesteroides				x	x				x					
Ibuprofen						x						x		
Indometacina			x				x		x				x	
Fenilbutazona	x		x			x						x		
Allopurinol				x										
Antimaláricos			x	x			x					x	xx	
Contraceptivos	x					x		x	x		x		xx	
Vitamina A									x					
L-Dopa					x									

Nota: las abreviaturas corresponden a:

parp.: párpados y conjuntiva; lacr.: secreción lacrimal; cris.: cristalino; glau.: glaucoma; nerv.: nervio óptico; reti.: retina; vaso.: vasos retinianos y del nervio; papi.: edema de papila; crom.: cromatopsia.

Discromatopsia. El paciente pierde la visión de un color determinado, y con los tests se puede poner en evidencia la alteración en un eje determinado; estas alteraciones tienen como característico la variación en el tiempo. Ya se estudiaron en los párrafos correspondientes a neuropatías y retinopatías tóxicas. Son muchos los medicamentos que pueden inducirlos, y en muchos casos la discromatopsia es la manifestación más precoz de la intoxicación. Se distinguen, fundamentalmente, tres tipos de alteraciones:

- a) en la zona del rojo, discromatopsia a eje rojo-verde tipo I
- b) en la zona del verde, discromatopsia a eje rojo-verde tipo II
- c) en la zona del azul, discromatopsia a eje azul-amarillo.

La intoxicación digitálica provoca una discromatop-

sia adquirida en el eje rojo-verde, tipo I, signo del daño a nivel de los conos, que se combina con alteraciones en el ERG (93). Los escotomas que se producen podrían deberse a efecto tóxico sobre los fotorreceptores (94). Podría tratarse de una inhibición de la adenosin-trifosfatasa (93).

Con los contraceptivos orales ocurre inicialmente una alteración para el rojo, pero con el correr del tiempo se hace más probable la aparición de un defecto en el eje azul-amarillo.

CONCLUSIONES

Se trata de una revisión muy general y por supuesto incompleta de las manifestaciones tóxicas y secundarias que a nivel ocular pueden producir algunos medicamentos. Se pretende alertar a los médicos generales sobre la existencia de esos efectos tóxicos y

de estimular a los oftalmólogos a hacer una anamnesis cuidadosa de la medicación que está recibiendo su paciente, para así poder detectar a tiempo la intoxicación y poder influir sobre su evolución. En este trabajo quizás se le de una extensión excesiva a los síntomas tóxicos producidos por el etambutol y los antimaláricos, pero estos son casos muy bien estudiados, que merecen atención, aunque el uso de esos medicamentos no tenga la frecuencia de antes. Hubiera sido importante establecer la dosis que en cada caso se manifestó como tóxica, con cada medica-

mento, pero eso excede las posibilidades de este artículo. Otro aspecto importante, y sobre el cual no se dispone de datos ciertos para la mayoría de las drogas, es la incidencia real entre los pacientes que reciben un tratamiento determinado.

Correspondencia:

Dr. Homero E. Demicheli
Av. Cataluña 3113
Montevideo - Uruguay

Résumé

On fait un révision sommaire de la littérature à propos des manifestations oculaires d'origine toxique ou allergique produit par les médicaments d'usage général. On étudie cas réaction selon la région du globe et des structures voisines intéressés.

Summary

This is a short review of the literature on the ocular toxic and allergic side effects induced by systemic medication. These reactions are studied according to the location of the lesion in the eye and related structures.

Bibliografía

1. DUKE ELDER, S: Diseases of the outer eye, Part 1, Diseases of the conjunctiva and associated diseases of the corneal epithelium. En su: System of ophthalmology. London, H.Kimpton, 1965; 8: 517.
2. D'AMICO, DJ; KENYON, KR; RUSKIN, J: Amiodarone keratopathy, drug induced lipid storage disease. Arch. Ophthalmol., 1981; 99: 257-261.
3. BABEL, J; STANGOS, A: Lésions oculaires iatrogènes, l'action d'un nouveau médicament contre l'angor pectoris. Arch. Ophthalmol. (Paris), 1970; 30: 197-217.
4. GONZALEZ, M; KREUTSZER, E: Examen oftalmológico de los niños tratados con amiodarona. Soc. Argentina Oftalmol. Infantil, 7 reunión, 15-18, 1977.
5. HOBBS, HE; CALNAN, CD: The ocular complication of chloroquine therapy. Lancet, 1958; 1207-1209.
6. MARKS, JS; POWER, BS: Is chloroquine obsolete in treatment of rheumatic diseases. Lancet, 1979; 1: 371-373.
7. SARAUX, H: Les affections oculaires induites par les médicaments générales. Ann. Oculist. (Paris), 1975; 208: 257-266.
8. DUKE ELDER, S: Diseases of the outer eye, Part 2, Diseases of the cornea and sclera; epibulbar manifestations of systemic diseases; cysts and tumours. En su: System of ophthalmology. London, H.Kimpton, 1965; 8: 991.
9. GOTTLIES, NL; MAJOR, JC: Ocular chrysisis correlated with gold concentrations in the chrySTALLINE lens during chrysotherapy. Arthritis. Rheum., 1978; 21: 704-708.
10. FRAUNFELDER, FT; HANNA, C; DREIS, MW; COS-GROVE, KW, Jr: Cataracts associated with allopurinol therapy. Am. J. Ophthalmol., 1982; 94: 137-140.
11. LERMAN, S; MEGAW, JM; GARDNER, K: Allopurinol therapy and cataractogenesis in humans. Am. J. Ophthalmol., 1982; 94: 141-146.
12. ALBISU, L; MENDEZ, MS de; DEMICHELI, H: Efectos del lasix sobre la tensión ocular (furosemide). Arq. Bras. Oftal., 1975; 35: 12-16.
13. WIZERMANN, A; WIZERMANN, V: Untersuchungen zur ambulanten und perioperativen Augeninnendrucksenkung mit organischen Nitraten. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1980; 177: 292-295.
14. BECKER, B; SHAFFER, R: Diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Barcelona, Toray, 1965; 137.
15. VAN HERICK, W; SHAFFER, RN; SCHWARTZ, A: Estimation of wide of angle of anterior chamber. Am. J. Ophthalmol., 1969; 68: 623-633.
16. SPITERI, MA; GERAINT, D: Adverse ocular reactions to drugs. Postgrad. Med. J., 1983; 59: 343-349.
17. LAHLOU, G; RASPILLER, A; GRANGE, C: La neuropathie optique a l'ethambutol (a propos de 7 observations). Ann. Med. Nancy Est., 1980; 19: 733-738.
18. DERKA, H: Is there a correlation between myambutol dosage and frequency of retrobulbar neuritis?. Ophthalmologica, 1975; 171: 123-131.
19. BRONTE-STEWART, J; PETTIGREW, AR; FOULDS, WS: Toxic optic neuropathy and its experimental production. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K., 1976; 96: 355-358.
20. DELACOUX, E; MOREAU, Y; GODEFROY, A; EVS-

- TIGNEEFF, T:** Prévention de la toxicité oculaire de l'ethambutol. Intérêt de la zincémie et de l'analyse du sens chromatique. *J. Fr. Ophthalmol.*, 1978; 1: 191-196.
- 21. LEOPOLD, IH:** Zinc deficiency and visual impairment. *Am. J. Ophthalmol.*, 1978; 85: 871-875.
- 22. LASKY, M; PINCUS, M; KATLAN, NR:** Bilateral optic neuritis following chloramphenicol therapy. *JAMA*, 1953; 151: 1403-1404.
- 23. CREWS, SJ:** Toxic effects on the eye and visual apparatus resulting from the systemic absorption of recently introduced chemical agents. *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.*, 1963; 82: 387-406.
- 24. KITTEL, V; CORNELIUS, C:** Schnervenschädigung durch Chloramphenicol. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1969; 155: 83-87.
- 25. GADEL, V; NEMET, P; LAZAR, M:** Chloramphenicol optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1980; 98: 1417-1421.
- 26. HARLEY, RD; HUANG, NN; MACRI, CH; GREEN, NR:** Optic neuritis and optic atrophy following chloramphenicol in cystic fibrosis patients. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryng.*, 1970; 74: 1011.
- 27. GOLDOVSKAYA, IL:** (Eye complications produced by psychotrope agents)(en ruso). *Vestn. Oftalmol.*, 1970; 54-57.
- 28. GILLESPIE, L; TERRY, L; SJOERDSMA, A:** The application of a monoamine-oxidase inhibitor, 1 phenyl-2-hydrazinopropane (JB 516), to the treatment of primary hypertension. *Am. Heart. J.*, 1959; 58: 1-12.
- 29. PALMER, CAL:** Toxic amblyopia due to pheniprazine. *Br. Med. J.*, 1963; 1: 38.
- 30. JOSEPH, E; BERKMANN, H:** Complications oculaires dues aux inhibiteurs de la monoaminoxidase. *Presse Med.*, 1968; 73: 1627-1629.
- 31. RAB, SN; ALAM, MN; SADEQUZZAMAN, MD:** Optic atrophy during chlorpromazine therapy. *Br. J. Ophthalmol.*, 1969; 53: 208.
- 32. KEEPING, JA; SCARLE, CWA:** Optic neuritis following isoniazid therapy. *Lancet*, 1955; 2: 278.
- 33. SUTTON, PH; BEATTIE, PH:** Optic atrophy after administration of isoniazid with PAS. *Lancet*, 1955; 1: 650-651.
- 34. STEINER, C:** Un cas d'intoxication par PAS et produits analogues. *Ann. Oculist. (Paris)*, 1951; 184: 637.
- 35. LAROCHE, J:** Modifications de la vision des couleurs chez l'homme sous l'action de certaines substances médicamenteuses. *Ann. Oculist. (Paris)*, 1967; 200: 275-286.
- 36. LEOPOLD, IH; MURRAY, D:** Non corticosteroid anti-inflammatory agents in ophthalmology. *Ophthalmology (Rochester)*, 1979; 86: 142-154.
- 37. FRAUNFELDER, FT:** Interim report: national registry of possible drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology (Rochester)*, 1980; 87: 87-90.
- 38. PALMER, CAL:** Toxic amblyopia from ibuprofen. *Br. Med. J.*, 1972; 3: 765.
- 39. COLLUM, LMT; BOWEN, D:** Ocular side effects of ibuprofen. *Br. J. Ophthalmol.*, 1971; 55: 472-477.
- 40. PINCKERS, A:** Toxische neuropathie van de nervus opticus. *Medikon*, 1975; 4: 18-27.
- 41. PETURSSON, GJ; FRAUNFELDER, FT; MEYER, S M:** Pharmacology of ocular drugs: 6 oral contraceptives. *Ophthalmology (Rochester)*, 1981; 88: 368-371.
- 42. HUISMANS, H:** Monolaterale rezidiverende Neuritis N. optici unter Langzeittherapie mit dem hormonalen Kontrazeptivum Abacyclin. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1982; 180: 173-175.
- 43. TU, JB; BLACKWELL, RQ; LEE, P:** DL-Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. *JAMA*, 1963; 186: 83-86.
- 44. GOLDSTEN, NP; HOLLENHORST, RW; RANDALL, RV; GROSS, J:** Possible relationship of optic neuritis, Wilson's disease and DL-Penicillamine therapy. *JAMA*, 1966; 196: 734-735.
- 45. FRANCOIS, J; WOILLEZ, M; GUIBERT, MME; CAROUQUES, J:** Une nouvelle étiologie de névrite optique toxique: l'amoproxan. *Ann. Oculist. (Paris)*, 1971; 204: 71.
- 46. SARAUX, H:** Névrite optique par amoproxan. *Ann. Oculist. (Paris)*, 1971; 204: 71.
- 47. HURIEZ, C:** Optic neuritis with regression during dermumucosal reactions to mederel (amoproxan). *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph.*, 1971; 78: 11.
- 48. PERDRIEL, GA:** A propos d'un nouveau cas de névrite optique due au disulfiram. *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.*, 1966; 66: 159-165.
- 49. SARAUX, H; BIAIS, B:** Névrite optique par le disulfirane. *Ann. Oculist. (Paris)*, 1970; 203: 769-774.
- 50. SLAMONTS, TL; BUADE, RM; KLINGELE, TG:** Bilateral optic atrophy caused by chronic oral ingestion and topical application of hexachloropheno. *Am. J. Ophthalmol.*, 1980; 89: 676-679.
- 51. DODD, MJ; GRIFFITHS, ID; HOWE, JW; MITCHELL, K:** Toxic optic neuropathy caused by benoxaprofen. *Br. Med. J.*, 1981; 283: 193-194.
- 52. CARAMAZZA, R; CELLINI, M; PROFAXIO, V:** Neurite ottica in corso di trattamento con vincristina. *Bull. Ocul.*, 1981; 60: 579-590.
- 53. LEOPOLD, IH:** Adverse effects of drugs in the elderly. *Year Book Ophthalmol.*, 1981; 299-308.
- 54. ATKINSON, AB; MC CAREAVEY, D; TROP, G:** Papilloedema and hepatic dysfunction apparently induced by perhexiline maleate (pexid). *Br. Heart. J.*, 1980; 43: 490-491.
- 55. HOYT, CS; BILLSON, FA:** Maternal anticonvulsant and optic nerve hypoplasia. *Br. J. Ophthalmol.*, 1978; 62: 3-6.
- 56. WILSON, RS; HAVENER, WH; MC GREW, RN:** Bilateral retinal artery and choriocapillaris occlusion following injection of long-acting corticosteroid suspensions in combination with other drugs. *Clinical studies. Ophthalmology (Rochester)*, 1978; 85: 967-974.
- 57. KRÖNER, B:** Multiple ischämische Infarkte in Retina und Uvea durch kristalline Kortikosteroid. Emboli nach subkutaner Injektion in Gesicht. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 1981; 178: 121-123.
- 58. CAMBIAGGI, A:** Unusual ocular lesions in a case of

- systemic lupus erythematosus. Arch. Ophthalmol., 1957; 57: 451-453.
59. **HOBBS, HE; SORSBY, A; FREEDMAN, A:** Retinopathy following chloroquine therapy. Lancet, 1959; 2: 478-480.
60. **BABEL, J:** Rétinopathie due a la chloroquine. Ophthalmologica, 1966; 152: 74-79.
61. **HENKIND, P; CARR, RE; SIEGEL, IM:** Early chloroquine retinopathy: clinical and functional finding. Arch. Ophthalmol., 1964; 71: 157-165.
62. **SMITH, JL:** Chloroquine macular degeneration. Arch. Ophthalmol., 1962; 68: 186.
63. **LOWES, M:** Peripheral visual field restriction in chloroquine retinopathy. Report of a case. Lancet, 1959; 2: 478-480.
64. **NYLANDER, V:** Ocular damage in chloroquine therapy. Acta Ophthalmol., 1967; (Suppl.) 92: 5-71.
65. **CARR, RE et al:** Ocular toxicity of antimalarial drugs. Long-term follow-up. Am. J. Ophthalmol., 1968; 66: 738-744.
66. **BRINKLEY, J, Jr; DU BOIS, EL; RYAN, SJ:** Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. Am. J. Ophthalmol., 1979; 88: 1-11.
67. **OKUN, E; GOURAS, P; BERNSTEIN, H; VON SALTMANN, L:** Chloroquine retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1963; 69: 59-71.
68. **SCHERBEL, AL et al:** Ocular lesion in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy. A study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. N. Engl. J. Med., 1965; 273: 360-366.
69. **MARKS, JS; POWER, BJ:** Is chloroquine obsolete in treatment of rheumatic disease?. Lancet, 1979; 1: 371-373.
70. **OLANSKY, AJ:** Antimalarial and ophthalmologic safety. J. Am. Acad. Dermatol., 1982; 6: 19-23.
71. **WETTERHOLM, DH; WINTER, FC:** Histopathology of chloroquine retinal toxicity. Arch. Ophthalmol., 1964; 71: 82-87.
72. **SCHMIDT, B; MÜLLER-LIMMROTH, W:** Electoretinographic examinations following the application of chloroquine. Acta Ophthalmol. (Kbh), 1962; Suppl. 170: 245-251.
73. **FRANCOIS, J; VERRIEST, G:** Nouvelles observations de déficiences acquises de la discrimination chromatique. Ann. Oculist. (Paris), 1968; 201: 1097-1114.
74. **FISHMAN, GA:** Chloroquine retinopathy. Year Book Ophthalmol., 1980; 223-229.
75. **ELMAN, A; GULLBERG, R; NILSSON, E; REND-AHL, I; WACHTMEISTER, L:** Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1976; 5: 161-166.
76. **GOAR, EL; FLETCHER, MC:** Toxic chorioretinopathy following the use of NP 207. Trans. Amer. Ophthalmol. Soc., 1956; 54: 129-139.
77. **WEEKLEY, RD; POTTS, AM; REBOTON, J; MAY, R H:** Pigmentary retinopathy in patients receiving high doses of a new phenothiazine. Arch. Ophthalmol., 1960; 64: 65-76.
78. **GRÜTZNER, P:** Acquired color vision defects secondary to retinal drug toxicity. Ophthalmol. Add., 1969; 158: 592-604.
79. **DAVIDORF, FH:** Thioridazine pigmentary retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1976; 90: 251-255.
80. **CONNELL, MM; POLEY, J; MC FARLANE, JR:** Chorioretinopathy associated with thioridazine therapy. Arch. Ophthalmol., 1964; 71: 816-821.
81. **MILLER, FS; BUNT, AH; KALINA, RE:** Clinical ultrastructural study of thioridazine retinopathy. Ophthalmology (Rochester), 1982; 89: 1478-1488.
82. **ZELICKSON, AS; ZELLER, HC:** A new and unusual reaction to chlorpromazine. JAMA, 1964; 188: 394-396.
83. **BURNS, CA:** Indomethacin, reduced retinal sensitivity and corneal deposits. Am. J. Ophthalmol., 1968; 66: 825-835.
84. **ALBERT, DM; BULLOCK, JD; LAHAV, M; CAINE, R:** Flecked retina secondary to oxalate crystals from methoxiflurane anesthesia: Clinical and experimental studies. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. & Otolaryng., 1975; 79: 817-826.
85. **CAINA, R; ALBERT, DM; LAHAV, M; BULLOCK, J:** Oxalate retinopathy: Experimental model of a flecked retina. Invest. Ophthalmol., 1975; 14: 359-363.
86. **VINDING, T; VESTI, NN:** Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosages. Acta Ophthalmol. (D.N.K.), 1983; 61: 45-50.
87. **SUGAR, J:** Ocular toxicity of oral synthetic retinoids. Year Book Ophthalmol., 1983; 81-83.
88. **CARAVELLA, LP, Jr; BURNS, JA; ZANGMEISTER, M:** Punctal canalicular stenosis related to systemic fluorouracil therapy. Arch. Ophthalmol., 1981; 99: 284-286.
89. **RAHI, AH; CHAPMAN, CM; GARNER, A; WRIGHT, P:** Pathology of practolol-induced ocular toxicity. Br. J. Ophthalmol., 1976; 60: 312-323.
90. **COHEN, BA; SOM, PM; HAFFNER, PH; FRIEDMAN, AH:** Steroid exophthalmos. J. Comput. Assisted. Tomogr., 1981; 5: 907-908.
91. **KIMBROUGH, RL; NEWIS, L; STEWART, RH:** D-Penicillamine and the ocular myasthenic syndrome. Ann. Ophthalmol., 1981; 13: 1171-1172.
92. **HAUT, J; HAYE, C; LEGRAS, M; DEMAILLY, P; CLAY, C:** Troubles de la perception colorée apres absorption d'acide nalidixique. Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1972; 72: 147-149.
93. **WELEBER, RG; SHUTS, WT:** Digoxin retinal toxicity. Clinical and electrophysiologic evaluation of a cone dysfunction syndrome. Arch. Ophthalmol., 1981; 99: 1568-1572.
94. **ROBERTSON, DM; HOLLENHORST, RM; CALLAHAN, JH:** Receptor function in digitalis therapy. Arch. Ophthalmol., 1966; 76: 852-857.