

Glaucoma agudo de ángulo cerrado bilateral secundario a topiramato

Topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma

CABRERA MARRERO B¹, RODRÍGUEZ PÉREZ M¹, JEREZ OLIVERA E¹,
CRESPO LLORDENS A¹, RODRÍGUEZ MELIÁN L¹, CABRERA LÓPEZ F¹,
CARDONA GUERRA P²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos un caso de cierre angular bilateral agudo asociado al tratamiento vía oral con topiramato.

Discusión: El topiramato, un nuevo fármaco antiepiléptico, puede desencadenar un cuadro de efusión ciliar y edema del cuerpo ciliar con cierre angular agudo bilateral. Los síntomas se manifiestan típicamente en las primeras dos semanas tras iniciar el tratamiento. El cuadro se resuelve al suspender el fármaco.

Palabras claves: Topiramato, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

ABSTRACT

Case report: We describe a case of bilateral angle-closure glaucoma associated with oral topiramate therapy.

Discussion: Topiramate, a new antiepileptic medication, may cause ciliochoroidal effusion and ciliary body edema resulting in acute angle-closure glaucoma. Symptoms typically occur in the first 2 week of the topiramate therapy. The disease is self-limited and symptoms resolve if the medication is discontinued.

Key words: Topiramate, angle closure glaucoma.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:
Begoña Cabrera Marrero
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
Servicio de Oftalmología
Avenida Marítima del sur, s/n
Las Palmas de Gran Canaria

INTRODUCCIÓN

El topiramato, cuyo nombre comercial es el Topamax®, es un monosacárido sulfamato sustituido sintetizado en 1980 y aprobado en 1995. Forma parte de una nueva generación de fármacos antiepilépticos, ampliamente prescritos en todo el mundo para el trata-

miento de las crisis tónico-clónicas generalizadas y las crisis parciales. Otras indicaciones recientes son la profilaxis de la migraña, el trastorno bipolar, la depresión y el dolor neuropático.

CASO CLÍNICO

Mujer de 25 años que acude al servicio de urgencias por un cuadro de cefalea intensa asociado a disminución de la visión brusca en ambos ojos. Entre los antecedentes personales únicamente presentaba migraña, de dos años de evolución, en tratamiento actualmente con Naprosyn®, Topamax® y Lexatin®. En la exploración general la tensión arterial y la temperatura eran normales, presentaba taquicardia con gran afectación del estado general asociado a náuseas y a vómitos de repetición. La exploración neurológica era normal, sin signos meníngeos ni de focalidad neurológica. En el examen oftalmológico la agudeza visual era de cuenta dedos a 1 metro en ambos ojos (AO). La exploración con la lámpara de hendidura mostraba una ausencia de hiperemia conjuntival, las córneas eran transparentes, la cámara anterior presentaba una disminución de la amplitud central con una estrechez manifiesta en la perifería en AO, grado I en el test de Van Herick y las pupilas estaban en midriasis media reactiva (fig. 1). La presión intraocular (PIO) era de 56 mmHg en el ojo derecho (OD) y de 54 mmHg en el ojo izquierdo (OI) y la gonioscopia mostraba un ángulo cerrado en AO, grado 0 en la clasificación de Shaffer. El fondo de ojo era normal, sin borrosidad papilar ni signos de efusión coroidal (figs. 2a y b).

Se diagnosticó de glaucoma agudo bilateral y se trató con 2 dosis de 250 cc de manitol intravenoso, acetazolamida 500 mg vía oral, β -bloqueante, α 2-agonista, acetato de prednisolona y pilocarpina tópicas, persistiendo la PIO por encima de 40 mmHg en AO. Por lo que, se realizó iridotomía con láser Yag de urgencias, bajando la PIO a 33 mmHg en el OD y a 30 mmHg en el OI, pero manteniéndose el ángulo cerrado en AO. Ante la falta de respuesta al tratamiento convencional, y buscando posibles causas, deci-

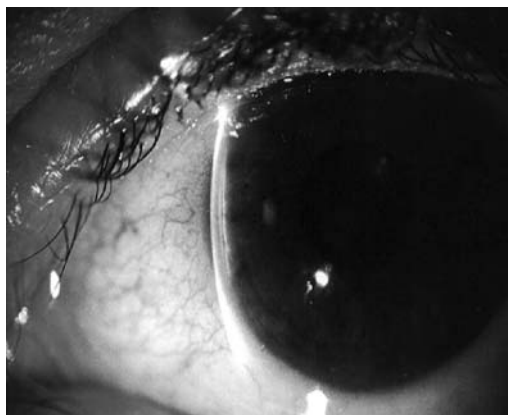


Fig. 1:
Biomicroscopía.

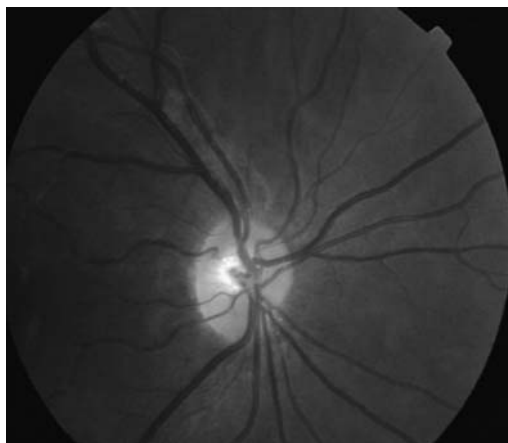


Fig. 2a: Papila
OD.

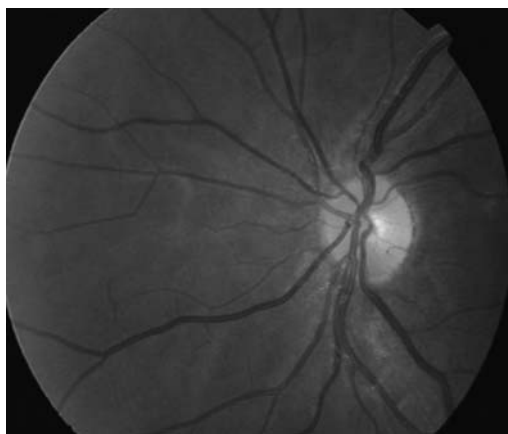


Fig. 2b: Papila OI.

dimos suspender el Topamax® ya que de su medicación, era el único fármaco potencialmente asociado a glaucoma. Por otro lado, la paciente nos refería que sólo llevaba una semana con este fármaco a una dosis de 2 comprimidos de 25 mg cada 24 horas (h) y que ese mismo día había incrementado la dosis, previa prescripción médica, a 1 comprimido de 25 mg cada 24 h.

A los 3 días de suspender el topiramato presentaba una AV de la 1 en AO, la cámara anterior había aumentado en profundidad en AO, grado IV (fig. 3 a y b), la PIO era de 11 mmHg en AO y la gonioscopia nos confirmaba que el ángulo estaba abierto en los 360° en AO. En los sucesivos controles al mes, a los 3 y 6 meses y al año previo al alta, la exploración oftalmológica se mantuvo sin cambios y no se observaron lesiones residuales en el nervio óptico en examen oftalmológico ni en el campo visual.

DISCUSIÓN

El topiramato puede desencadenar un cuadro de glaucoma agudo bilateral, sin embargo este efecto se descubrió una vez que el fármaco se comercializó (1). Los efectos secundarios oculares descritos en la literatura son miopización transitoria de -1 a -9 dioptrías, efusión uveal, uveítis, glaucoma agudo bilateral y con altas dosis se han descritos casos de diplopía y nistagmus.

El topiramato, atraviesa la barrera hematoencefálica y también se ha detectado en el vítreo (2). La fisiopatología ocular es desconocida, Krueg and Schipper postularon la hipótesis de una reacción de hipersensibilidad. El fármaco produce un aumento de los niveles de prostaglandina que actúa desencadenando un edema del cuerpo ciliar a nivel local pero sin actuar a nivel sistémico (3).

La patogénesis ocular ha sido definida por la aplicación de la biomicroscopía por ultrasonido (BMU). El síndrome de efusión ciliocoroidal (6) y el edema del cuerpo ciliar (4,5), desencadenan un desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano y un abombamiento del cristalino por la relajación de la zónula. Como consecuencia, se va a

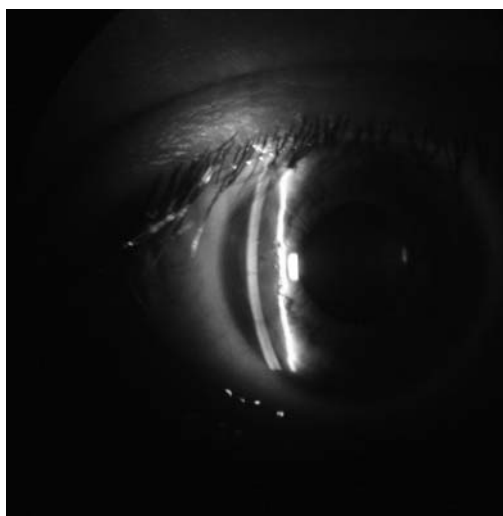


Fig. 3a: BMC OD tras suspender el topiramato.

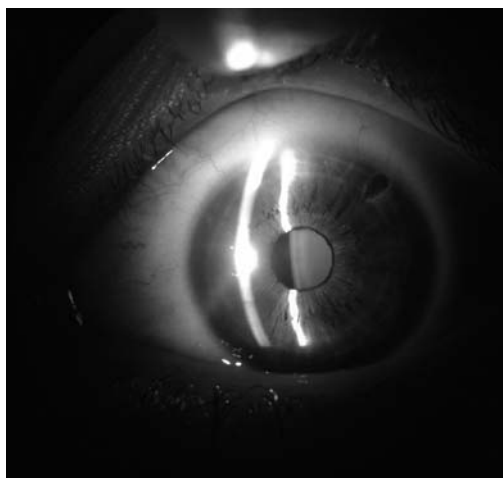


Fig. 3b: BMC OI tras suspender el topiramato.

producir un estrechamiento de la cámara anterior y un incremento de la distancia entre el cristalino y la retina responsables de la miopización y de la crisis de glaucoma agudo (1,12). Aunque otros antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden precipitar un cierre angular agudo bilateral en pacientes con ángulos iridocorneales estrechos, el topiramato puede desencadenar el cuadro en ojos con ángulos abiertos (tabla I y II). En nuestro caso, al no disponer de la BMU no pudimos confirmar la existencia de efusión ciliocoroidal.

El primer caso de glaucoma agudo bilateral inducido por topiramato fue descrito por Banta et al. en Julio del 2001 (1). Rhee y San-

Tabla I. Fármacos desencadenantes de cierre angular agudo (6)

<input type="checkbox"/>	Agonistas adrenérgicos	Epinefrina Fenilefrina
<input type="checkbox"/>	Salbutamol	
<input type="checkbox"/>	Agonistas adrenérgicos no catecolaminas	Anfetamina Dextroanfetamina Metanfetamina
<input type="checkbox"/>	Pilocarpina	
<input type="checkbox"/>	Colinérgicos	Acetilcolina
<input type="checkbox"/>	Anticolinérgicos	Atropina Ciclopentolato Homatropina Tropicamida
<input type="checkbox"/>	Sulfa-derivados	Acetazolamida Cotrimoxazol Hidroclorotiazida Topiramato
<input type="checkbox"/>	Antidepresivos	Fluoxatina Fluvoxamina Maprotilina Imipramina Paroxetina Venlafaxina
<input type="checkbox"/>	Warfarina	
<input type="checkbox"/>	Anihistamínicos	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexbromfeniramina Desclorfeniramina Dimetidina Feniramina Triprolidina Ranitidina Cimetidina
<input type="checkbox"/>	Antagonista receptores histamínicos H2	

kar publicaron 1 y 2 casos respectivamente, sin embargo, en los 3 casos en el tratamiento del paciente se incluían también distintos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fármacos descritos en la literatura como agentes causales de glaucoma agudo bilateral (4,5). Medeiros et al. publica 2 casos en el 2003, en los que coincidiendo con el cuadro de cierre angular los pacientes habían empezado con topiramato como único tratamiento (6). El primer caso descrito en niños lo publica Lin et al. en Febrero del 2003 (7). Chen et al. publican el primer caso de miopización aguda bilateral sin cierre angular asociado al topiramato (8). Fraunfelder publica en el 2004 un estudio retrospectivo de 115 casos de efectos secundarios oculares relacionados con el topiramato. Las principales patologías fueron 83 pacientes con cierre angular (80 bilaterales, 3 unilatera-

Tabla II. Causas de cierre angular agudo no farmacológicas (6)

<input type="checkbox"/>	Patologías/ procedimientos oculares: Blefaroplastia Cirugía de catarata Enfermedad de Vogt-Koyanagi Harada Herpes zoster Láser terapia en la retinopatía del prematuro Microhemangiomas del iris Iridotomía con láser YAG Esferofaquia Síndrome Weill-Marchesani
<input type="checkbox"/>	Otros: Síndrome de Alagille Anestesia general Infección por VIH Infiltración leucémica orbitaria Síndrome mielodisplásico Mordedura de serpiente Lupus eritematoso sistémico

les), 13 con miopización y 9 con efusión supracoroidal (9).

La clínica asociada al cierre angular secundario a topiramato se manifiesta, en la mayoría de los pacientes, con visión borrosa en su debut y típicamente a las pocas semanas después de iniciado el tratamiento. En nuestro caso ocurrió una semana después y a las pocas horas de aumentar la dosis (1,4-8,11-13). Fraunfelder et al. en los resultados de su estudio obtiene que, de los 83 pacientes con cierre angular, el 85% se manifestaron en las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento con topiramato, con una media de 7 días (9). Chen et al. recomiendan la monitorización de todo paciente que inicie el tratamiento con topiramato durante las primeras dos semanas y sugiere que, aquellos pacientes que desarrollen visión borrosa, deben suspender el fármaco para prevenir la progresión al cierre angular (8).

El tratamiento se basa en suspender el fármaco de forma inmediata, siempre bajo la supervisión del médico que prescribió la medicación ya que pautas descendentes superiores a 50 mg. pueden exacerbar la patología de base del paciente (9,10). Los hipotensores tópicos y sistémicos son útiles para disminuir la PIO durante el cuadro agudo. Los ciclopléjicos tópicos son eficaces y probablemente reducen la presión por retracción de los procesos ciliares. Desde que se conoce el mecanismo del cierre angular, se ha descartado la

pilocarpina y la iridotomía, por no existir bloqueo pupilar asociado (1,5). Fraunfelder sugiere que este síndrome puede ser confundido con un bloqueo pupilar agudo y se basa en que, 21 de los 56 pacientes de su estudio (38%), que presentaron cierre angular secundario a topiramato, fueron sometidos a iridotomías con láser e incluso quirúrgicas (9). Sin embargo, en el caso de existir bloqueo pupilar asociado sí estaría indicado el realizar la iridotomía. El empleo de mióticos incluso está contraindicado, ya que puede precipitar un bloqueo pupilar relativo. En nuestro caso el empleo de la pilocarpina desencadenó un bloqueo pupilar, siendo preciso el realizar las iridotomías en AO, consiguiendo una mejoría subjetiva y objetiva al descender la PIO, pero sin alcanzar los valores normales. Tras suspender el topiramato, al igual que en los casos descritos en la literatura, el cuadro se resolvió de forma rápida, completa y sin secuelas (1,4-8,11-13). Fraunfelder describe 7 casos de pérdida de visión irreversibles en los que no se asoció el fármaco a la clínica del paciente y no se suspendió la medicación (9). El topiramato es un fármaco principalmente prescrito por neurólogos y médicos de atención primaria sin embargo, la mayoría de los casos han sido publicado en revistas de oftalmología (11). Por lo que, a pesar de que son muy pocos los casos descritos, incluso se sugiere una posible reacción de idiosincrasia, por la gravedad del cuadro, es preciso saber de su existencia y reconocerlo a tiempo, ya que el cuadro es reversible si se suspende la medicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banta JT, Hoffmn K, Budenz EL, et al. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 112-4.
2. Mozayani A, Carter J, Nix R. Distribution of topiramate in a medical examiner's case. *J Anal Toxicol*. 1999; 23: 556-558.
3. Krieg PH, Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. 1996; 10:121-126.
4. Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle-closure glaucoma associated with topiramate use. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1210-1211.
5. Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1721-3.
6. Medeiros FA, Zhang XY, Bernd AS, Weinreb RN. Angle-closure glaucoma associated with ciliary body detachment in patients using topiramate. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 282-285.
7. Lin J, Fosnot J, Edmond J. Bilateral angle closure glaucoma in a child receiving oral topiramate. *J of AAPOS* 2003; 66-68.
8. Chen TC, Chao CW, Sorkin JA. Topiramate induced myopic shift and angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 648-649.
9. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 109-11.
10. Thambi L, Kapcala LP, Chambers W, et al. Topiramate associated secondary angle-closure glaucoma: a case series [letter]. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1108.
11. Boentert M, Aretz H, Ludemann P. Acute myopia and angle-closure glaucoma induced by topiramate. *Neurology* 2003; 61: 1306.
12. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 137: 193-5.
13. Bhattacharya KB, Basu S. Acute myopia induced by topiramate: Report of a case and review of the literature. *Neurol India* 2005; 53: 108-109.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
15. Topamax [package insert]. Raritan, NJ: Orgho-Mc Neil Pharmaceutical Inc; 2001.
16. Levi J, Yagev R, Petrova A, Lifshitz T. Topiramate-induced bilateral angle-closure glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 221-5.