



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**ALTERACIONES DE LA VISIÓN PRODUCIDAS POR
DIURÉTICOS.**

Cándido Miguel Lahoz Recuero

Sevilla, 3 de julio de 2017

Departamento de Farmacología

Tutor: María Álvarez de Sotomayor Paz

Tipología del proyecto: Bibliográfico

1. RESUMEN

Los diuréticos son fármacos que están indicados tanto en monoterapia como en tratamientos coadyuvantes para una gama amplia de indicaciones debido a que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona, especialmente del Na^+ .

La existencia de múltiples casos recogidos en distintos artículos que relacionan el uso de diuréticos con miopía transitoria y glaucoma agudo bilateral, nos induce a realizar esta revisión bibliográfica para discernir en la posibilidad de un nuevo uso terapéutico de los diuréticos, con la finalidad de corregir un error de refracción ocular y conocer el mecanismo subyacente por el cual se produce las alteraciones visuales. Para ello se ha realizado una recopilación bibliográfica de varios artículos encontrados en la literatura.

En todos los artículos revisados, solo algunos diuréticos de estructura sulfamídica inducían miopía aguda transitoria y aumento de la presión intraocular, similares a los efectos oculares de otros fármacos con estructura sulfamídica. No obstante, también se asocia a otros síntomas y signos que no se encuentran presentes en todos los casos, como quemosis y cierre del ángulo bilateral.

El efecto ocular que producen los diuréticos sulfamídicos se basa en un edema del cuerpo ciliar, que provoca un adelanto del complejo iris-cristalino, produciendo una disminución de la cámara anterior. El mecanismo por el cual se produce dicho efecto no se encuentra esclarecido. No obstante, existen autores que relacionan la interacción del grupo sulfamida y el transporte de potasio con la producción del edema cilio-corooidal.

Después de estudiar todos los casos clínicos, concluimos que no se puede llevar a cabo el uso terapéutico de los diuréticos sulfamídicos para la corrección de un error refractivo.

Palabras clave: diuréticos, estructura sulfamida, miopía.

INDICE

1.Resumen	3
2.Introducción	5
3.Objetivos	7
4.Metodología	7
5.Resultados	
5.1 Mecanismo de acción de los diuréticos	8
5.2 Efectos adversos oculares de los diuréticos	18
5.3 Casos clínicos	20
6.Discusión	28
7.Conclusiones	34
8.Bibliografía	36

2. INTRODUCCIÓN

Los diuréticos son fármacos utilizados ampliamente desde la antigüedad por sus diferentes propiedades. En la actualidad, están indicados tanto en monoterapia como en tratamientos coadyuvantes para la insuficiencia cardiaca congestiva, edemas y ascitis en la cirrosis, edema agudo de pulmón, edemas del síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica, hipertensión arterial, hipertensión intracraneal, intoxicaciones, hipercalciuria idiopática, glaucoma (Flores et al., 2014).

En la tabla 1 podemos comprobar como los diuréticos se encuentran entre los 15 subgrupos farmacológicos con mayor consumo en número de envases (dato referido a la facturación de recetas médicas oficiales en farmacias comunitarias de España en 2014). Tan solo estos 15 grupos de fármacos suponen casi el 50% del total de unidades vendidas de medicamentos.

Tabla 1. Quince primeros subgrupos farmacológicos de mayor consumo en envases, 2014 (Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2015).

Subgrupo farmacológico	Nº de envases (millones)	% envases (s/total)	Importe PVP-IVA (millones de euro)
Antiulcerosos: Inhibidores de la bomba de protones	69,0	8,0	378,5
Hipolipemiantes: Inhibidores de la HMG CoA reductasa	54,3	6,3	489,2
Ansiolíticos: Derivados de la benzodiacepina	49,8	5,8	96,0
Analgésicos y antipiréticos: Anilidas	37,0	4,3	91,3
Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	30,6	3,6	149,5
Antiinflamatorios: Derivados del ácido propiónico	27,4	3,2	93,7
Inhibidores de la ECA, monofármacos	21,8	2,5	74,9

Antagonistas de angiotensina II, monofármacos	19,5	2,3	287,1
Antidepresivos: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	18,2	2,1	175,8
Analgésicos: Otros opioides	18,1	2,1	112,8
Analgésicos y antipiréticos: Pirazolonas	17,9	2,1	40,2
Antagonistas de angiotensina II y diuréticos	16,5	1,9	259,8
Hipoglucemiantes: Biguanidas	16,3	1,9	32,0
Diuréticos de techo alto: Sulfonamidas, monofármacos	14,5	1,7	39,6
Bloqueantes de los canales de calcio: Derivados de la dihidropiridina	14,1	1,6	69,6
% s/Total		49,4	
Observaciones: PVP-IVA: Precio Venta al Público-Impuesto Valor Añadido.			

Algunos de estos fármacos diuréticos, producen reacciones adversas visuales como miopía transitoria y glaucoma. Estas reacciones están recogidas en sus fichas técnicas como de rara aparición (CIMA, 2017). El mecanismo por el cual aparecen estas reacciones no está completamente establecido ni tampoco conocemos qué características del paciente o del fármaco puedan favorecer su aparición.

Dada la amplia utilización de estos fármacos y lo limitante de las reacciones visuales que pueden provocar, parece interesante revisar la bibliografía existente sobre las mismas con el objetivo principal de establecer una relación entre el mecanismo de acción de estos fármacos y las alteraciones visuales que producen.

3. OBJETIVOS

El presente Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico se marca como objetivo principal establecer relación entre mecanismo de acción de los diuréticos con las alteraciones visuales.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el objetivo principal puede ser desglosado en los siguientes objetivos secundarios:

- 1) La revisión de las distintas familias de diuréticos y sus mecanismos de acción.
- 2) Conocer cuáles de las familias o moléculas son las que producen mayores alteraciones sobre la visión. .
- 3) Razonar y reflexionar sobre la posibilidad del uso terapéutico de diuréticos en errores refractivos oculares.

4. METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda de artículos bibliográficos se ha destinado a la recopilación de información para alcanzar el objetivo principal de esta revisión: establecer relación entre mecanismo de acción de los diuréticos con las alteraciones visuales. La selección de artículos fue llevada a cabo en tres fases.

En la primera fase, para el desarrollo de la búsqueda se utilizó la base de datos biomédica Pub Med y se empleó las siguientes palabras clave “transient myopia and diuretics”, obteniendo 21 artículos.

En la segunda fase, se procedió a la lectura de título y resumen, de los 21. En primer lugar se excluyeron por título dos artículos y por el resumen se excluyeron cuatro

En la tercera fase, se procedió a la lectura completa del texto, excluyendo cuatro artículos, los criterios de exclusión han sido: no producir alteraciones visuales con diuréticos y no poder descargarse completamente.

Finalmente, se obtienen 9 artículos, considerados apropiados y de calidad suficiente para obtener resultados fiables y ser incluidos en esta revisión bibliográfica.

Para la búsqueda del mecanismo de acción, indicaciones y reacciones adversas de los distintos diuréticos se ha empleado las monografías Rang y colaboradores y Flores y colaboradores.

Para la búsqueda de reacciones adversas oculares se ha empleado la ficha técnica de los diuréticos procedente de la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios.

5. RESULTADOS

5.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DIURÉTICOS

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona, especialmente del Na^+ . Esta acción puede lograrse mediante una acción directa sobre las células de la nefrona o sobre una acción indirecta por modificación del contenido del filtrado. No obstante, su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua modificando el transporte de otros iones y alterando otras funciones, de ahí que se utilicen en enfermedades como la hipertensión arterial, las hipercalcemias, la diabetes insípida, el glaucoma y, las intoxicaciones en general.

La nefrona, posee una estructura compleja y puesto que, fisiológicamente, la cantidad de Na^+ reabsorbido difiere entre los distintos segmentos de la nefrona y su disposición condiciona el gradiente de osmolaridad entre corteza y médula renales, la acción de cada diurético en un segmento determinado provocará un patrón característico de eliminación de agua y electrolitos, y ello determinará su eficacia diurética, los efectos farmacológicos, consecuencias electrolíticas e indicaciones clínicas específicas de cada uno.

Todos los diuréticos actúan inhibiendo la reabsorción de Na^+ (FE_{Na}). En general, en condiciones fisiológicas de ingesta de Na^+ , la FE_{Na} es $<1\%$, es decir, se reabsorbe el 99% de la cantidad de Na^+ filtrada. Esta reabsorción se debe a la acción de la bomba $\text{ATPasa Na}^+-\text{K}^+$ que se encuentra en la membrana basolateral de las células del epitelio tubular, que utiliza energía para desplazar al Na^+ desde la célula al intersticio y a la sangre, y al K^+ desde el intersticio hacia la célula. Esta acción permanente es la responsable de conseguir bajas concentraciones intracelulares de Na^+ y altas de K^+ , y de

mantener el interior de la célula eléctricamente negativo con respecto al líquido extracelular. El gradiente electroquímico así generado es la fuerza que impulsa a los iones de Na^+ cargados positivamente a atravesar la membrana luminal y entrar en la célula. Este movimiento tiene lugar mediante vías específicas de transporte de la membrana luminal que difieren según sea el segmento tubular considerado, a diferencia del sistema de $\text{ATPasa-Na}^+-\text{K}^+$, que se encuentra prácticamente en todas las células epiteliales del túbulo. A excepción de los diuréticos osmóticos, todos los demás actúan interfiriendo en alguno de los sistemas específicos de transporte en la membrana apical. Este movimiento de Na^+ desde la luz del túbulo hacia las células y el intersticio a favor de su gradiente electroquímico se encuentra acoplado con el movimiento del agua y de otros solutos en contra de, o en paralelo con, su respectivo gradiente electroquímico (Flores et al., 2016; Rang et al., 2016).

Los fármacos diuréticos pueden clasificarse atendiendo a varios criterios:

- Según su potencia diurética: alta eficacia, eficacia media y baja eficacia.
- Según su lugar de acción: en el túbulo contorneado proximal, asa de Henle y túbulo distal.
- Según su mecanismo de acción: Inhibidores de la reabsorción de sodio, diuréticos osmóticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

En razón de estos conceptos, la clasificación más útil de los diuréticos se basa en su sitio-mecanismo de acción, ya que estos condicionan sus efectos y su empleo clínico (Flores et al., 2016; Rang et al., 2016).

5.1.1 Inhibidores de la reabsorción de Sodio

5.1.1.1 Diuréticos del Asa

Conforman un grupo químicamente heterogéneo: a) sulfamoiibenzoatos: furosemida, bumetanida y piretanida; b) sulfonilureas: torasemida, y c) ácido fenoxiacético: ácido etacrínico. En España se utilizan la furosemida, la bumetanida, la piretanida y la torasemida.

Estos fármacos actúan fundamentalmente en la porción gruesa de la rama ascendente, donde inhiben el transporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ de la membrana luminal al combinarse con el sitio de unión de Cl^- . Este sistema transporta pasivamente 1Na^+ , 1K^+ y 2Cl^- dentro de la célula a favor del gradiente electroquímico de Na^+ generado por la

bomba $\text{ATPasa-Na}^+-\text{K}^+$ de la membrana basolateral. Una parte importante del K^+ transportado por el cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ vuelve a la luz por los canales de K^+ situados en la membrana luminal. De este modo, los efectos netos son la reabsorción de NaCl y la presencia de un voltaje a través de la membrana tubular, de forma que la luz del túbulo es positiva con respecto al intersticio.

Al fijarse los diuréticos a la molécula cotransportadora, inhiben su acción e impiden la reabsorción de Na^+ , K^+ y Cl^- en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (Figura 1). Adicionalmente, el aumento de Na^+ que llega al túbulo distal favorece su intercambio con el K^+ , por lo que estos diuréticos frecuentemente incrementan la eliminación urinaria de K^+ . Al inhibir el transporte de estos iones, inhiben también la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} . La inhibición de la reabsorción de Na^+ y Cl^- en este sitio concreto tiene importantes consecuencias diuréticas, ya que, normalmente, en este segmento grueso se absorben alrededor del 25% del Na^+ filtrado. Por consiguiente, la inhibición del transporte hace llegar al túbulo contorneado distal y tubo colector abundante sal y agua, que son incapaces de ser reabsorbidas y, por tanto, excretadas. Por ello, poseen la máxima eficacia diurética, con una fracción de eliminación de Na^+ que oscila entre 15-25% (Rang et al., 2016).

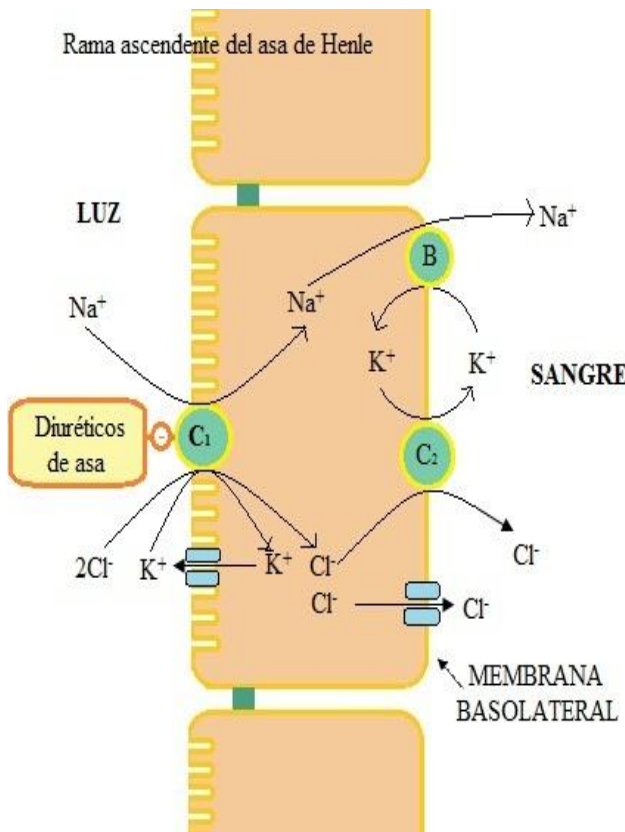


Figura 1. Transporte iónico en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, mostrando el lugar de acción de los diuréticos de asa. Na^+ , K^+ y Cl^- penetran por medio de un sistema cotransportador (C_1). El cloruro sale de la célula tanto a través de los canales de cloruro basolaterales como por medio de un sistema de contrasporte de K^+/Cl^- electroneutro (C_2). Parte del K^+ vuelve a la luz, a través de los canales de potasio en la membrana apical, y parte de los iones Na^+ son absorbidos paracelularmente, a través de las uniones herméticas.

Los usos clínicos de los diuréticos del asa son el tratamiento de la hipertensión arterial, edemas (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico), insuficiencia renal, hipercalcemia, hiponatremia, hipersecreción inapropiada, acidosis tubular renal.

La mayoría de las reacciones adversas derivan de la propia acción diurética, y su incidencia y gravedad dependen de la intensidad del tratamiento y de la enfermedad base del paciente. Destacan la hipopotasemia y la alcalosis hipoclorémica, la hipovolemia y la retracción del volumen extracelular, la hiponatremia de dilución cuando la administración es mantenida, y la hipomagnesemia; esta puede ser suficientemente grave para producir, al igual que la hipopotasemia, alteraciones del ritmo cardíaco y agravamiento de la toxicidad digitálica (Flores et al., 2016).

5.1.1.2 Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos que actúan en el túbulo distal son las tiazidas, sus principales representantes son bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida.

Las tiazidas y los fármacos afines son segregados por transporte activo de aniones orgánicos en la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal. En este segmento de la nefrona, entran el Na^+ y el Cl^- en la célula desde la luz tubular en la proporción del 5-10% del NaCl filtrado mediante la acción del cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ de carácter electroneutro. Allí, las tiazidas se fijan de forma selectiva e inhiben de este modo la corriente iónica de Na^+ y de Cl^- (Figura 2). Puesto que las tiazidas actúan en el segmento diluyente cortical, la inhibición de la reabsorción de sal a ese nivel reducirá la capacidad del riñón para excretar orina diluida durante la diuresis acuosa, pero, como ese segmento no interviene en la producción de ambiente hipertónico del intersticio, las tiazidas no modifican la capacidad del riñón para concentrar la orina en condiciones de hidropenia. No modifican el gradiente osmótico medulocortical (Rang et al., 2016).

En consecuencia, aumenta de forma moderada la eliminación urinaria de Na^+ , Cl^- y agua, elevándose la fracción de eliminación de Na^+ entre el 5-10%. La eficacia es similar para todas las tiazidas, si bien su potencia y el curso temporal de la acción varían considerablemente. Aumentan notablemente la eliminación de K^+ , porque, al incrementar la carga de Na^+ en el túbulo distal, aumenta su posibilidad de intercambio

con K^+ , máxime en condiciones en que hay menos H^+ en el túbulo distal para ser intercambiados con el Na^+ , y tenga que ser compensada con un mayor intercambio con K^+ (Rang et al., 2016).

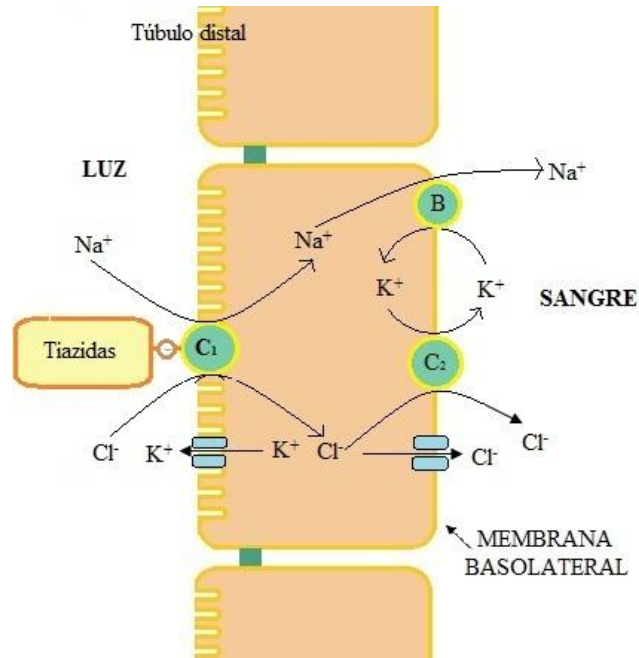


Figura 2. Transporte de sal en el túbulo distal, mostrando el lugar de acción de los diuréticos tiazídicos. Los iones sodio y cloruro penetran por medio de un sistema de cotransporte electroneuro (C_1). Parte del Cl^- es transportado al exterior de la célula por un sistema de cotransporte de K^+/Cl^- (C_2); otra parte sale de la célula por los canales de cloruro. Una parte del K^+ sale al exterior de la célula por el cotransportador (C_2), en tanto que otra porción regresa a la luz del túbulo por los canales de potasio.

Las tiazidas son menos efectivas que los diuréticos de asa, aunque se prefieren en el tratamiento de la hipertensión no complicada. Se toleran mejor que los diuréticos del asa y se ha demostrado en diversos ensayos clínicos que reducen los riesgos de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio asociados a la hipertensión.

A pesar de que las tiazidas ejercen un efecto más leve que los diuréticos de asa cuando se administran en monoterapia, la administración simultánea de una tiazida y un diurético de asa tiene un efecto sinérgico, ya que este último estimula la llegada de una fracción mayor de la carga filtrada de Na^+ al lugar de acción de aquella en el túbulo distal.

Los diuréticos tiazídicos desarrollan una acción vasodilatadora. Cuando se emplean en el tratamiento de la hipertensión arterial, la disminución inicial de la presión arterial se debe a la disminución de la volemia producida por la diuresis, pero en una etapa posterior puede complementarse con una vasodilatación.

Las aplicaciones clínicas de los diuréticos tiazídicos son: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca leve, edema resistente grave, prevención de la formación de cálculos en la hiper calciuria idiopática y diabetes insípida nefrótica (Flores et al., 2016).

Los efectos adversos de estos diuréticos son hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia. Las más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, que pueden ser intensas y provocar descompensaciones. En ocasiones producen reacciones alérgicas de escasa intensidad (reacciones cutáneas), pero algunas pueden ser graves (anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia colestásica y trombocitopenia). Pueden producir disfunción eréctil reversible, su incidencia es menor utilizando las dosis bajas que son habituales en la práctica clínica, aunque el efecto continúa siendo un problema (Flores et al., 2016).

5.1.1.3 Ahorradores de potasio

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector, reducen su intercambio con el K^+ y, de este modo, disminuyen la eliminación de K^+ . La acción diurética es escasa, ya que el aumento de la fracción de eliminación de Na^+ que provocan no supera el 5%, pero esta acción diurética puede ser mayor cuando existe hiperactividad del túbulo distal por hiperaldosteronismo primario, o secundario a la acción de los diuréticos del asa. Su valor reside, sobre todo, en su capacidad de interferir en los procesos de pérdida de K^+ .

Existen dos clases de ahorradores de potasio: a) los inhibidores de los canales de Na^+ en el epitelio renal, y b) los inhibidores de la aldosterona.

Los inhibidores de la aldosterona son la espironolactona y la eplerenona son antagonistas de la aldosterona y poseen un efecto diurético muy limitado cuando se administran en monoterapia, ya que el intercambio distal de Na^+/K^+ solamente es responsable de la reabsorción de un 2% del Na^+ filtrado. No obstante, ejercen importantes efectos antihipertensivos, prolongan la supervivencia en algunos pacientes

afectados por insuficiencia cardíaca y pueden evitar la hipopotasemia cuando se combinan con diuréticos de asa o tiazidas. Compiten con la aldosterona en sus receptores intracelulares, inhibiendo así la retención distal de Na^+ y la secreción distal de K^+ (Figura 3) (Rang et al., 2016).

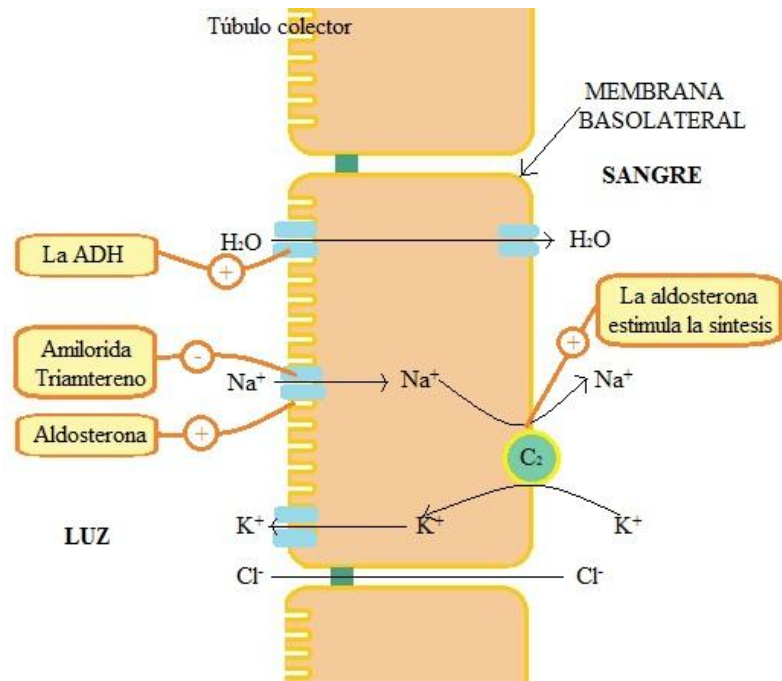


Figura 3. Acciones de hormonas y fármacos sobre el túbulo colector. Las células son impermeables al agua en ausencia de hormona antidiurética (ADH), y al Na^+ en ausencia de aldosterona. La aldosterona actúa por medio de la unión a receptores nucleares y de membrana en la célula tubular. Los iones cloruro salen del túbulo por vía paracelular. Los iones potasio se añaden al filtrado como los H^+ .

Las aplicaciones clínicas de los antagonistas de la aldosterona son para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, hiperaldosteronismo primario, hipertensión esencial resistente y en hiperaldosteronismo secundario a cirrosis hepática complicada con ascitis (Flores et al., 2016).

Entre los efectos adversos encontramos la predisposición a la hiperpotasemia, la cual puede ser mortal. No se deben administrar junto a suplementos de potasio y es preciso controlar las concentraciones plasmáticas de creatina y electrolitos cuando se utilizan en pacientes con insuficiencia renal, en particular si reciben otros fármacos que incrementan las concentraciones plasmáticas de K^+ , como los inhibidores de los ECA (enzima convertidora de angiotensina) los antagonistas de los receptores de angiotensina

o los antagonistas de los receptores adrenérgicos. Los trastornos digestivos son relativamente frecuentes. Las acciones de la espironolactona y canrenona en los receptores de progesterona y andrógenos en tejidos diferentes del riñón pueden originar ginecomastia, trastornos menstruales y atrofia testicular. La eplerenona muestra una menor afinidad por estos receptores, y los efectos estrogénicos son menos frecuentes al utilizar dosis aprobadas de este compuesto (Flores et al., 2016).

Los inhibidores de los canales de Na^+ en el epitelio renal, el triamtereno y amilorida (al igual que los inhibidores de la aldosterona) presentan una eficacia diurética limitada, puesto que también actúan en la nefrona distal, donde únicamente tiene lugar una pequeña parte de la reabsorción de Na^+ al inhibir los canales de Na^+ de la luz y reducen la excreción de K^+ .

El principal efecto adverso es la hiperpotasemia, se relaciona con la acción farmacológica de estos fármacos y puede ser peligroso, en especial en pacientes con insuficiencia renal o que toman otros fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de K^+ . Aunque se han descrito trastornos digestivos, son poco frecuentes. Se ha detectado la presencia de triamtereno en los cálculos renales, aunque se desconoce su etiología. Son también infrecuentes las reacciones idiosincrásicas, como exantemas (Flores et al., 2016).

5.1.2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica incrementan la excreción de bicarbonato, con Na^+ , el K^+ y el agua, lo que determina un aumento del flujo de orina alcalina y el desarrollo de acidosis metabólica (Figura 4). Esta clase de fármacos, aunque no se usan actualmente como diuréticos, aún se emplean en el tratamiento del glaucoma para reducir la formación del humor acuoso y en determinados tipos de epilepsia infantil (Rang et al., 2016).

La pérdida urinaria de bicarbonato agota el bicarbonato extracelular, por lo que el efecto diurético de los inhibidores de la anhidrasa carbónica es, en consecuencia, autolimitante (Rang et al., 2016).

Sus principales representantes son acetazolamida, dorzolamida y brinzolamida, estos dos últimos en administración vía tópica oftálmica en forma de colirios.

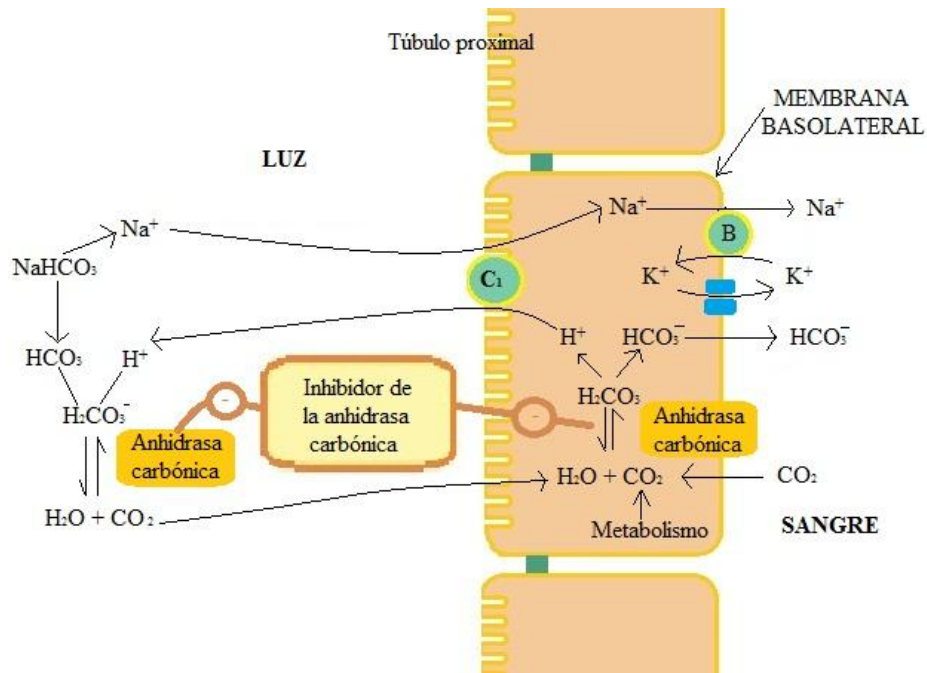


Figura 4. Reabsorción del ion bicarbonato en el túbulo proximal, mostrando la acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Los iones Na^+ son absorbidos y los iones H^+ son secretados a la superficie luminal por un mecanismo de antiporte.

5.1.3 Diuréticos Osmóticos

Los diuréticos osmóticos son sustancias farmacológicamente inertes que se filtran en el glomérulo, pero no se reabsorben en la nefrona. Sus principales representantes son manitol, isosorbida y urea. Para tener un efecto diurético, han de administrarse en una cantidad suficiente para representar una fracción apreciable de la osmolaridad del líquido tubular. En la nefrona, actúan principalmente en las porciones permeables al agua: túbulo próxima, rama descendente del asa de Henle y los túbulos colectores. Por consiguiente, la reabsorción pasiva de agua se reduce debido a la presencia del soluto no reabsorbible dentro del túbulo. El volumen del líquido que permanece en el túbulo proximal es mayor y se reduce de manera secundaria la reabsorción de Na^+ (Rang et al., 2016).

Por tanto, el principal efecto de los diuréticos osmóticos es el aumento de la cantidad de agua excretada, con un incremento menor de la excreción de Na^+ . A veces

se utilizan en la insuficiencia renal aguda, la cual puede deberse a una hemorragia, una lesión o una infección sistémica. En estos casos la tasa de filtración glomerular está disminuida, la absorción de NaCl y porciones más distales de la nefrona prácticamente «se secan» y la diuresis se detiene. Las proteínas se depositan en los túbulos y pueden obstruir el flujo de líquido. Los diuréticos osmóticos pueden limitar estos efectos, al menos cuando se administran en los estadios iniciales, aunque provocan un aumento del volumen intravascular y suponen un riesgo de insuficiencia ventricular izquierda (Rang et al., 2016).

También, se utilizan en el tratamiento de urgencia de la elevación aguda de las presiones intracraneal e intraocular. Estos tratamientos no guardan relación alguna con el riñón sino que se basan en el incremento de la osmolaridad plasmática por solutos que no entran en el cerebro o en el ojo, lo que determina un flujo de salida de agua de estos compartimientos (Flores et al., 2016).

Como efectos adversos se encuentran la expansión transitoria del volumen extracelular y la hiponatremia. Pueden causar cefaleas, náuseas y vómitos.

5.2 EFECTOS ADVERSOS OCULARES DE LOS DIURÉTICOS

Los efectos adversos oculares, que se pueden encontrar en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de los principales representantes de las distintas familias de diuréticos se encuentran esquematizados en la tabla 2.

Las reacciones adversas pueden aparecer con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $1/1.000$

Tabla 2. Efectos adversos oculares de los diuréticos (CIMA, 2017).

Familia/Subfamilia	Principio Activo	Reacción adversa ocular	Frecuencia
Diuréticos del asa			
Sulfamoilbenzoato	Furosemida	visión borrosa, alteraciones de la visión cuando hay síntomas de hipovolemia, que en casos graves puede llevar a la deshidratación.	Rara
	piretanida	NO	
Sulfonilurea	torasemida	NO	
Tiazídicos			
	Bendroflumetiazida	Sequedad de ojos, trastornos visuales	Rara
	Hidroclorotiazida	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución del lagrimeo, empeoramiento de la miopía, xantopsia.	Rara, excepto empeoramiento de la miopía que es poco frecuente.
	Clortalidona	Alteraciones de la visión	Rara
	Indapamida	Miopía, Visión borrosa, alteraciones de la visión	Rara
Ahorradores de Potasio			
Inhibidores de la	Espironolactona	NO	

aldosterona	Eplerenona	NO	
Inhibidores de los canales de Na ⁺	Triamtereno	NO	
	Amilorida	NO	
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica			
	Acetazolamida	Visión borrosa	Rara
	Dorzolamida	miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia)	Rara
	Bronzolamida	NO	
Osmóticos			
	Manitol	NO	
	Isosorbida	NO	
	Urea	NO	

Hacemos hincapié en la importancia de la notificación de reacciones adversas por parte del sanitario competente una vez comercializado el fármaco con el fin de identificar posibles efectos adversos de los fármacos no detectados en el proceso de los ensayos clínicos.

5.3 CASOS CLÍNICOS

A continuación se resumen y discuten los casos clínicos más relevantes revisados.

CASO CLÍNICO 1 (Mahesh et al., 2007)

Un varón de 30 años se presentó en el servicio de urgencias con un historial de visión borrosa bilateral de un día de duración. Nunca había usado gafas.

En la anamnesis el paciente refirió padecer hipertensión arterial. Se encontraba en tratamiento de atenolol 50 mg. No obstante no estaba controlada con este fármaco, su médico modificó el tratamiento a una combinación de atenolol 50 mg con clortalidona 12,5 mg. Comenzó esta medicación cuatro días antes del episodio de visión borrosa.

La agudeza visual fue de 20/120 en ambos ojos. El examen de la lámpara de hendidura del segmento anterior no fue notable. Las reacciones pupilares directas y

consensuales fueron normales. Se realizó refracción y su agudeza visual mejoró a 20/20 en ambos ojos con una corrección esférica de -5 dioptrías. La gonioscopia reveló ángulo abierto normal en ambos ojos. Una refracción cicloplégica reveló un valor de -3,00 -0,5 x 80 ° en el ojo derecho y -3,75 -1,00 x 130 ° en el ojo izquierdo. El examen oftalmoscópico indirecto reveló elevación coroidea periférica poco profunda. La biomicroscopía reveló estrías de la retina que irradiaban de la fovea como podemos observar en la figura 5A y 5B. No había células vítreas. La ecografía B-scan mostró desprendimiento coroideo seroso periférico poco profundo (Figura 6) . La biometría de A-scan se realizó para medir la longitud axial. También se realizó un tomógrafo de coherencia óptica (OCT - Stratus versión 4.0, oftalmología Zeiss) ya que se presentaron estrias retinianas, que mostraron un espesamiento leve de la mácula. La presión arterial del paciente fue 140/100 mmHg en el antebrazo en posición supina.



Figura 5. Tomografía de coherencia óptica en ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B). Ambos muestran estrías retinianas (Mahesh et al., 2007).

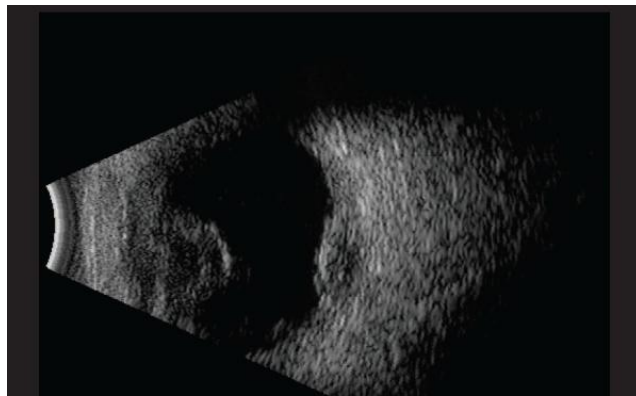


Figura 6. Ultrasonografía B scan de la periferia de la retina mediante sección transversal, muestra derrame coroideo de poca profundidad (Mahesh et al., 2007).

El paciente suspendió el tratamiento con atenolol y clortalidona. Fue revisado después de cinco días y su agudeza visual había mejorado a 20/20 sin error

refractivo. Además, se produjo la desaparición de las estrías retinianas en la mácula y el derrame coroideo periférico, como se puede apreciar en la figura 7.

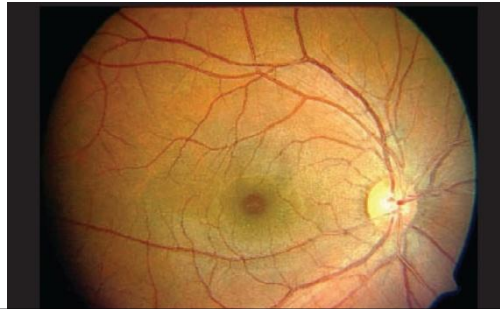


Figura 7. Tomografía de coherencia óptica en ojo derecho. Muestra la recesión de las estrías retinianas (Mahesh et al., 2007).

Este grupo de investigación no conoce el mecanismo exacto que produce miopía aguda, aunque postula que se debe a la efusión del cuerpo ciliar, derrame uveal periférico, espasmo ciliar y engrosamiento de la lente.

CASO CLÍNICO 2 (Végh et al., 2013)

Paciente, mujer, de 39 años de edad acudió a una consulta con síntomas de dolor de cabeza y deterioro súbito de la agudeza visual.

En la anamnesis refirió encontrarse en tratamiento con medazepam 10mg, bisoprolol 2.5mg, indapamida 1.5 mg, la agudeza visual sin refracción fue de 0.08 en ojo derecho(OD), 0.06 en ojo izquierdo(OI). La refracción fue de -6.00 dioptrías esféricas en ambos ojos, alcanzado agudeza visual 1. La presión intraocular media fue 25 mmHg en OD, 24 mmHg en OI. Presentaba versiones normales, ligera exoforia para lejos y cerca. En la gonioscopia presentaba un estrechamiento del ángulo y un adelantamiento del cuerpo ciliar como podemos apreciar en la figura 8 izquierda. Varios días después de la interrupción del tratamiento de indapamida, el ángulo ciliar aumentó aproximadamente 25 grados en comparación con la fase aguda (Figura 8 derecha).

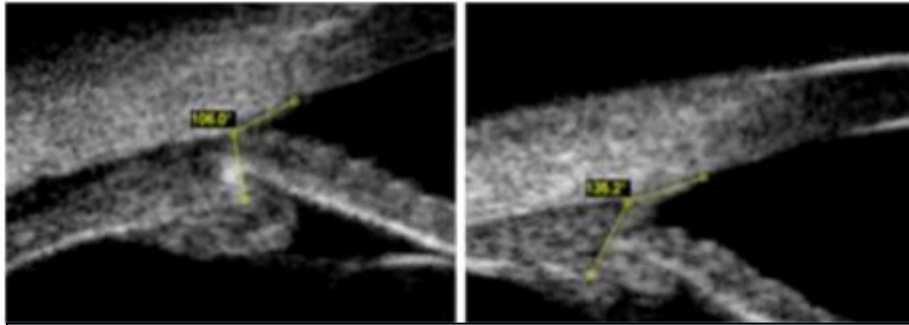


Figura 8. Comparación de ángulos del cuerpo ciliar corneal durante la fase aguda (lado izquierdo) y tras la retirada del tratamiento (lado derecho) (Végh et al., 2013).

Además, se produjo una reducción del espesor del cuerpo ciliar tras la retirada del fármaco, como se puede observar en la figura 9. Todos los síntomas remitieron tras la retirada de la indapamida.

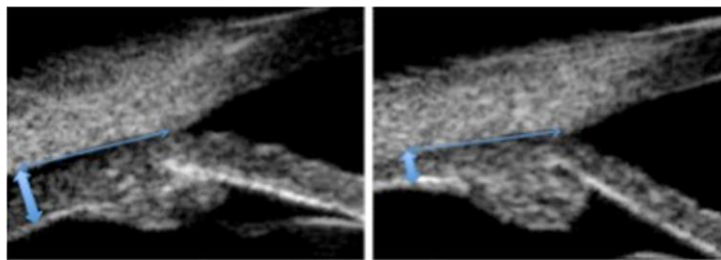


Figura 9. Cambio del espesor del cuerpo ciliar. (izquierda fase aguda, derecha tras la retirada del fármaco) (Végh et al., 2013).

CASO CLÍNICO 3 (Singer et al., 2015)

Paciente, mujer, de 38 años de edad presentó pérdida brusca de visión y cefalea bifrontal después de 7 días del inicio de la administración oral de clortalidona para el tratamiento de la hipertensión sistémica. No tenía antecedentes de error de refracción.

Tras el examen, presentó una agudeza visual sin corrección de 20/80 en ojo derecho, 20/400 ojo izquierdo. El error refractivo fue corregido mediante -4.50 dioptrías en ambos ojos. La presión intraocular fue de 35 mmHg en OD, 37 mmHg en ojo izquierdo. Las reacciones pupilares fueron lentas pero apreciables. Tras el examen con lámpara de hendidura se observó cámaras anteriores poco profundas. Se realizó un ultrasonograma con el que se detectó la presencia de efusiones coroideas periféricas

(Figura 10a). Tras la realización de una biomicroscopia ultrasónica, se sospechó de un edema del cuerpo ciliar (Figura 10b,10c), desplazamiento anterior cristalino-iris, efusión

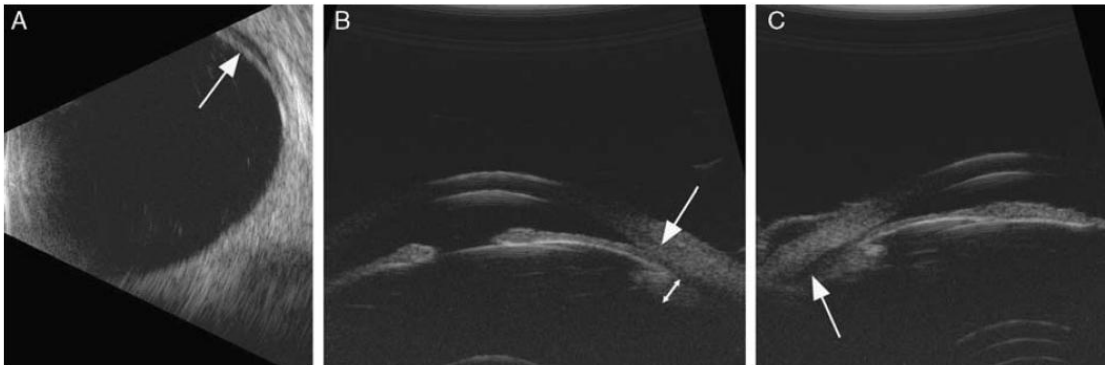


Figura 10. A, Ultrasonografía B-scan longitudinal que muestra un desprendimiento coroideo periférico poco profundo (flecha). B, Biomicroscopia de ultrasonido (UBM) del segmento anterior mostrando cierre de ángulo de aposición (flecha) debido al desplazamiento anterior del complejo lente-iris diafragma. Posible espesamiento del cuerpo ciliar debido al presunto edema (flecha de doble punta). C, UBM muestra la presencia de un derrame cilio-corooidal (flecha) (Singer et al., 2015).

ciliocoroidea..Tres días tras la retirada del fármaco desaparecieron los síntomas. A los 8 meses se le realizó una biomicroscopía ultrasónica que obtuvo una resolución completa de las efusiones ciliocoroideas (Figura 11).

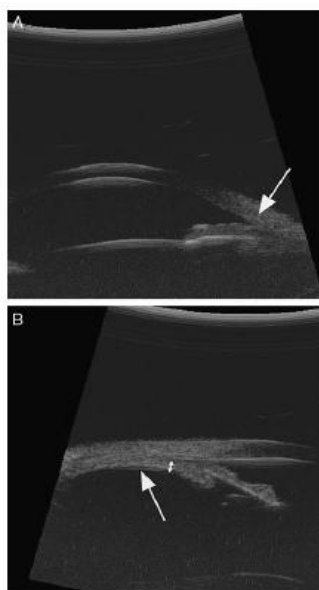


Figura 11. biomicroscopía ultrasónica durante el examen de seguimiento 8 meses después de la reacción. A, La cámara anterior se ha profundizado y el ángulo abierto (flecha) después del retorno del diafragma del objetivo a posición posterior. B, Resolución completa de la supraciliar se observa un derrame uveal (flecha) y el espesamiento del cuerpo ciliar ha mejorado (flecha de doble punta) (Singer et al., 2015).

CASO CLÍNICO 4 (Kwon et al., 2012)

Paciente, varón de 51 años, desarrollo miopía y glaucoma secundario de ángulo cerrado con desprendimiento coroidal después de la administración oral de metazolamida. En la historia clínica del paciente se puede destacar diabetes mellitus tipo 2 y facoemulsión del cristalino del ojo derecho. Tras diez días de tratamiento con metazolamida presentó una pérdida súbita de la visión. Presentaba una agudeza visual de 20/100 en ojo derecho y 20/40 en ojo izquierdo, el examen refractivo realizado fue de -0,5 D en ojo derecho y -6,00 D en ojo izquierdo. La presión intraocular se encontraba elevada en ambos ojos 26 mmHg en ojo derecho y 41 mmHg en ojo izquierdo. La UBM mostró un derrame anular cilio-coroidal y espesamiento difuso del cuerpo ciliar.

El mecanismo del cambio miópico y el cierre bilateral del ángulo, fueron hallados con la UBM. La importancia de este caso reside en ojo derecho del paciente era pseudofácico y el ojo izquierdo no, cada ojo ha tenido un diferente movimiento del conjunto lente-diafragma, como podemos apreciar en la figura 12.

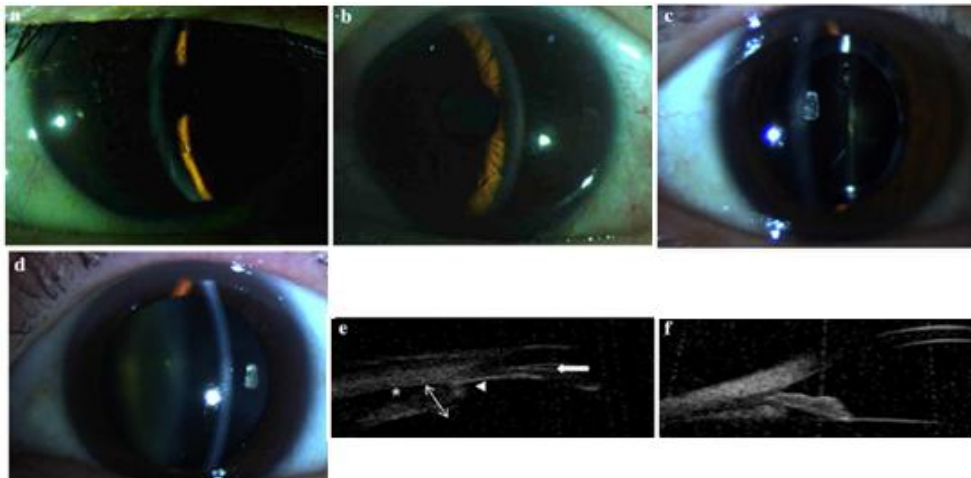


Figura 12. A, B. Fotografía del segmento anterior en el primer examen, reveló la disminución de la cámara anterior(a ojo derecho, b izquierdo ojo). C, D En el día 8, las fotografías de segmento anterior mostraron córnea clara y profundidad normal de cámara anterior en ambos ojos (c ojo derecho, d ojo izquierdo). E, imagen de la biomicroscópica ultrasónica mostró derrame anular ciliocoroidal, espesamiento difuso del cuerpo ciliar (flecha delgada), rotación de los procesos ciliares (Punta de flecha). F, Dos meses después de la finalización del tratamiento, la imagen de la ecografía biomicroscópica muestra el derrame ciliocoroidal, la desaparición del engrosamiento del cuerpo ciliar y la normalización de la profundidad de la cámara anterior (Kwon et al., 2012).

CASO CLÍNICO 5 (Roh et al., 2011)

Mujer, 45 años de edad, presentó deterioro visual agudo tras el tratamiento iniciado tres semanas anteriores a la aparición de los síntomas con floxetina, hidróxido de magnesio y hidroclorotiazida para reducción de peso. Presentó una PIO elevada en ambos ojos, 37 mmHg en OD y 41 mmHg en OI. La agudeza visual que presentó fue de 20/150 en OD y 20/200 en OI, el error refractivo obtenido fue de -3,00 en OD y -3,50 en OI. El grado de miopía no varía tras una refracción bajo condiciones de ciclopejia.

Un examen del segmento anterior reveló quemosis e inyección en la conjuntiva, cámaras anteriores poco profundas y ángulos estrechos en ambos ojos (Figura 13A y 13B). Se realizó un examen fundoscópico y se observó derrames coroidales bilaterales en la periferia (Figura 13D) y la radiación de pliegues retinales en la mácula (Figura 13C).

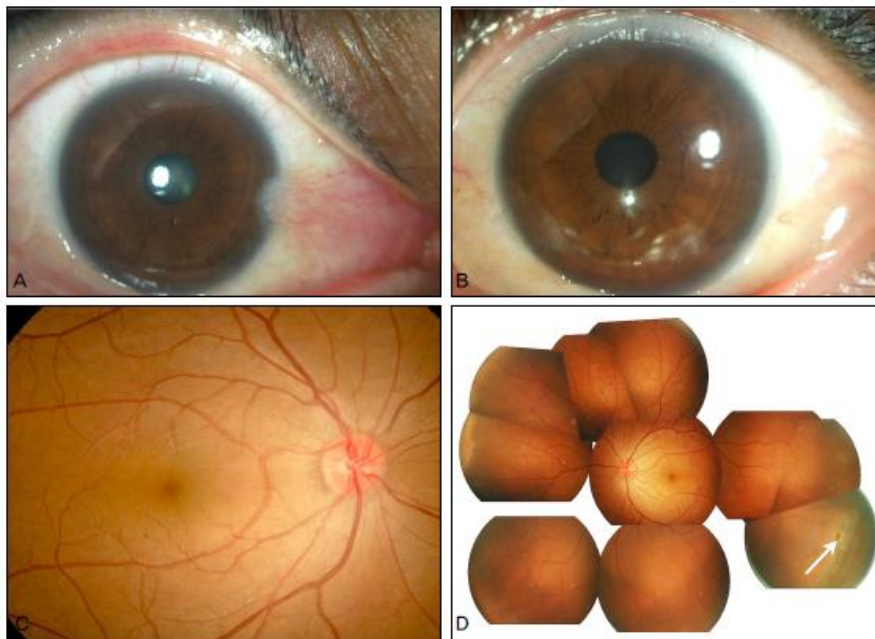


Figura 13: Características oculares en la presentación inicial. Las fotografías del segmento anterior de los ojos derecho (A) e izquierdo (B) que muestran quemosis e inyección conjuntival. (C) Una fotografía del fondo del ojo derecho que muestra los pliegues radiales de la retina delgados alrededor de la mácula. (D) Una fotografía de la retina periférica del ojo izquierdo mostrando ora serrata y un agujero atrófico de retina (flecha blanca). La visibilidad de la ora serrata indica derrame coroideo (Roh et al., 2011).

Tras la retirada de los fármacos, 10 días después, la agudeza visual se encontraba acorde al estado refractivo previo 20/25 en ojo derecho y 20/33. Además se produjo la recesión de los síntomas como se puede observar en la figura 14.

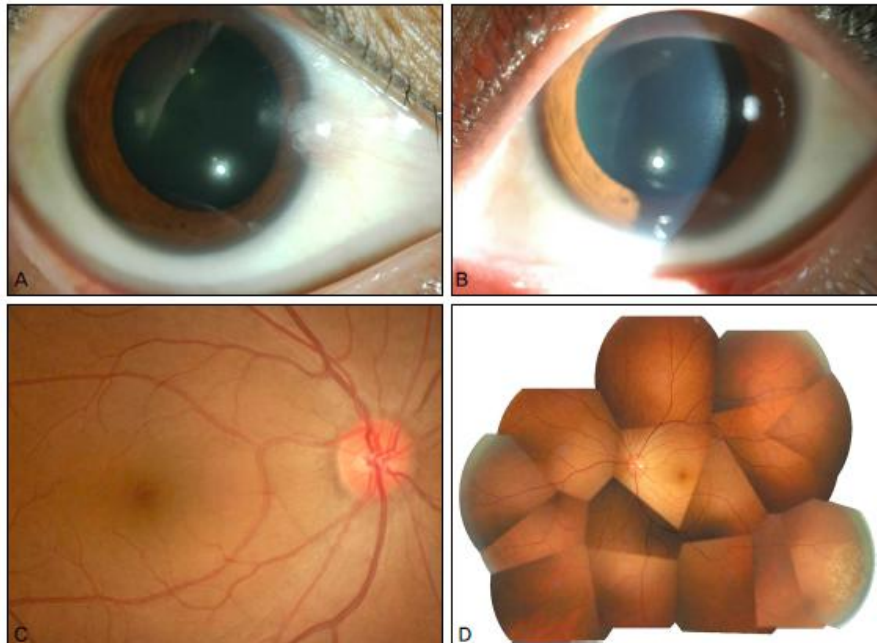


Figura 14. Características oculares después del cese del tratamiento hidroclorotiazida. Las fotografías de segmento anterior de los ojos derecho (A) e izquierdo (B) no revelaron quemosis conjuntival. (C) Una fotografía de fondo del ojo derecho que muestra un aspecto macular normal. (D) Ya no es visible en esta fotografía la ora serrata de la retina periférica del ojo izquierdo (Roh et al., 2011).

CASO CLÍNICO 6 (Roh et al., 2011)

Paciente, mujer, de 40 años de edad, presenta un deterioro agudo de la agudeza visual en ambos ojos, tras 9 horas después del comienzo del tratamiento con ginexina, espirolactona y hidroclorotiazida, para cambios edematosos de las extremidades inferiores.

Su agudeza visual sin corrección era de 20/250 en OD y 20/300 en OI, con un error refractivo de -4,50 en OD y -5.25 en OI. El grado de miopía se mantuvo estable tras la refracción con ciclopéjicos. El examen del segmento anterior mostró quemosis conjuntival, cámaras anteriores poco profundas y ángulos estrechos en ambos ojos.

Nueve días después de la interrupción de los fármacos, su agudeza visual fue de 20/25 en OD y 20/30 en OI, la miopía se había reducido al estado previo, la quemosis

conjuntival había desaparecido y las cámaras anteriores presentaban una profundidad normal en ambos ojos.

En la tabla 3 podemos apreciar el resumen las principales características de los casos expuestos.

Tabla 3. Resumen de los casos clínicos presentados.

Caso	Edad, sexo	Fármaco	Días de tratamiento	Miopía OD/OI	OCT	UBM
Caso 1	30,V	Clortalidona	7 días	-5.0/-5.0	Espesamiento macular, estrías retinianas	Derrame coroideo
Caso 2	39,M	Indapamida	-	-6.00/ -6.00	-	-
Caso 3	38,M	Clortalidona	7 días	-4.5/-4.5	-	Cierre del ángulo, derrame ciliocoroidal
Caso 4	58,V	Metazolamida	-	-0.5/-6.0	-	Espesamiento del cuerpo ciliar, rotación de procesos ciliares, derrame anular ciliocoroidal
Caso 5	45, M	Hidroclorotiazida	-	-3.0/-3.5	Plieges radiales	-
Caso 6	40,M	Espironolactona Hidroclorotiazida	9 horas	-4.5/ -5.25	-	-

6. DISCUSIÓN

En el primer caso, se presenta un caso de miopía aguda inducida por el consumo oral de clortalidona para la hipertensión sistémica. La clortalidona es un diurético monosulfonilo. El grupo de investigación de Mahesh explica la miopía inducida por una combinación de espasmo ciliar y derrame coroideo periférico, documentado por ecografía con barrido B, además de estrías retinianas, rotación del cuerpo ciliar y edema que resultan en el movimiento anterior de la lente al iris (Mahesh et al., 2007).

En el segundo caso, el grupo de investigación exponen los tres posibles contribuyentes potenciales para que se produzca la miopía transitoria en respuesta a indapamida son el desequilibrio osmótico de la lente que conducen al engrosamiento y cambio su índice de refracción, edema ciliar y, por último, el espasmo músculos ciliares. Dan como resultado el desplazamiento de la lente hacia el iris con disminución de la profundidad de la cámara anterior y estrechamiento del ángulo irido-corneal, ocasionalmente con glaucoma de ángulo cerrado (Végh et al., 2013).

En el tercer caso, el grupo de investigación expone que el mecanismo exacto por el cual los diuréticos provocan miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado es desconocido. Las pruebas diagnósticas, incluyendo ultrasonografía B-scan, UBM y la tomografía de coherencia, deben ser consideradas para derrame uveal, edema del cuerpo ciliar y movimiento anterior del diafragma lente-diafragma (Singer et al., 2015).

La importancia del caso cuarto reside en ojo derecho del paciente era pseudofáquico y el ojo izquierdo no, cada ojo ha tenido un diferente movimiento del complejo lente-diafragma, lo que conlleva a pensar la importancia del cristalino en el proceso de miopización (Kwon et al., 2012).

En el sexto caso se muestran fotografías de efusión coroidea, irradiando los pliegues retinianos y la quemosis conjuntival. Se ha sugerido el mecanismo del desplazamiento miópico agudo, derrame cilio-corooidal y una rotación anterior del cuerpo ciliar. El cambio miópico ocurre debido a la migración anterior del diafragma iris. La configuración resultante tiene un cierre anterior del ángulo en ambos ojos, lo que precipita una crisis glaucomatosa. La fisiopatología del derrame cilio-corooidal se considera una reacción idiosincrásica (Roh et al., 2011).

Con respecto al sistema ocular, la miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado son dos de los muchos efectos adversos de reacción idiosincrásica de algunos diuréticos, y el efecto subyacente que lo produce es un derrame supracoroidal (Senthil et al., 2010). Este produce un edema del cuerpo ciliar que causa una relajación de las fibras zonulares, un engrosamiento del cristalino y un desplazamiento anterior del complejo iris-cristalino (Figura 15). El iris se inclina hacia delante y físicamente bloquea el drenaje del humor acuoso. Esto causa glaucoma de ángulo agudo secundario y miopía. El derrame supracoroidal es causado por algunos diuréticos, siendo una respuesta idiosincrásica del tejido uveal, de tipo dosis independiente (Mahesh et al., 2007) (Senthil et al., 2010).

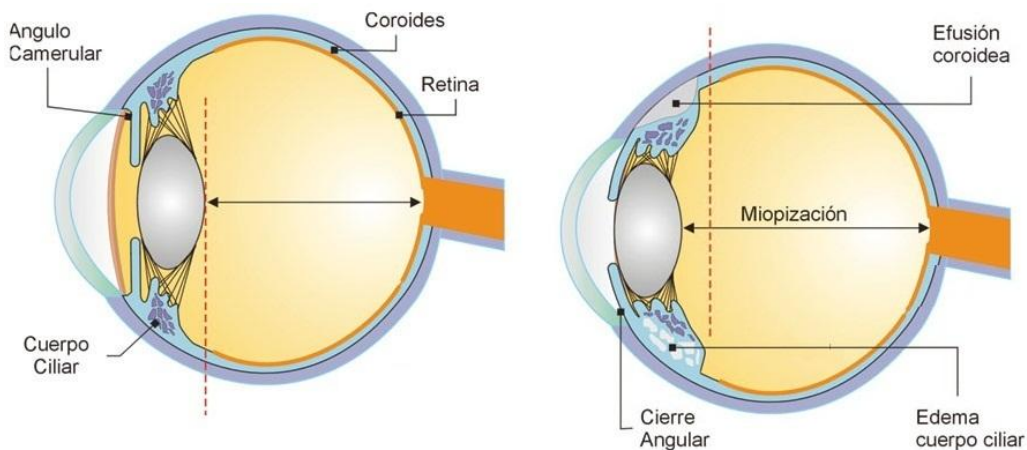
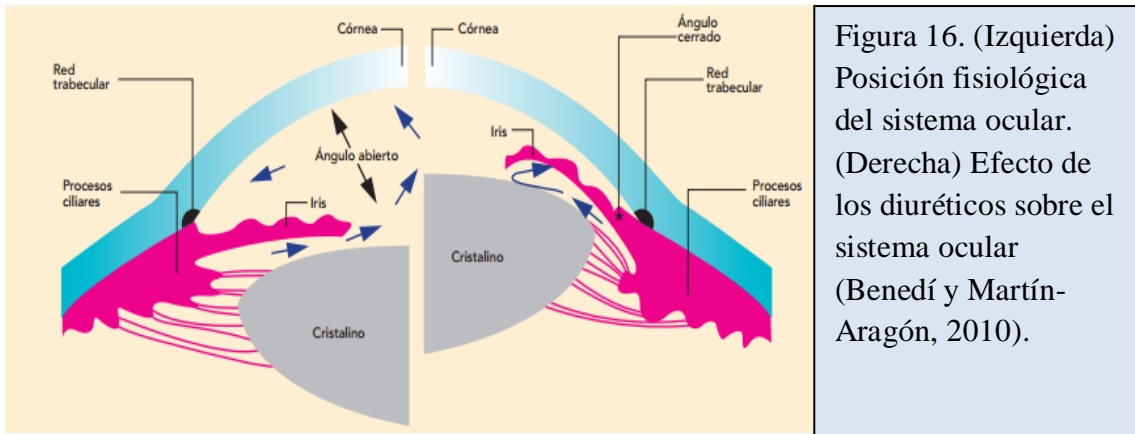


Figura 15. Estructura anatómica del ojo humano y proceso de miopización (Medin et al., 2011).

Hay una resolución rápida del proceso después de la interrupción temprana del medicamento, aunque algunos pacientes necesiten tratamientos para recudir la PIO. El derrame ciliar observado en la biomicroscopía ultrasónica anterior confirma este diagnóstico descartando otras causas, tal como el espasmo de acomodación o un glaucoma primario de ángulo cerrado.

Podemos apreciar en la figura 16 la comparación la posición fisiológica y la posición después del tratamiento con algunos diuréticos de iris, cristalino, cuerpo ciliar, ángulo, así como la circulación del humor acuoso en el sistema ocular.



Es sabido que la relajación de los ligamentos de Zinn provoca un engrosamiento del cristalino, que a su vez, produce un aumento de la potencia refractiva del globo ocular, en consecuencia un proceso de miopización. Además, un desplazamiento anterior del cristalino provoca una disminución de la profundidad de la cámara anterior. Se ha descrito que por cada milímetro de disminución de la cámara anterior se provoca un aumento de 1.4 dioptrías de potencia del sistema ocular y como consecuencia miopización del sistema ocular. Estos dos mecanismos inducidos por la administración de diuréticos, en conjunto provocan una miopización del sistema ocular.

Otros fármacos que recogen en su ficha técnica alteraciones visuales similares a diuréticos son topiramato, zonisamida, sulfasalazina (Blain et al., 2000; Lin et al., 2014; Medagama et al., 2014; Santodomingo-Rubido et al., 2003; Sears et al., 2015; Weiler, 2015). Todos estos fármacos de distinto uso terapéutico tienen en común la presencia del grupo sulfamida en su estructura (Figura 17). Por consiguiente, se podría concluir que en algunos pacientes (la frecuencia de reacción es rara), las sulfonamidas orales causan miopía transitoria como resultado del desplazamiento hacia delante del complejo lente-iris debido al edema y rotación del cuerpo ciliar (Mahesh et al., 2007).

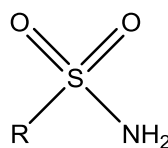


Figura 17. Estructura sulfonamida

Todos los diuréticos que causan alteraciones visuales poseen estructuralmente el grupo sulfonamida, como podemos apreciar en la tabla 4. No obstante no todos los diuréticos de estructura sulfamida recogen en sus fichas técnicas alteraciones visuales, fruto de la no aparición durante la etapa de los ensayos clínicos del fármaco o la no notificación posterior tras la comercialización.

Tabla 4. Verificación de la presencia de grupo sulfamídico en la estructura de los principios activos de las distintas subfamilias de diuréticos, comparados con su reacción adversa ocular.

Familia/Subfamilia	Principio Activo	Reacción adversa ocular	Estructura sulfamídica
Diuréticos del asa			
Sulfamoilbenzoato	Furosemida	Visión borrosa, alteraciones de la visión cuando hay síntomas de hipovolemia, que en casos graves puede llevar a la deshidratación.	SI
	piretanida	NO	SI
Sulfonilurea	torasemida	NO	SI
Tiazídicos			
	Bendroflumetiazida	Sequedad de ojos, trastornos visuales	SI
	Hidroclorotiazida	Trastorno visual (incluyendo diplopía, visión borrosa), disminución del lagrimeo, empeoramiento de la miopía, xantopsia.	SI

	Clortalidona	Alteraciones de la visión	SI
	Indapamida	Miopía, Visión borrosa, alteraciones de la visión	SI
Ahorradores de Potasio			
Inhibidores de la aldosterona	Espironolactona	NO	NO
	Eplerenona	NO	NO
Inhibidores de los canales de Na ⁺	Triamtereno	NO	NO
	Amilorida	NO	NO
Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica			
	Acetazolamida	Visión borrosa	SI
	Dorzolamida	Miopía transitoria (que se resuelve al suspender la terapia)	SI
	Bronzolamida	NO	SI
Osmóticos			
	Manitol	NO	NO
	Isosorbida	NO	NO
	Urea	NO	NO

En cuanto al mecanismo de acción de esta reacción, dado que es una reacción poco frecuente y no relacionada con la dosis, planteamos dos hipótesis que la expliquen. En primer lugar una reacción alérgica a las sulfamidas que provoque edema y los demás efectos oculares, y en segundo lugar que se produzca una variabilidad genética sobre las enzimas implicadas en el metabolismo de la sulfamida o sobre la diana farmacológica sobre la que actúen los fármacos con estructura sulfonamida.

No obstante, descartamos la primera hipótesis debido a que el grupo de investigación de Guedes y colaboradores obtuvo los mismo resultados de alteraciones visuales en comparación con un grupo de sulfa-alérgicos con el grupo control (no sulfa-alérgicos) (Guedes et al., 2013). Nos declinamos por la segunda hipótesis.

En este sentido, y después de revisar los mecanismos de acción de los fármacos con estructura sulfonamida y su relación con la visión, queremos destacar la importancia del transporte de potasio. Los grupos sulfonamidas pueden actuar directamente sobre los canales de potasio produciendo una despolarización en la célula (Frederico et al., 2016) o bien regular las corrientes de potasio como consecuencia de la regulación del tráfico de iones.

El mecanismo por el cual se produce el edema cilio-coroideo no se encuentra esclarecido. No obstante, el grupo de investigación de Crewther y colaboradores realizó un microanálisis elemental de rayos X en retinas de polluelos miopes de forma provocada, mostrando un aumento en la abundancia atómica de potasio, localizado en las proximidades del espacio subretiniano la alta abundancia potasio subretinal se redujo rápidamente a niveles por debajo de lo normal hasta la recuperación de refracción 5 días más tarde, mientras que Na y Cl abundancias tardó varios días en volver a los niveles normales. Tal aumento de la abundancia de potasio en el espacio subretiniano (ESR) conduce a la reducción de volumen ERS y reduce el movimiento de fluido a través del epitelio pigmentario retiniano en preparaciones *in vitro*. Esto implica que más del fluido que se sintetizó en la retina como resultado de la glucólisis, debe permanecer en el espacio extracelular de retina interna o ser transferido al humor vítreo a través de las células de Müller. Esta conclusión está apoyada por el hecho de un aumento sustancial en el espesor de la coroides y de la aparición de edema empezando a moverse a través de la retina del vítreo hacia la coroides (Crewther et al., 2008).

Este estudio probó la hipótesis de que el poder refractivo ocular pueden ser controlada por la manipulación de los movimientos de fluidos transretinales impulsados por iones de potasio y cloro a la coroides. Los resultados indican que tanto los canales K como el cotransportador Na-K-2Cl juegan un papel en la compensación refractiva. Los lugares de acción probables más relevantes para el control refractivo incluyen la membrana apical del epitelio pigmentario retiniano y la sinapsis bipolar fotorreceptor / ON (Crewther et al., 2008).

Por tanto, proponemos como hipótesis que los diuréticos (al igual que otros fármacos con estructura sulfonamida), en algunos pacientes que pudieran presentar algún polimorfismo en alguno de los transportadores de K mencionados anteriormente, son capaces de producir miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado. La validación

de esta hipótesis requiere una investigación profunda, que debido a la poca frecuencia de la reacción, puede resultar compleja.

7. CONCLUSIONES

En el presente Trabajo Fin de Grado, de carácter bibliográfico, se ha realizado una revisión sobre las alteraciones de la visión producidas por los diuréticos, obteniéndose las siguientes conclusiones, expuestas de manera esquemática:

- 1) Los diuréticos estimulan la excreción renal de agua y electrolitos provocando un balance negativo de agua modificando el transporte de otros iones y alterando otras funciones mediante diferentes mecanismos de acción: inhibición de la reabsorción de sodio, diuréticos osmóticos e inhibición de la anhidrasa carbónica.
- 2) Solo los diuréticos orales de estructura sulfonamídica producen reacciones adversas oculares reflejadas tanto en la publicación de casos clínicos como en la ficha técnica del medicamento, destacando por su singularidad la aparición de miopía.
- 3) Junto a la reducción de la agudeza visual, los diferentes casos publicados recogen glaucoma de ángulo cerrado, aumento de la PIO, estrías retinianas y derrame cilio-corooidal.
- 4) La miopización producida por los diuréticos se lleva a cabo mediante la disminución de la profundidad de la cámara anterior como consecuencia de un derrame supracoroideo, edema de los procesos ciliares con relajación con la zónula de Zinn y un engrosamiento y desplazamiento anterior del cristalino.
- 5) Entre las hipótesis propuestas para explicar el mecanismo por el cual se produce las alteraciones visuales, nos inclinamos a favor de la que propone que la variabilidad genética afectara a una mayor acción de los fármacos con grupos sulfamida sobre el transporte de potasio y como consecuencia de la acumulación de potasio en el espacio subretiniano podría originarse el edema cilio-coroideo .
- 6) El posible uso de los diuréticos para el tratamiento de errores refractivos hipermetrópicos queda descartado ya que el efecto no es dosis dependiente y conlleva riesgo de un cierre del ángulo y edema del cuerpo ciliar.

- 7) A aquellos pacientes que tomen diuréticos y presenten alteraciones visuales, además de la exploración oftalmológica habitual, se propone como pruebas diferenciales la realización de una medición de la cámara anterior y del grosor cristalino.

- 8) La comunicación de la miopización por diuréticos a través del sistema de Farmacovigilancia, incluyendo las alteraciones encontradas en el paciente, es recomendable para lograr confirmar el mecanismo responsable de dicha alteración.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Benedí J, Martín-Aragón S. Glaucoma tratamiento farmacológico. *Amb Farmarmacot.* 2010; 39(5): 71-6.
- Blain P, Paques M, Massin P, Erginay A, Santiagi PY, Gaudric A. Acute transient myopia induced by indapamide. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(4): 538–40.
- Crewther SG, Murphy MJ, Crewther DP. Potassium channel and NKCC cotransporter involvement in ocular refractive control mechanisms. *PLoS One.* 2008; 3(7): 2839.
- Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* 6ª Edición. Barcelona. Elsevier Masson. 2014.
- Frederico MJ, Castro AJ, Menegaz D, De Bernardis Murat C, Mendes CP, Mascarello A et al. Mechanism of Action of Novel Glibenclamide Derivatives on Potassium and Calcium Channels for Insulin Secretion. *Curr Drug Targets.* 2016; 18(6): 641-50.
- Guedes GB, Karan A, Mayer HR, Shields MB. Evaluation of adverse events in self-reported sulfa-allergic patients using topical carbonic anhydrase inhibitors. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(5): 456-61.
- Kwon SJ, Park DH, Shin JP. Bilateral transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment induced by methazolamide. *Jpn J Ophthalmol.* 2012; 56(5): 515–7.
- Lin C-C, Tseng PC, Chen C-C, Woung LC, Liou SW. Topiramate induced bilateral secondary angle closure and myopia shift. *Taiwan. Ophthalmol.* 2014; 4(1): 45-8.
- Mahesh G, Giridhar A, Saikumar J, Sachin Fegde. Drug-induced acute myopia following chlorthalidone treatment. *Indian J Ophthalmol.* 2007; 55(5): 386–8.
- Medagama A, Senaratne T, Bandara JM RP, Abeysekera RA, Imbulpitaya IVB. Topiramate-induced acute onset myopia: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7(1): 667.

- Medin Catoira J, Medin Medin JH, Lopez Berruezo J. Topiramato: efectos secundarios a nivel ocular. Revisión a propósito de un caso. *Sanid mil.* 2011; 67(2): 100-4.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2015. [en línea]. [Consultado Abril 2017]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/Inf_Anual_SNS_2015.1.pdf
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. 8ª Edición. Barcelona. Elsevier. 2016.
- Roh YR, Woo SJ, Park KH. Acute-Onset Bilateral Myopia and Ciliochoroidal Effusion Induced by Hydrochlorothiazide. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25(3): 214-7.
- Santodomingo-Rubido J, Gilmartin B, Wolffsohn JS. Drug-induced bilateral transient myopia with the sulphonamide sulphasalazine. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2003; 23(6): 567-70.
- Sears N, Modi YS, Engel R., Rishi P. Topiramate-induced myopic shift with associated retinal striae. *Can J Ophthalmol.* 2015; 3(50): 46-50.
- Senthil S, Garudadri C, Rao HB, Maheshwari R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: a case series. *Indian J Ophthalmol.* 2010; 58(3): 248–52.
- Singer JR, Zachary P, DO, Westhouse SJ, Siebert KJ. Uveal Effusion as a Mechanism of Bilateral Angle-Closure Glaucoma Induced by Chlorthalidone. 2015; 24(1): 84-6.
- Végh M, Hári-Kovács A, Réz K, Tapasztó B, Szabó A, Facskó A. Indapamide-induced transient myopia with supraciliary effusion: case report. *BMC Ophtalmol.* 2013;13(2): 58-62.
- Weiler DL. Zonisamide-Induced Angle Closure and Myopic Shift. *Optom Vis Sci.* 2015; 92(2): 46-51.