ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia

Comunicación corta

Toxicidad corneal por amantadina

E.M. Avendaño-Cantos*, J. Celis-Sánchez, D. Mesa-Varona, J. Gálvez-Martínez,
E. López-Arroquia y F. González del Valle

Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de agosto de 2011

Aceptado el 27 de septiembre de 2011

On-line el 24 de mayo de 2012

Palabras clave:

Hidrocloruro de amantadina

Edema corneal

Densidad endotelial

Keywords:

Amantadine hydrochloride

Corneal oedema

Endothelial density

R E S U M E N

Caso clínico: Mujer de 64 años en tratamiento con amantadina durante 2 años por enfermedad de Parkinson, que presentó edema corneal bilateral de inicio brusco. Inicialmente se trató como una endotelitis herpética sin mejoría, al desconocer la medicación empleada por la enferma. Finalmente el edema se resolvió tras la suspensión del fármaco.

Discusión: El hidrocloruro de amantadina puede producir disfunción endotelial. El edema corneal puede ser reversible tras su suspensión, pero la densidad endotelial permanece baja. Sería necesario realizar un control oftalmológico previo al inicio del tratamiento para valorar el riesgo/beneficio del mismo, sobre todo en los pacientes que presenten baja densidad endotelial o un endotelio alterado.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Corneal toxicity due to amantadine

A B S T R A C T

Case report: A 64 year-old female with Parkinson disease treated with amantadine for two years who suddenly suffered bilateral corneal oedema. It was initially treated as herpetic endotheliitis without improvement as we lacked information on her chronic treatment. The corneal oedema finally resolved after withdrawing the drug.

Discussion: Amantadine hydrochloride may produce endothelial dysfunction. Once the amantadine treatment is stopped, the corneal oedema may be reversible but endothelial density remains low. An ophthalmologist examination should be performed before the initiation of amantadine treatment in order to establish a risk: benefit ratio, especially in those patients with low endothelial density or any endothelial anomaly.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cataeva@hotmail.com (E.M. Avendaño-Cantos).

0365-6691/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ofthal.2011.09.007

Introducción

El hidrocloruro de amantadina es un antiviral empleado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se han publicado algunos casos de alteraciones corneales secundarias a su uso.

Se presenta el caso de una mujer de 64 años en tratamiento con amantadina durante dos años por enfermedad de Parkinson, que presentó edema corneal bilateral de inicio brusco.

Caso clínico

Mujer de 64 años que acude a urgencias por presentar dolor y disminución de agudeza visual (AV) en su ojo izquierdo (OI) de 24 h de evolución. Como antecedentes oftalmológicos refería cirugía de catarata en OI hacía 6 meses y como antecedentes generales una enfermedad de Parkinson en tratamiento farmacológico que no recordaba.

Presentaba una AV corregida (cc) de cuenta dedos a dos metros en ojo derecho (OD) y cuenta dedos a un metro en OI. En la lámpara de hendidura apreciamos edema corneal bilateral, epitelial con microbullas y estromal con pliegues en Descemet. En el OD tenía una catarata nuclear madura. En el OI varios infiltrados subepiteliales pequeños, blanquecinos, redondeados, con tinción positiva a la fluoresceína (fig. 1). La presión intraocular y el fondo de ojo eran normales.

Inicialmente se diagnosticó de queratopatía bullosa bilateral con infiltrados de aspecto infeccioso en OI. Se instauró tratamiento con colirios reforzados de vancomicina (50 mg/ml) y ceftazidima (50 mg/ml) cada 2 h en OI, y colirio de cloruro sódico hipertónico (Antiedema®) cada 6 h en ambos ojos (AO).

A las 48 h de tratamiento no había cambios clínicos ni visuales significativos. Tras realizar una anamnesis detallada descubrimos el uso de la amantadina como antiparkinsoniano (Amantadine Level®), 100 mg cada 8 h desde hacía 2 años, así como antecedentes de herpes labial de repetición. Se estableció un diagnóstico de sospecha de posible endotelitis herpética o toxicidad medicamentosa secundaria a la amantadina. Se tomó una muestra de humor acuoso para estudio con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de herpes virus, se añadió aciclovir oral 400 mg cada 3 h, colirio de prednisolona cada 8 h en AO y de tobramicina cada 6 h en OI. Se realizó interconsulta con el servicio de neurología para retirar la amantadina, que se suspendió un día después.

Cuatro días más tarde la AV cc fue de 0,1 en OD y 0,16 en OI, con ligera mejoría del edema corneal bilateral y desaparición de infiltrados en OI, persistiendo bullas epiteliales centrales (fig. 2). El estudio de PCR fue negativo, por lo que se suspendió el aciclovir oral y también los colirios reforzados.

A los 10 días la AV era de 0,2 en OD y de 0,16 en OI. El edema había mejorado significativamente, persistiendo pliegues en Descemet y una macrobulla central en OI. La paquimetría era de 677 μ en OD y 756 μ en OI. El tratamiento se redujo a colirio de prednisolona cada 24 h y de Antiedema® cada 8 h en AO.

A los 40 días la AV cc en OD era de 0,3 (estenopeico 0,6) y de 0,2 en OI, con resolución completa del edema corneal y

Figura 1 – Edema corneal bilateral con pliegues en Descemet. En el ojo izquierdo (imagen central) se aprecian infiltrados subepiteliales blanquecinos. En la imagen inferior se aprecia la tinción positiva con fluoresceína de los infiltrados.

presencia de un leucoma paracentral en OI (fig. 3). La paquimetría fue de 491 y 507 μ , respectivamente. La microscopia endotelial mostró una densidad endotelial de 798 células/mm² en OD y 853 células/mm² en OI, sin presencia de guttas.

Figura 2 – Mejoría del edema corneal a los cuatro días de la suspensión de la amantadina. La primera imagen corresponde al ojo derecho. En la segunda imagen se observan bullas epiteliales centrales en el ojo izquierdo con el haz de luz. En la última imagen se aprecian con más detalle estas bullas tras la tinción con fluoresceína.

Discusión

El hidrocloreuro de amantadina es un antiviral empleado en la profilaxis y el tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas producidas por el virus influenza A, en el trastorno por

Figura 3 – Resolución completa del edema corneal bilateral. En la última imagen se aprecia con detalle el leucoma corneal residual del ojo izquierdo.

déficit de atención con hiperactividad y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de otras alteraciones discinéticas. También se ha empleado para la fatiga asociada a la esclerosis múltiple^{1,2}. Se han publicado varios casos de toxicidad corneal por su uso, tanto de forma precoz como tras varios años de consumo³, en pacientes adultos y en edad pediátrica⁴. Entre las lesiones que puede producir se

han descrito queratitis punctata, opacificación subepitelial y edema epitelial o estromal.

El mecanismo por el que se producen estas alteraciones es desconocido^{3,4}. Se ha sugerido que al ser secretado el fármaco en la lágrima puede crear depósitos corneales superficiales asociados a edema epitelial y queratitis punctata⁵. Además, su presencia en el humor acuoso sería tóxica para las células endoteliales, con el consiguiente edema estromal. En la mayoría de los casos estas alteraciones son reversibles en días o semanas tras suspender el fármaco, reapareciendo si se reanuda su ingesta. Sin embargo, en algunos casos el edema corneal es irreversible².

Un estudio reciente¹ sugiere que la toxicidad endotelial por amantadina podría estar causada no solo por hipersensibilidad individual, sino también por un efecto dependiente de la dosis, de forma que a mayor duración del tratamiento (mayor dosis acumulada), mayor sería el daño corneal. Este daño se traduciría en una disminución de la densidad endotelial, mayor pleomorfismo y mayor polimegatismo.

En nuestro caso no disponíamos de un recuento endotelial previo, pero el realizado a los 40 días de la retirada del fármaco era marcadamente bajo, lo que nos hace suponer que la densidad endotelial previa debía ser bastante superior.

En cuanto al diagnóstico diferencial, en un primer momento se sospechó una queratopatía bullosa pseudofáquica, pero la paciente solo había sido intervenida del OI. Debido a la anamnesis inicialmente incompleta, que impidió conocer el tratamiento sistémico, se barajó también la posibilidad de una endotelitis herpética (entidad rara pero que puede ser bilateral). Finalmente el edema se resolvió tras la suspensión de la amantadina. Este ejemplo pone en evidencia la importancia de realizar una buena historia clínica.

A pesar de la reversibilidad del edema y del resto de alteraciones corneales, la densidad endotelial permanece baja¹. Por ello nos parece importante que neurólogos y oftalmólogos tengan presente la importancia del posible efecto adverso de esta medicación, y que se indique una exploración oftalmológica completa previa al inicio de este tratamiento para valorar el riesgo/beneficio del mismo, sobre todo en los pacientes que presenten baja densidad endotelial o un endotelio alterado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang KC, Jeong JH, Kim MK, Wee WR, Lee JH, Jeon BS. The effect of amantadine on corneal endothelium in subjects with Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2010;117:1214-9.
2. Jeng BH, Galor A, Lee MS, Meisler DM, Hollyfield JG, Schoenfield L, et al. Amantadine-associated corneal edema: Potentially irreversible even after cessation of the medication. *Ophthalmology*. 2008;115:1540-4.
3. Chang KC, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Corneal endothelial dysfunction associated with amantadine toxicity. *Cornea*. 2008;27:1182-5.
4. Hughes B, Feiz V, Flynn SB, Brodsky MC. Reversible amantadine-induced corneal edema in an adolescent. *Cornea*. 2004;23:823-4.
5. Fraunfelder FT, Meyer SM. Amantadine and corneal deposits. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:96-7.