



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

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

María del Carmen Recuero Recuero

Sevilla, 7 de Julio de 2016

Departamento de Farmacología

Tutor: María Álvarez de Sotomayor

Tipología del proyecto: Bibliográfico

1. RESUMEN

El topiramato es un fármaco que comenzó a emplearse por sus propiedades anticonvulsivantes y que a lo largo de los años, ha sido utilizado también para una gama más amplia de indicaciones, incluyendo la profilaxis de migraña.

La existencia de múltiples casos recogidos en distintos artículos que relacionan el uso del topiramato con miopía transitoria y glaucoma agudo bilateral, nos induce a realizar esta revisión bibliográfica para discernir en la posibilidad de un nuevo uso terapéutico del topiramato, con la finalidad de corregir un error de refracción ocular. Para ello se ha realizado una recopilación bibliográfica de varios artículos encontrados en la literatura.

Los mecanismos de acción propuestos para explicar el efecto anticonvulsivante del topiramato se pueden resumir en las acciones inhibitoras sobre algunos tipos de canales de calcio activados por voltaje lo que aumenta la hiperpolarización provocada por los receptores GABA_A. Además, el topiramato inhibe eficazmente varias isoformas de la anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la conversión del CO₂ en bicarbonato.

En todos los artículos revisados, el topiramato inducía miopía aguda transitoria. No obstante, también se asocia a otros síntomas y signos que no se encuentran presentes en todos los casos, como quemosis, edema ciliar, aumento de la presión intraocular y cierre del ángulo bilateral.

Existen varias teorías para explicar dichos efectos secundarios del topiramato sobre el sistema ocular. Algunos autores se inclinan por un engrosamiento osmótico del cristalino. Otros por un edema del cuerpo ciliar, que provoca un adelanto del complejo iris-cristalino, produciendo una disminución de la cámara anterior. Y otros, piensan que se trata de una relación inmunológica a un complejo formado por la unión topiramato-proteína, y que también provoca, dicho adelanto del cristalino.

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

Palabras clave: topiramato, miopía, error refractivo, cristalino.

INDICE

1.Resumen	3
2.Introducción	5
3.Objetivos	6
4.Metodología	6
5.Resultados	
5.1 Mecanismo de acción	6
5.2 Biodisponibilidad	9
5.3 Indicaciones	10
5.4 Reacciones Adversas	10
6. Efectos oculares del topiramato	18
7. Casos clínicos	20
8. Discusión	31
9. Conclusiones	32
10.Bibliografía	34

2. INTRODUCCIÓN

El topiramato es un fármaco que comenzó a emplearse por sus propiedades anticonvulsivantes. Su espectro antiepiléptico es bastante amplio, siendo utilizado durante años para una gama extensa de indicaciones como dolor neuropático, tratamiento de las dependencias, trastorno bipolar y prevención de la migraña.

El topiramato es un monosacárido sulfamato sustituido. Las dosis utilizadas comúnmente están en el intervalo de 50-400mg por día. Se han descrito numerosos efectos secundarios oculares con el uso de topiramato, como el cierre del ángulo bilateral, la miopía aguda y estrías maculares (Solís y cols., 2001).

En 1996 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la epilepsia, más tarde en 2004 fue aprobado su uso para la migraña. En julio de 1999 fue aprobado su uso en niños, como tratamiento coadyuvante en pacientes de dos años de edad o más con crisis epilépticas de inicio parcial. Más tarde, se aprobó para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, generalizadas tónico clónicas, y como monoterapia inicial para el inicio parcial o generalizado de epilepsia primaria (Rapoport y cols., 2014).

El topiramato ha sido aprobado en la población adulta como terapia preventiva para el dolor de cabeza y migraña. No obstante, en 2011, la población pediátrica (0-16 años) representó el 7% del total de su uso con 2,1 millones de prescripciones y 315000 pacientes; el 81% de los pacientes pediátricos tenían entre 10-16 años (Elgin, 2011).

La existencia de múltiples casos recogidos en distintos artículos que relacionan el uso del topiramato con una miopía transitoria y glaucoma agudo bilateral, nos induce a realizar esta revisión bibliográfica para discernir en la posibilidad de uso terapéutico del topiramato para corregir un error de refracción ocular.

El glaucoma agudo de ángulo cerrado (ACG) por tratamiento con topiramato está bien documentado en adultos y el caso más extenso fue publicado en 2004 por Fraunfelder y cols. De estos, casi el 50% había estado utilizando 50 mg o menos de topiramato, el 85% de estos casos se produjo dentro de las dos primeras semanas, con una media global de 7 días. Al duplicar la dosis, hubo 5 casos que presentaron los síntomas a las pocas horas de la administración del fármaco (Fraunfelder y cols., 2004).

3. OBJETIVOS

El presente Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico se marca como objetivos:

- 1) La revisión de los mecanismos de acción del topiramato.
- 2) Establecer relación entre mecanismo de acción del topiramato con la miopía transitoria.
- 3) Razonar y reflexionar sobre la posibilidad del uso terapéutico de topiramato en errores refractivos oculares.

4. METODOLOGÍA

En la base de datos biomédica PubMed se han introducido las palabras de búsqueda “myopia and topiramate”, y hemos encontrado 54 artículos, de los cuales se han seleccionado 13, basándonos en la búsqueda de casos clínicos relacionados con la aparición de miopía transitoria derivada del tratamiento con topiramato. Asimismo, hemos continuado la búsqueda de casos clínicos con referencias citadas en la bibliografía de estos 13 artículos.

En los archivos de la sociedad española de oftalmología se han consultado las palabras “topiramato” y “miopía”.

Para la búsqueda de indicaciones y reacciones adversas se ha empleado la ficha técnica del topiramato, procedente de la Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Mecanismo de acción

Muchos antiepilépticos actúan por múltiples mecanismos y en ocasiones no se sabe cuál de ellos es el más relevante. Además unos efectos pueden repercutir sobre otros. (Flores y cols., 2014)

El topiramato es un fármaco que parece hacer un poco de todo, ya que inhibe los canales de sodio dependientes de voltaje prolongando la inactivación rápida. Bloquea

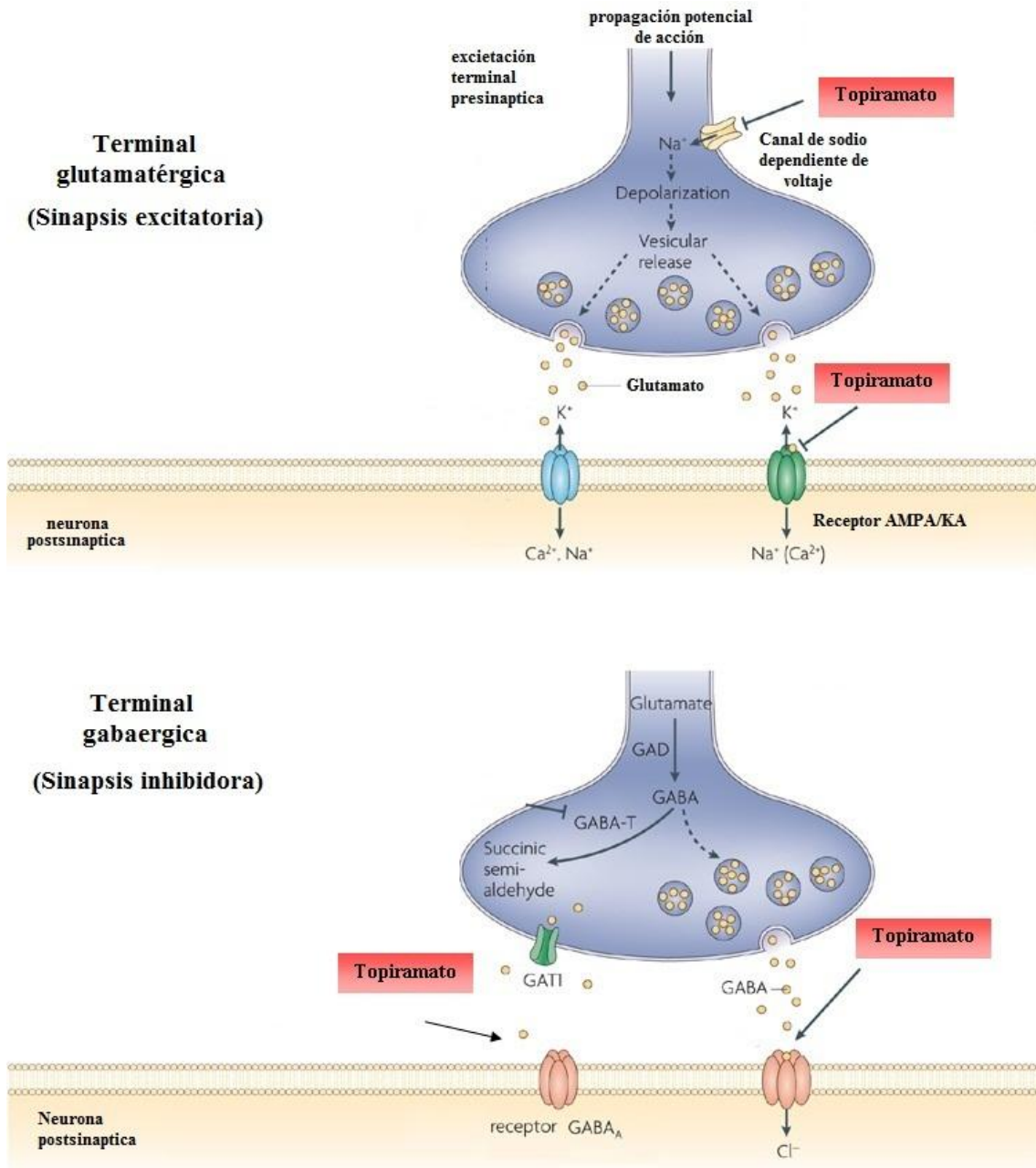
los receptores glutamatérgicos KA (y en menor proporción AMPA) y facilita la acción del GABA sobre el receptor GABA_A. También aumenta la concentración de GABA, activa canales de potasio, lo que se atribuye a un efecto inhibitorio de los canales de calcio L y es un débil inhibidor de la anhidrasa carbónica. (Flores y cols., 2014) (Rang y cols., 2016)

a) Inhibición de los canales de sodio. Es un mecanismo de acción importante del topiramato. Se fijan a concentraciones terapéuticas en el segmento 6 de los dominios III y IV del canal de sodio dependiente de voltaje, prolongando la inactivación rápida e impidiendo una nueva activación. Puesto que se fija a la forma inactiva, se requiere que haya activado previamente el canal y, cuantos más se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su lugar de acción y lo bloquee; por lo tanto se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando se encuentra hiperpolarizada. Esto permite que se afecten más los estímulos que prolongan la despolarización de la neurona que la transmisión normal. Este bloqueo se denomina dependiente de voltaje y es también dependiente del uso (ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia.

El bloqueo de los canales de sodio postsinápticos retrasa la activación del canal y por tanto la posibilidad de un nuevo potencial de acción, inhibiendo las descargas de alta frecuencia de cambios paroxísticos de despolarización (PDS) y la propagación de la descarga.

b) Inhibición de los canales de calcio. De los diversos canales de calcio, los canales N y P/Q presinápticos participan en la liberación de monoaminas, de ácido glutámico y de GABA. Los inhibidores de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reducen la entrada de calcio y la liberación de ácido glutámico. (Rang y cols., 2016)

c) Potenciación de la inhibición gabaérgica. El GABA activa el canal de cloro del receptor GABA_A dejando entrar el cloro e hiperpolarizando la membrana. Su efecto puede potenciarse aumentando la concentración de GABA o facilitando su acción sobre el receptor. Los fármacos que aumentan la concentración de GABA incrementan el tono GABA_A lo que produce efectos anticonvulsivantes en las crisis focales y tónico-clónicas generalizadas.



Nature Reviews | Drug Discovery

Figura 1. Mecanismo de acción a nivel del Sistema Nervioso Central. (Bialer y cols., 2010)

d) Inhibición de la excitación glutamatergica. Puede conseguirse reduciendo su liberación y antagonizando sus efectos sobre receptores AMPA/KA. La liberación de glutámico es reducida por antiepilépticos que inhiben los canales de sodio y los canales de calcio N y P/Q. Los canales de sodio de los receptores AMPA y KA participan en la transmisión normal del estímulo excitador. (Flores y cols., 2014)

Con respecto al sistema ocular, la miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado son dos de los muchos efectos adversos del topiramato, y el mecanismo subyacente que lo produce es un derrame supracoroidal. 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 2). El iris se inclina hacia delante y físicamente bloquea el drenaje del humor acuoso. Esto causa ACG secundario y miopía. El derrame supracoroidal es causado por el topiramato, siendo una respuesta idiosincrática del tejido uveal, de tipo dosis independiente (Senthil y cols., 2010). Sobre el mecanismo de acción del topiramato en el sistema ocular hay postuladas varias hipótesis, que desarrollaremos más adelante.

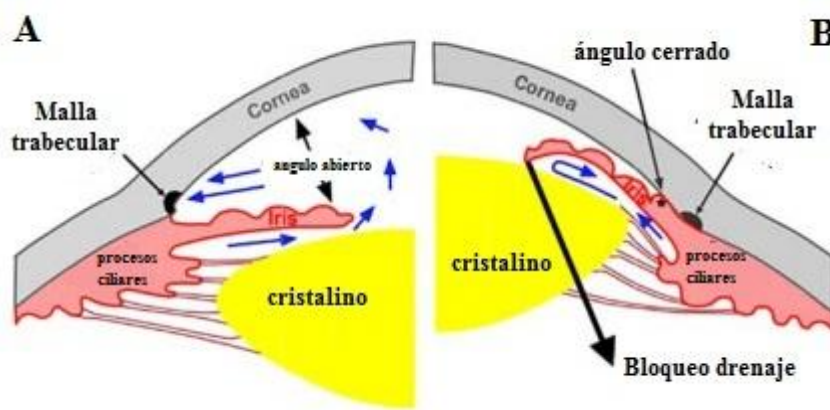


Figura 2. (A) Posición fisiológica del sistema ocular. (B) Efecto del topiramato sobre el sistema ocular.

Podemos apreciar en la figura 2 la comparación la posición fisiológica y la posición después del tratamiento con topiramato de iris, cristalino, cuerpo ciliar, ángulo, así como la circulación del humor acuoso en el sistema ocular.

5.2. Biodisponibilidad

El topiramato se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral y cruza la barrera hematoencefálica. Es sobre todo excretado en la orina y tiene una vida media de eliminación de 20 a 30 horas, pero se reduce a 12-15 horas cuando se asocia con inductores y se alarga hasta 60 horas en enfermos renales, por lo que el nivel estable puede tardar en alcanzarse de 10 a 15 días en lugar de 4 a 8 días habituales (Flores y cols., 2014). No se han encontrado por el momento evidencias de que topiramato administrado vía oral, acceda al humor acuoso y al humor vítreo, sin embargo, la

que participaron en 20 ensayos clínicos doble ciego y 2.847 pacientes que participaron en 34 ensayos clínicos abiertos, respectivamente, para topiramato como terapia adyuvante de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, crisis de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, monoterapia en epilepsia diagnosticada recientemente o profilaxis de migraña. (Topiramato, ficha técnica. AEMPS. 2012) La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas en cuanto a gravedad. Las reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos, y durante la experiencia postcomercialización (indicada mediante “*”) están listadas en la Tabla 1 según su incidencia en ensayos clínicos. Las frecuencias asignadas son las siguientes:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
- No conocidas, no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas no oculares, agrupadas mediante un sistema de clasificación por órganos y sistemas, que podemos observar en la tabla 1:

Tabla 1

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
Infecciones y infestaciones				
Nasofarín- gitis				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Anemia	Leucopenia, trombocitopenia, lifadenopatía, eosinofilia	Neutropenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				
	Hipersensibilidad			Edema alérgico*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
	Anorexia, pérdida del apetito	Acidosis metabólica, hipopotasemia, aumento del apetito, polidipsia	Acidosis hiperclorémica	
Trastornos psiquiátricos				
Depresión	Bradifrenia, insomnio, trastorno en la expresión del lenguaje, ansiedad, estado confusional, desorientación, agresividad, alteraciones del ánimo, agitación, cambios bruscos del humor, humor depresivo, cólera, comportamiento anormal	Ideación suicida, intentos de suicidio, alucinación, trastornos psicóticos, alucianción auditiva, alucinación visual, apatía, ausencia de diálogo/conversación espontáneo, trastornos del sueño, labilidad emocional, disminución de la libido, inquietud, llanto, disfemia, euforia, paranoia, perseverancia, ataques de pánico, lagrimeo, trastornos en la lectura, insomnio de inicio, afectividad plana,	Manía, trastornos de pánico, sentimientos de desesperación*, hipomanía	

		<p>pensamientos anormales, pérdida de la lívido, decaimiento, insomnio medio, perturbación, despertar temprano por la mañana, reacción con pánico, exaltación del estado de ánimo</p>		
Trastornos del sistema nervioso				
Parentesias, somnolencia, mareo	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, amnesia, trastorno cognitivo, deterioro mental, deterioro de las habilidades psicomotoras, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipoestesia, nigtagmo, disgeusia, trastorno del	Nivel de consciencia reducido, convulsiones de gran mal, alteración del campo visual, convulsiones parciales complejas, trastornos del lenguaje, hiperactividad psicomotora, síncope, trastorno sensorial, babear, hipersomnio, afasia, lenguaje repetitivo, hipocinesia,	Apraxia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, hiperestesia hiposmia, anosmia, temblor especial, acinesia, falta de respuesta a estímulos.	

	equilibrio, disartria, temblor de acción, sedación	discinesia, mareo postural, baja calidad del sueño, sensación de quemazón, pérdida sensorial, parosmia, síndrome cerebeloso, disestesia, hipogeusia, estupor, aturdimento, aura, ageusia, disgrafía, disfasia, neuropatía periférica, presincope, disonía.		
Trastornos del oído y del laberinto				
	Vértigo, tinnitus, dolor en el oído	Sordera, sordera unilateral, sordera neurosensorial, desacomodo auditivo, deterioro auditivo		
Trastornos cardíacos				
		Bradycardia, bradicardia sinusal, palpitaciones		

Trastornos vasculares				
		Hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, sofoco	Fenómenos de Raynaud	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
	Disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos*	Disnea de esfuerzo, hipersecreción del seno paranasal, disfonía		
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas, diarrea	Vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, dolor abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis, malestar abdominal	Pancreatitis, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor en la parte inferior del abdomen, hipoestasia oral, sangrado gingival, distensión abdominal, malestar epigástrico, dolor a la palpación abdominal, hipersecreción salivar, dolor oral, mal aliento, glosodina		

Trastornos hepatobiliares				
			Hepatitis, insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Alopecia, exantema, prurito	Anhidrosis, hipoestesia facial, urticaria, eritema, prurito generalizado, exantema macular, decoloración de la piel, dermatitis alérgica, hinchazón de la cara	Síndrome de Stevens- Johnson*, eritema multiforme*, olor anormal de la piel, edema periorbital* urticaria localizada	Necrólisis tóxica epidér- mica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia, espasmos musculares, mialgia, calambres musculares, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo- esquelético	Inflamación de las articulaciones*, rigidez musculo- esquelética, dolor en el flanco, fatiga muscular	Molestia en los miembros*	
Trastornos renales y urinarios				
	Nefrolitiasis, polaquiuria, disuria	Cálculos urinarios, incontinencia urinaria, hematuria,	Cálculos en la utrera, acidosis tubular renal*	

		incontinencia, urgencia en la micción, cólicos renales, dolor renal		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
		Disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	Pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el modo de andar, malestar general	Hipertermia, sed, síndrome gripal*, inercia, frigidez periférica, sensación de borrachera, nerviosismo	Edema facial, calcinosis	
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	Aumento de peso*	Presencia de cristales en orina, resultado anómalo de la prueba de marcha, disminución del recuento de leucocitos, aumento de los enzimas hepáticos	Disminución del bicarbonato en sangre	
Circunstancias sociales				
		Dificultad de aprendizaje		

Entre los trastornos oculares podemos encontrar (tabla 2):

Tabla 2

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocidas
	Visión borrosa, diplopía, alteración visual	Reducción de la agudeza visual, escotoma, miopía*, sensación anormal en el ojo*, ojo seco, fotofobia, blefarospasmo, aumento del lagrimeo, fotopsia, midriasis, presbicia	Ceguera unilateral, ceguera transitoria, glaucoma, trastornos de la acomodación, alteración visual de la percepción de la profundidad	Glaucoma de ángulo estrecho*, maculopatía*, trastorno del movimiento ocular*, edema conjuntival*

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.

6. EFECTOS OCULARES DEL TOPIRAMATO

Después de la aprobación del uso terapéutico del topiramato como anticonvulsivo y tratamiento preventivo para la migraña, se observó a través de las notificaciones de reacciones adversas post-comercialización, una serie de efectos secundarios en los que cabe destacar miopía transitoria, quemosis, glaucoma de ángulo cerrado, PIO alta, etc. Una de las primeras hipótesis para explicar estas acciones, fue propuesta por Sen y cols. Estos autores sugirieron que la entrada del topiramato en el cristalino altera su estado osmótico provocando su engrosamiento (Sen y cols., 2001). Más tarde en 2004, Craig y cols. publicaron el estudio de dos pacientes con miopía aguda en los que se le realizó estudios detallados. Estos contradijeron la teoría de Sen y cols. declarando que los cambios en el espesor del cristalino no eran lo suficientemente importantes como para ser la única causa del efecto miópico del topiramato. En sus

observaciones el engrosamiento del cristalino, representó solo de un 9-16% de disminución de la profundidad de la cámara anterior (Craig y cols., 2004). Otra hipótesis se enunció a partir de dos estudios diferentes llevados a cabo en el 2001, (Sankar y cols., 2001; Rhee y cols., 2001) en los que se descubrió una efusión uveal.

En el año siguiente, en respuesta a estos informes se introdujo un nuevo término clínico “ *Síndrome de fusión supracoroideo*” para describir los efectos secundarios inducidos por la administración de topiramato (Ikeda y cols., 2001). También propusieron un nuevo mecanismo para explicar estos fenómenos oculares. Lo atribuyeron a una inflamación del cuerpo ciliar produciendo un derrame supracoroideo que potencialmente puede dar lugar a la rotación anterior de los procesos ciliares, provocando el estrechamiento del ángulo y produciendo el avance del cristalino hacia el diafragma-iris. En consecuencia, inducir un glaucoma de ángulo agudo, además la inflamación del cuerpo ciliar podría dar lugar a la relajación de los ligamentos de Zinn (zónula) y engrosamiento de la lente (Ikeda y cols., 2002), como podemos apreciar en la figura 4, donde se refleja las distintas estructuras del sistema ocular y su modificación tras el tratamiento con topiramato.

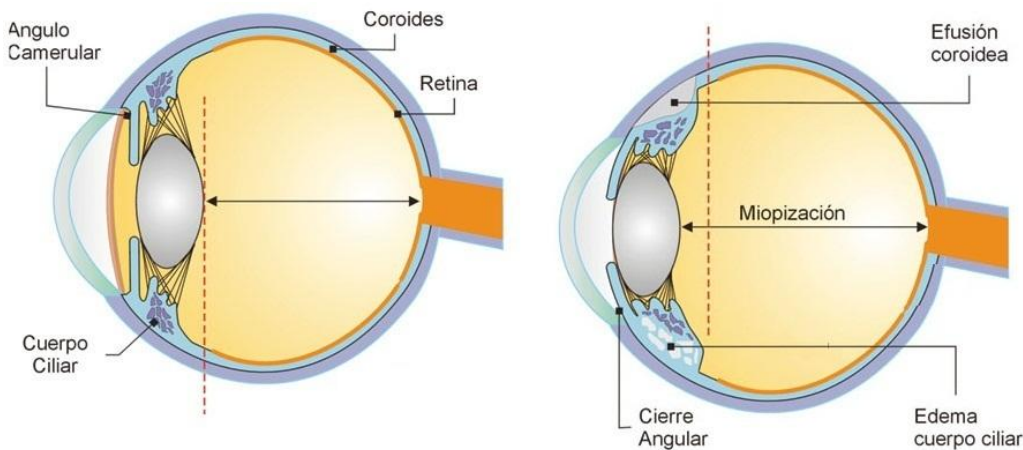


Figura 4. Estructura anatómica del ojo humano y proceso de miopización.
(Medin y cols., 2011)

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 topiramato, en conjunto provocan una miopización del sistema ocular.

7. CASOS CLÍNICOS

A continuación se resumen y discuten los casos clínicos más relevantes revisados. En la tabla 3 se resumen las características de todos los casos consultados.

Tabla 3

Autor, año	Edad, sexo	Días de tratamiento	miopía	OCT	UBM
Sen, 2001	15,V	7 días	-4D	-	-
Lin, 2007	26,M	-	-	Estrías retinales	-
Kumar,2012	25,M	14 días	-5D	-	Derrame ciliocoroidal
Kumar,2012	20,M	-	-4.5D	-	Rotación del cuerpo ciliar, derrame ciliocoroidal
Gualtieri y Janula, 2013	22,M	-	-	Plieges coriorretinales	-
Caso 1	7,V	7 días	-1D,-1.25D	Plieges posteriores membrana hialoidea	-
Caso 2	23, V	2 días	-6 D	Aumento de la PIO, estrías y ángulo cerrado	Derrame coroideo
Caso 3	35, M	14 días	-3.5 D		
Caso 4	7, V	14 días		Ojo rojo, párpados hinchados,	

				lagrimeo y fotofobia	
Caso 5	23, M	1 días	-4.5D	Estrías retinianas en la mácula	No presenta alteraciones
Caso 6	41, M	7 días	-5.25 D	Ángulos iridocoroideos cerrados	Derrames supracoroideos
Caso 7	7, M	3 meses			
Caso 8	24, M	6 semanas			

D (Dioptrias), V (Varón), M (Mujer), OCT (tomografía de coherencia óptica), UBM (Biomicroscopía ultrasónica anterior), PIO (presión intraocular).

CASO CLÍNICO 1 (Sears y cols., 2015)

Un muchacho de 7 años con historia clínica de migrañas acudió a una clínica oftalmológica después de 2 días de síntomas de visión borrosa. En su anamnesis refería que había iniciado un tratamiento con 25mg/día de topiramato desde hacía 7 días.

Se realizó un examen de la agudeza visual (AV), 0.4 en ojo derecho y 0.3 en ojo izquierdo. Una vez corregido con -1.00 de esfera en ojo derecho y -1.25 esfera en ojo izquierdo, se consiguió una agudeza visual unidad. Una revisión realizada 4 meses antes en la misma clínica presentaba una agudeza visual unidad sin compensación. La presión intraocular era 17 mmHg en ambos ojos. Un examen del polo posterior aparecieron estrías en la retina, como podemos apreciar en la figura 5 y figura 6, estos pliegues desaparecieron después del cese de tratamiento de topiramato.

En este estudio se ha visto que los conjuntos de medicamentos que contienen sulfonamidas incluyendo el topiramato, tienen un mecanismo de acción que sigue siendo difícil de dilucidar. No obstante, por biomicroscopía ultrasónica anterior se ha descrito derrame supracorooidal, rotación anterior del cuerpo ciliar y un desplazamiento anterior del cristalino. Ha habido varios informes de este síndrome después de la iniciación de tratamiento con topiramato (Sears y cols., 2015) que han descrito la aparición de ángulo cerrado agudo bilateral en 83 pacientes y unilateral en 3 pacientes y

además cambio en la refracción ocular a una miopía variable con un rango de -2,00 a -8,75 D y probablemente relacionada con el desplazamiento anterior del cristalino.

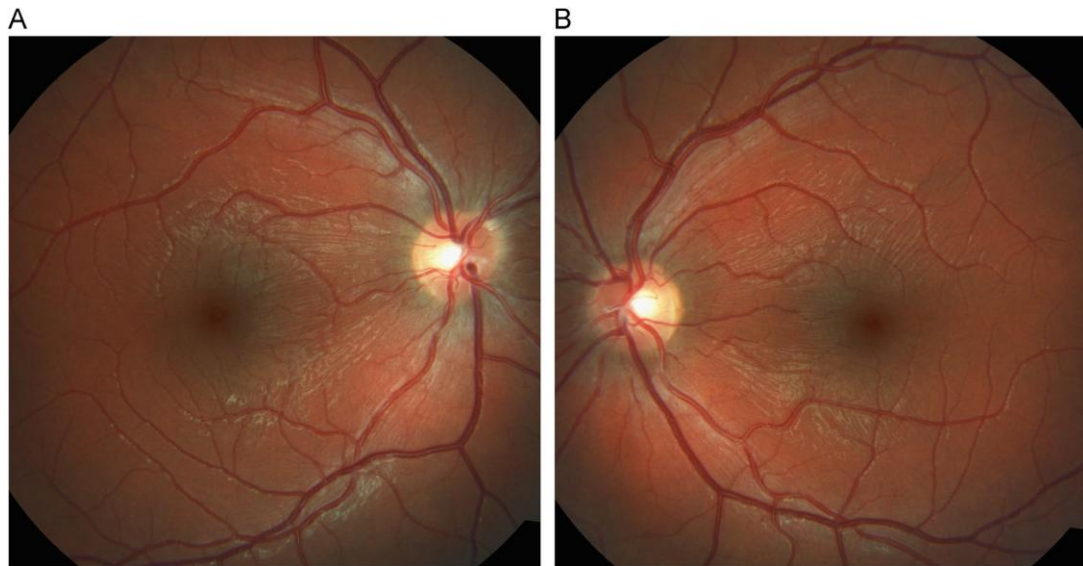


Figura 5. Estrías maculares en ojo derecho (A) y en ojo izquierdo (B).

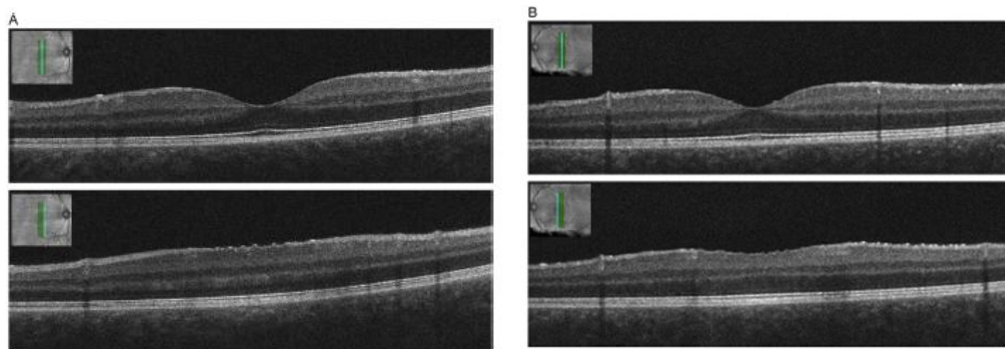
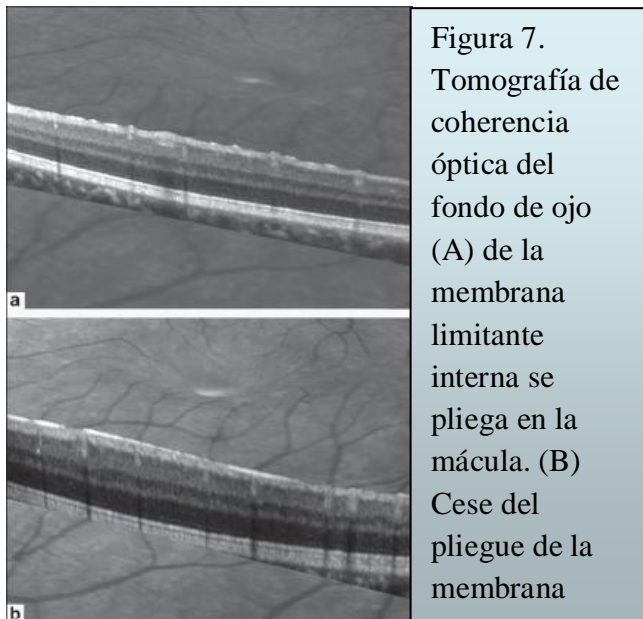


Figura 6. Tomografía de coherencia óptica en ojo derecho (A) y ojo izquierdo (B).

CASO CLÍNICO 2 (Natesh y cols., 2010)

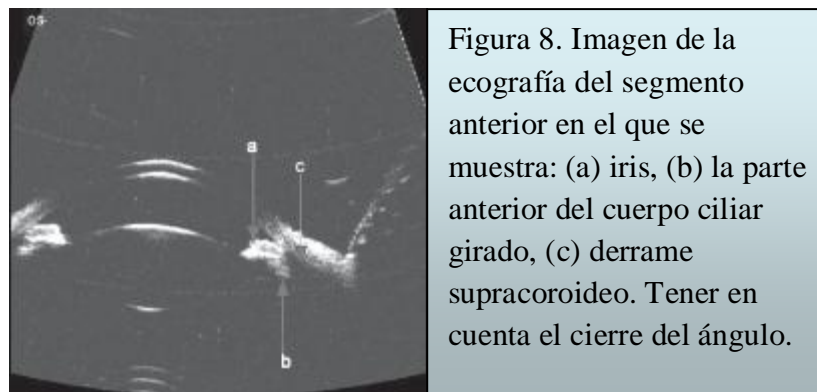
Paciente de 23 años de edad acudió a una consulta con síntomas de visión borrosa desde hace dos días en ambos ojos (AO), acompañado por leve enrojecimiento y malestar AO. Antes del inicio del tratamiento con topiramato presentaba un error refractivo de -1D. La dosis de topiramato fue 25 mg/día durante cinco días. En el examen de su refracción mostró una agudeza visual de unidad en AO con la corrección de miopía de -6 dioptrías en AO. El segmento anterior mostró ángulos poco profundos bilaterales y gonioscopia mostró ángulos ocluidos de apertura hasta la línea de

Schwalbe. No hubo anomalía pupilar. La presión intraocular (PIO) fue de 24 mm de Hg AO. Evaluación del fondo de ojo mostró estrías maculares.



La visión del color era normal, la tomografía de coherencia óptica (OCT) mostró estrías a nivel de la membrana limitante interna (figura 7) no presentó ningún fluido persistente, biomicroscopía de sonido mostró ángulo cerrado, anteversión del cuerpo ciliar con derrame (figura 8). La ecografía de exploración mostró derrame coroideo difuso. Al paciente se le pidió que suspendiera

el tratamiento con topiramato y se trató con ciclopléjicos tópicos y corticoides en gotas. Al día siguiente, la PIO era de 14 mm de Hg en ambos ojos y la cámara anterior ya estaba mejor formada. En dos días, su visión había recuperado la unidad, desaparecido las estrías maculares y la gonioscopia mostró ángulos abiertos.



CASO CLÍNICO 3 (Medagama y cols., 2014)

Descripción del paciente, 35 años de edad, sexo femenino, procedente de Sri Lanka. Presentaba una larga historia de dolor de cabeza intermitente con empeoramiento reciente. Un examen oftalmológico refirió una agudeza visual unidad sin ninguna corrección. Se le diagnosticó migraña con mala respuesta a otro tipo de fármaco, por lo que se le prescribió topiramato. Dos semanas después del inicio del

tratamiento de 25 mg/día, se quejó de una disminución de la visión y un deterioro visual. No había otros síntomas neurológicos. El examen no obtuvo ningún hallazgo significativo a excepción un error refractivo en ambos ojos de -0.25 D. Ante la sospecha de que el topiramato inducía la miopía le modificaron el tratamiento y el paciente fue derivado al oftalmólogo quien observó un empeoramiento del error refractivo de -3.5 D de forma bilateral. Tras interrupción del fármaco en el plazo de tres días los síntomas comenzaron a mejorar y tuvo una recuperación completa en 10 días.

CASO CLÍNICO 4 (Rapoport y cols., 2014)

Paciente de sexo femenino, de 7 años de edad, con antecedentes de convulsiones y dolores de cabeza que se presenta en urgencias pediátricas por la aparición brusca de visión borrosa. Fue remitida a un optometrista que le realiza un examen de refracción y le diagnostica miopía aguda. La paciente fue experimentando un empeoramiento de la visión acompañado de ojo rojo, párpados hinchados, lagrimeo y fotofobia. No presentaba síntomas como mareo, náuseas, vómitos, malestar general. Su última dosis de topiramato fue 25 mg veinte horas antes de acudir a urgencias. La paciente había tenido tres convulsiones focales a partir de los 3-4 años de edad y había sido tratada con levetiracetam hasta tres meses antes de la fecha. Tras una crisis convulsiva con dicho tratamiento, se le prescribió un nuevo tratamiento con topiramato 25 mg/día. Dos semanas después del inicio del tratamiento, acudió a urgencias. La paciente no tenía otros antecedentes médicos o quirúrgicos, alérgias, etc.

La PIO era 40 mm de Hg en OD, 41 mm de Hg en OI. El examen con lámpara de hendidura mostraron la esclerótica y la conjuntiva con quemosis bilateral. No había edema corneal, el iris era redondo con una inserción regular. Los cristalinos eran transparentes y el examen de fondo de ojo mostró un color rosa, la papila óptica saludable en ambos ojos y el resto de la exploración no presentaba nada anormal. Tras el tratamiento con timolol y dorzolamida vía oftálmica, su PIO se redujo a 28 mm de Hg en OD y 29 mm de Hg en OI. No presentaba fotofobia, el edema palpebral se había calmado y la agudeza visual estaba en 0.3. Se suspendió el topiramato y fue incluido en su lista de medicamentos alérgicos. Al día siguiente su PIO era 23 mm de Hg en OD y 21 mm de Hg en OI. En un examen con lámpara de hendidura no se vieron cambios. En la población pediátrica la gonioscopia es un examen muy difícil por lo que se le practica una tomografía de coherencia óptica que en nuestro paciente mostró una convexidad

anterior del iris y un desplazamiento anterior del cristalino en ambos ojos (figura 9c). Todos los medicamentos se interrumpieron. 8 días después su PIO era 12 mm Hg en OD y 11 mm de Hg en OI y su agudeza visual era de +3 D. Una visita de seguimiento a los dos meses presentaba una agudeza visual y PIO normales.

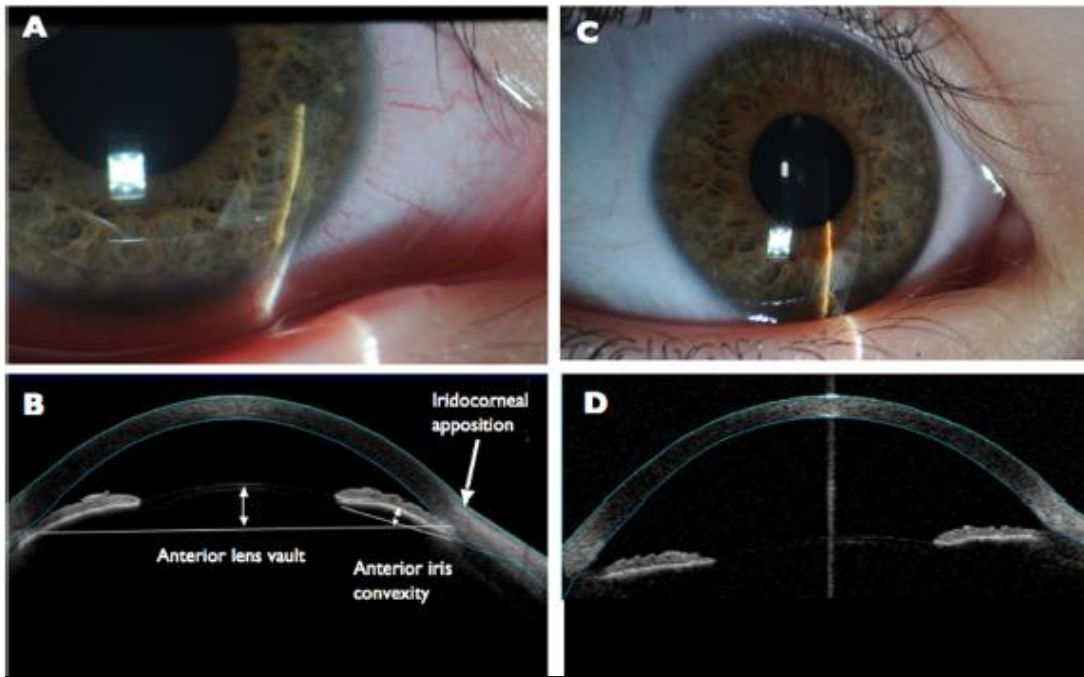


Figura 9. Corte de una OCT de cámara anterior

A. Se muestra un estrechamiento de la cámara anterior (CA), como consecuencia de lo que se ve en la foto B (OCT de polo anterior).

B. Figura donde se aprecia cómo todo el diafragma formado por la cara anterior del cristalino y el iris se desplazan hacia adelante (por tanto se estrecha la CA) como consecuencia de un movimiento anterior del cuerpo ciliar.

C. Se muestra como el iris se aleja de la córnea, o lo que es lo mismo, se amplía la CA, y el ojo ya se muestra blanco.

D. Se aprecia cómo el diafragma que decía antes se ha desplazado hacia atrás, con el consiguiente aumento de CA.

CASO CLÍNICO 5 (Dorronzoro y cols., 2011)

Se describe un caso de miopización aguda inducida por topiramato que asociaba estrías retinianas en ambos ojos (AO).

Mujer de 23 años que acudió por disminución brusca de la agudeza visual (AV) en AO, a las 24 horas de iniciar un tratamiento con topiramato. En la refracción con cicloplejía presentaba en el OD -4,25 D y en el OI -4,50 D. En el fondo de ojo se apreciaban estrías retinianas en la mácula de ambos ojos. Las alteraciones desaparecieron a las 48 horas de suspender el fármaco. En su historia oftalmológica solo destaca la presencia de miopía de -0,75 en AO. Refería haber iniciado el día anterior un tratamiento prescrito por su neurólogo con topiramato de 25mg vía oral cada 12 horas como profilaxis para la migraña. En el examen inicial presentaba una AV con su corrección (AV CC) de 0,2 en AO que mejoraba a 0,4 con estenopeico. La motilidad pupilar era normal, la presión intraocular de 18mm Hg en AO y no presentaba alteraciones en la biomicroscopia anterior. La refracción bajo cicloplejía (RBC) era de -4,50 en AO. En el fondo de ojo (FO) se apreciaban estrías retinianas en la mácula de AO (figs. 10 y 11). La tomografía axial computarizada (TAC) no reveló anomalías en la región orbitaria ni asimetrías ni alteraciones en la posición del diafragma iridocristaliniano.



Figura 10. Estrías en la mácula del ojo izquierdo

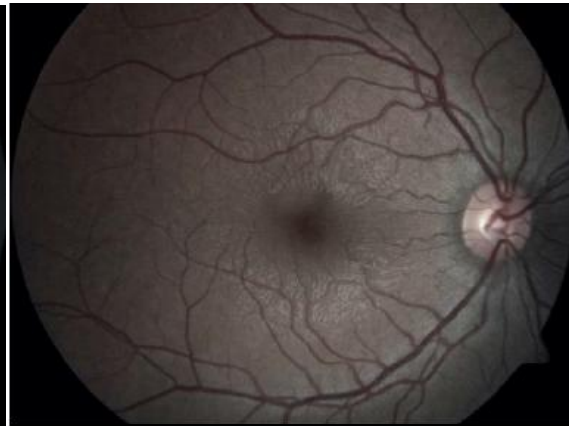


Figura 11. Estrías retinianas en la mácula del ojo derecho

Se interrumpió el tratamiento con topiramato y examinamos a la paciente a las 24 horas. La AV CC era de 0,6 en AO y la RBC de -1,75 en AO. En el FO no se apreciaban estrías (figs. 12 y 13) y en la angiofluoresceíngrafía no aparecían alteraciones (figs. 14 y 15). En la campimetría presentaba un escotoma arciforme más

marcado en el OI. A la semana la AV CC era de la unidad, la RBC de -0,75 y los defectos del campo visual habían desaparecido.



Figura 12. Resolución de las estrías retinianas en el ojo izquierdo

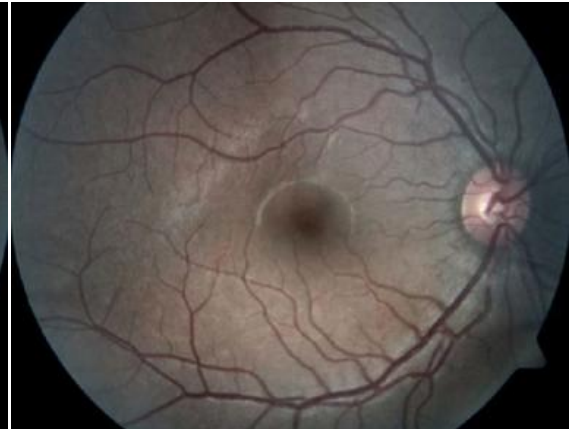


Figura 13. Resolución de las estrías retinianas en el ojo derecho



Figura 14. AFG ojo izquierdo sin alteraciones

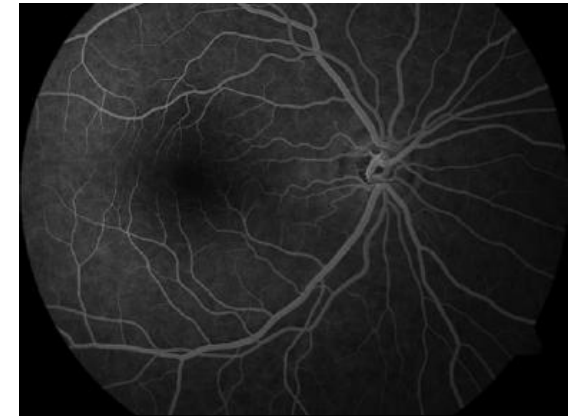


Figura 15. AFG ojo derecho sin alteraciones

Una de las teorías más aceptadas para explicar la miopía inducida por topiramato sugiere que es producida por un espasmo de la acomodación. Sin embargo, las pupilas del paciente de este caso no eran mióticas y el error refractivo persistió tras la instilación de 3 gotas de ciclopléjico separadas 10 minutos, lo que eliminaba esta posible causa. Otros autores (Rhee y cols., 2001) propusieron que un desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano sería la causa de la miopía causada por topiramato, pero en este caso la PIO era de 18 en AO y a la BMA la cámara anterior no evidenciaba ningún signo de estrechamiento. Se ha sugerido que el fármaco produciría una alteración en el equilibrio de los iones sodio y cloruro que conduciría a un acúmulo de líquido en el cristalino que podría explicar el desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano y la miopización, pero otros autores sugieren que sería un edema en el

cuerpo ciliar lo que produciría el aumento en la curvatura del cristalino. Posiblemente con la refracción bajo cicloplejía se frena la evolución del cuadro al desplazar hacia atrás el diafragma iridocristaliniano y junto con la suspensión del fármaco, se resolvió el proceso. La biomicroscopia ultrasónica (BMU) nos serviría para aclarar la existencia de este posible engrosamiento del cristalino o del cuerpo ciliar.

CASO CLÍNICO 6 (Lin y cols., 2014)

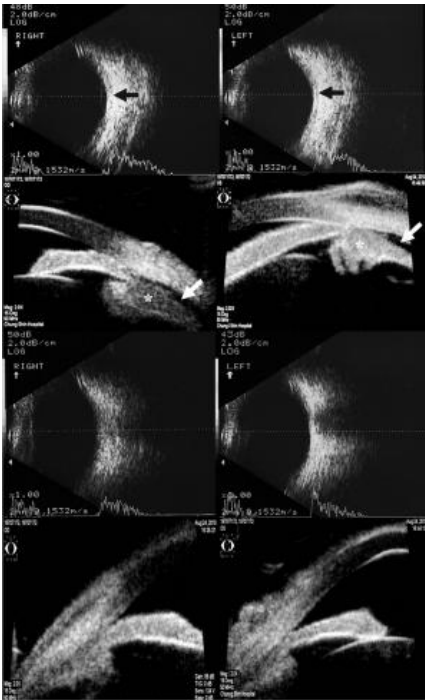


Figura 16. (A) Ecografía muestra engrosamiento supracoroideo (flechas negras) (B) BMU muestra efusión supracoroideas (flechas blancas) (C y D) Tres semanas más tarde de la interrupción del tratamiento por topiramato se han resuelto las anomalías.

Paciente de 41 años de edad, mujer, con antecedentes de migraña sin problemas oculares previos al tratamiento excepto a un error refractivo miópico de -2.25 D en OD y -1.75 D en OI. Tras un tratamiento con topiramato durante 7 días, 50 mg/día, experimentó la aparición repentina de visión borrosa bilateral, dolor de cabeza. Su agudeza visual con corrección fueron 0.1 OD y 0.5 OI. La presión intraocular era de 44 mm de Hg en OD y 49 mm de Hg en OI. Una sobre refracción mostró -5.25 D en OD y -4.75 D en OI. El examen con lámpara de hendidura reveló quemosis conjuntival bilateral. La profundidad de la cámara anterior medida por un Zeiss IOLMaster fueron 2.2 mm en AO (la profundidad media de la cámara anterior en adultos es de 3.15 mm), edema corneal quístico, sinequias anteriores periféricas. La gonoscopia mostró un cierre del ángulo en ambos ojos. Un Bscan ultrasónico (Sonomed, B-5500) se llevó a cabo, el cuál revelaba efusiones coroides periféricas anulares en ambos ojos (figura 16 A). La biomicroscopía

ultrasónica (Sonomed, VuMAX) mostró ángulos iridocorneales cerrados y derrames bilaterales ciliocoroideas, hinchazón y la rotación hacia delante del cuerpo ciliar, sin embargo no hubo bloqueo pupilar (figura 16 B). Se le aconsejó suspender inmediatamente el topiramato y se le prescribió medicamentos antiglaucoma midriáticos con 1% de tropicamida durante dos veces al día. Dos días más tarde la PIO volvió a sus límites normales con la resolución de la quemosis conjuntival y a los siete días se había

resuelto su cambio miópico. Resultados de B-scan y UBM revelaron efusiones coroides residuales leves en ambos ojos que remitieron tres semanas más tarde (figura 16 C y D).

CASOS CLÍNICOS 7 y 8 (Asensio-Sánchez y cols., 2016)

En el caso 7, Mujer de 16 años fue remitida a la consulta de oftalmología por un cuadro de dificultad visual, «como una parte del encerado que no veo, especialmente desde hace 3 semanas». Su madre refiere que «ha pasado de ser una niña activa a estar enlentecida, con dificultad para pensar, hablar y ahora ve mal».

Desde los 7 años presenta crisis epilépticas de difícil control. Su tratamiento era carbamazepina, hidantoína y desde hacía 3 meses Topamax® (topiramato) 125 mg al día. La última exploración oftalmológica realizada un año antes fue normal. En la exploración realizada la agudeza visual (AV) espontánea era de 1 en ambos ojos, con una biomicroscopía anterior normal. Las pupilas eran isocóricas y normorreactivas. El estudio fundoscópico no presenta alteraciones. En la campimetría computerizada se aprecia una hemianopsia homónima izquierda no congruente (figura 17). El test de colores no presentaba alteraciones en ningún ojo. Una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con gadolinio fue normal así como una RMN por difusión. El resto de la exploración neurológica fue normal. Ante la sospecha de un fenómeno tóxico por Topamax® (topiramato) se suspendió de forma progresiva, con mejoría subjetiva del paciente y recuperación parcial del campo visual (figura 18).



Figura 17. Campo visual con topamax.
Hemianopsia homónima izquierda



Figura 18. Campo visual después de retirar progresivamente topamax

En el caso 8, Mujer de 24 años enviada desde atención primaria por pérdida de visión bilateral de 6 semanas de evolución. Sin antecedentes familiares de interés. Como antecedente personal destaca el tratamiento con Topamax 150 mg al día desde

hacía 2 meses por epilepsia refractaria a terapia convencional. La AV máxima en el ojo derecho era de 0,6 y de 0,7 en el ojo izquierdo (OI). El campo visual muestra un escotoma central bilateral (figura 19) y en el fondo de ojo se aprecia una maculopatía bilateral con cambios pigmentarios mayor en el OI (figura 20). Ante la relación temporal ingesta de Topamax® (topiramato) y pérdida de visión se retiró este fármaco, pero después de un año de seguimiento la paciente no ha recuperado visión aunque el proceso permanece estable.

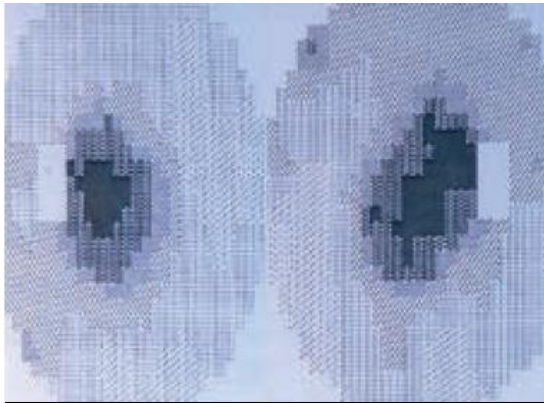


Figura 19. El campo visual muestra un escotoma central bilateral

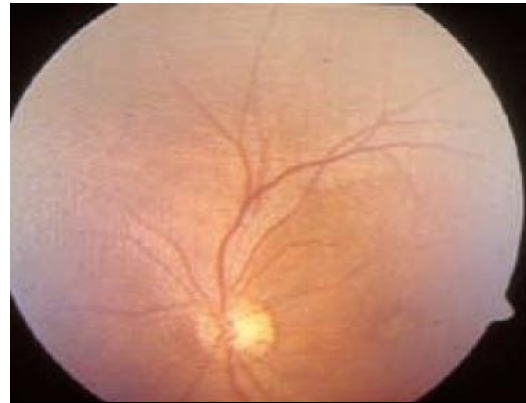


Figura 20. Retinografía ojo izquierdo. Muestra maculopatía.

La paciente del séptimo caso presentaba dificultad en la expresión y lentitud de movimientos refiriendo después dificultad visual. En esta paciente la etiología de la lesión descrita puede ser diversa. Un tumor, un proceso desmielinizante, un cuadro isquémico-hemorrágico (malformación arterio-venosa) o una migraña complicada pudieran producir un cuadro similar. El estudio neurorradiológico y la historia clínica ayudan a responder a estos posibles diagnósticos diferenciales y en este paciente no detectó lesiones. La pérdida de campo visual asociada a la lentitud cognitivo-motora hizo sospechar toxicidad por topiramato. El topiramato tiene un impacto negativo en la función cognitiva del paciente, especialmente en la capacidad verbal y en los movimientos, siendo dosis dependiente y acumulativo.

La paciente que se describe en el octavo caso desarrolló una maculopatía en relación temporal con el tratamiento de topiramato durante 2 meses. Topiramato es un antiepiléptico eficaz, pero ante la gravedad de las lesiones oftalmológicas (pueden ser irreversibles), se aconseja el uso estricto y justificado de este fármaco y control neurooftalmológico en estos pacientes.

8. DISCUSIÓN

La miopía aguda y el cierre del ángulo se produce debido a un derrame supracoroideo con una reacción idiosincrásica al topiramato. La relación del topiramato con la anhidrasa carbónica y los mediadores de prostaglandinas se cree que es la causa del derrame ciliocoroideo. Hay una resolución rápida del proceso después de la interrupción temprana del medicamento, aunque algunos pacientes necesiten tratamientos para recudir la PIO, ya que la iridectomía periférica es de dudoso valor. 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.

El topiramato se usa comúnmente en el intervalo de 50-100 mg/día, aunque algunos neurólogos prefieren tratamientos de dosis alta como 400 mg/día. Incluso después de un episodio de ángulo cerrado se puede continuar con un tratamiento a una dosis baja de 12,5 mg/día y en este supuesto está asociado con menos recurrencia. Sin embargo, ha habido informes de glaucoma de ángulo cerrado con niveles de topiramato en plasma menores de los niveles terapéuticos (Spaccapelo y cols., 2009). La dosificación del tratamiento era 25 mg/día, lo que sugiere que la reacción adversa no es dosis-dependiente y apoya este hecho el origen inmunológico de la misma (Natesh y cols., 2010).

En el caso 2, se vieron en la OCT estrías maculares, números pliegues a nivel de la membrana limitante interna. Después de la interrupción del tratamiento se observan disminuciones de pliegues a nivel de la membrana limitante interna, restauración de la agudeza visual normal, cese de la miopía y del ángulo cerrado. Aunque esto no está demostrado se piensa que las estrías maculares son debido a la tracción vítreo-macular. El topiramato tiene efectos en el movimiento de sodio-cloruro que puede interferir en la concentración iónica en diversos tejidos, incluyendo el cristalino.

En el caso 3 expone que el mecanismo exacto por el cual el topiramato desencadena la miopía no está bien definido, sin embargo, hasta la fecha una serie de mecanismos se han sugerido como posible desencadenantes. Una de las primeras hipótesis fue propuesta por Sen y cols. sugiriendo que la entrada del topiramato en la lente altera su estado osmótico haciendo que se engrose y en consecuencia produce un glaucoma de ángulo cerrado y miopía. Otra hipótesis por Ikeda y cols. concluyó que el origen de los

síntomas se debía a una efusión ciliocoroidal, un hinchazón del cuerpo ciliar que potencialmente puede dar lugar a una rotación anterior de los procesos ciliares causando un estrachamiento del ángulo y un desplazamiento hacia delante del iris y del cristalino (Medagama y cols., 2014).

Otra hipótesis (Senthil y cols., 2010) postula que el metabolito activo se une a proteínas formando proteínas alteradas que son reconocidas como sustancias extrañas e incitan a reacciones inmunes, de manera que un paciente debe recibir una dosis de sensibilización antes de la reacción inmune con las dosis subsiguientes.

Después de la revisión basada en las investigaciones encontradas en la literatura, nos declinamos por la hipótesis de derrame supracoroideo, edema de los procesos ciliares con relajación con la zónula de Zinn lo que provoca un engrosamiento del cristalino y además un desplazamiento anterior del cristalino. Por consecuencia disminución de la profundidad de la cámara anterior, que conlleva a una miopización del sistema ocular.

Descartamos el posible uso de topiramato para el tratamiento de errores refractivos hipermetrópicos, debido a que el efecto no es dosis dependiente. Además conlleva riesgo de un cierre del ángulo y edema del cuerpo ciliar, por lo que descartamos su uso terapéutico para dicho tratamiento.

Como conclusión, recomendamos que en aquellos pacientes que tomen topiramato y presenten alteraciones visuales, además de la exploración oftalmológica habitual, se realice una medición de la cámara anterior y del grosor cristaliniano. Debemos hacer el diagnóstico diferencial con el glaucoma agudo por bloqueo pupilar e informar del buen pronóstico y la rápida recuperación que se produce al interrumpir el fármaco precozmente e instaurar una pauta de midriasis. Es importante que el neurólogo que prescribe el fármaco alerte al paciente sobre las posibles alteraciones visuales para que acuda a la consulta de oftalmología tan pronto como sea posible.

9. CONCLUSIONES

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

- 1) Topiramato es un agente antiepiléptico que logra sus efectos gracias a una reducción de la excitabilidad neuronal consecuencia de la regulación del transporte de diferentes iones a través de la membrana plasmática.
- 2) Topiramato produce 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 retinales y derrame ciliocoroidal.
- 4) Entre las hipótesis propuestas para explicar la miopización por topiramato, nos inclinamos a favor de la que propone 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) El posible uso de topiramato 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.
- 6) A aquellos pacientes que tomen topiramato 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.
- 7) La comunicación de la miopización por Topiramato a través del sistema de Farmacovigilancia, incluyendo las alteraciones encontradas en el paciente, es recomendable para lograr confirmar el mecanismo responsable de dicha alteración.

10. BIBLIOGRAFÍA.

- Abtahi M, Abtahi S, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6(1): 117–131.
- Asensio-sánchez VM, Torreblanca-agüera B, Martínez-Calvo S, Calvo MJ, Rodríguez R. Severe ocular side effects with topamax. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006; 81(6): 345-348
- Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(1): 68-82.
- Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1):193–195.
- Dorronzoro E, Santos-Bueso E, Vico-Ruiz E, Sáenz-Frances F, Argaya J, Gegúndez-Fernández JA. Myopia and retinal striae induced by topiramate. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011; 86(1): 24-26.
- Elgin V. Pediatric focused safety review: Topamax (topiramate). Pediatric Advisory Committee Meeting. Maryland: FDA; 2011.
- Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana.* 6ª Edición. Barcelona. Elsevier Masson. 2014.
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmol.* 2004; 111(1):109–111
- Gubbay SS. The occurrence of drug induced myopia as a transient side effect of topiramate. *Epilepsia.* 1998; 4(39):451.
- Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120(12):1775.
- Kumar M, Kesarwani S, Rao A, Garnaik A. Macular folds: an unusual association in topiramate toxicity. *Clin Exp Optom.* 2012; 95(1): 449-452.
- 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): 45-48.

- Medagama A, Senaratne T, Bandara JMRP, Abeysekera RA, Imbulpitiya 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):100-104.
- Natesh S, Rajashekhara SK, Rao ASD, Shetty B. Topiramate-induced angle closure with acute myopia, macular striae. Oman J Ophthalmol. 2010; 3(1): 26-28.
- Panday VA, Rhee DJ: Review of sulfonamide-induced acute myopia and acute bilateral angle-closure glaucoma. Compr Ophthalmol Update. 2007; 8(5):271–276.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. 8ª Edición. Barcelona. Elsevier. 2016.
- Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2014; 14(10):96
- Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. Arch Ophthalmol. 2001; 119(11):1721–1723.
- Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle-closure glaucoma associated with topiramate use. Arch Ophthalmol. 2001;119(8):1210–1211.
- 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):248–252.
- Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. Case reports and small case series: topiramate-induced acute myopia and retinal striae. Arch Ophthalmol. 2001; 119(5):775-777.
- Shear MJ, Rowan AJ, Weiner JA, Haug SJ, Mindel JS. Drug induced myopia: a transient side effect of topiramate. Epilepsia. 1990; 4(31):643

- Spaccapelo L, Leschiutta S, Aurea C, Ferrari A. Topiramate-associated acute glaucoma in a migraine patient receiving concomitant citalopram therapy: a case-report. *Cases J.* 2009; 2(1):87-90.
- Solís JM, Herrero AI, del Olmo N, García G, González-Escalada JR. Nuevos mecanismos del topiramato. 2001. Servicio de Neurobiología, Dpto. de Investigación. Unidad del Dolor, Hospital Ramón y Cajal.
- Topiramato, ficha técnica. AEMPS. 2012