

Bradicardia sinusal secundaria a timolol intraocular

López Marina V, Alborch Orts MA

Área Básica de Salud de Piera (Barcelona)

La bradicardia sinusal tiene causas muy variadas. Destacan las que son fisiológicas (aumento del tono vagal, disminución del tono simpático, deportistas...), las que son patológicas (cardiopatías, patologías del sistema nervioso central y alteraciones sistémicas –hipoxia grave, sepsis, hipotermia...) y las secundarias a fármacos; éstas son las causas más frecuentes (*tabla 1*). Una de las familias de fármacos que más casos de bradicardia sinusal ha aportado a la literatura médica es la de los betabloqueantes. Si bien resulta fácil pensar en los efectos adversos de la administración de betabloqueantes por vía sistémica, no lo es tanto cuando se aplican tópicamente, como la vía intraocular, ampliamente extendida en pacientes de edad avanzada para el tratamiento del glaucoma. Mostramos el caso de una mujer de 73 años que presentaba una bradicardia sinusal asintomática secundaria a timolol en solución al 0,5% intraocular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años de edad que como único antecedente médico-quirúrgico de interés presenta glaucoma crónico simple bilateral y sigue tratamiento desde hace 1 año con timolol en solución al 0,5% intraocular, 1 gota en cada ojo cada 12 horas. Acude a consulta por un cuadro de infección de vías respiratorias altas de 48 horas de evolución (tos, rinorrea serosa, estornudos y febrícula –temperatura axilar hasta de 37,4°C, objetivada por la propia paciente en su domicilio–).

En la exploración física que se realiza en el centro de salud destaca lo siguiente: TA 137/88; FC 40 lpm; temperatura 36,3°C; saturación de O₂ 98%; auscultación cardíaca con tonos cardíacos rítmicos a 40 lpm, no soplos ni roces; auscultación respiratoria con murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos;

exploración neurológica sin meningismo ni focalidades neurológicas; en la exploración de las vías respiratorias altas destaca importante congestión nasal y

Tabla 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA BRADICARDIA SINUSAL

- Deportistas y atletas entrenados.
- Jóvenes.
- Ancianos.
- En individuos sanos, a cualquier edad (por disminución del tono simpático).
- Durante el sueño.
- Situaciones que provoquen hipotermia.
- Hipoxia grave.
- Ictericia obstructiva.
- Patologías del sistema nervioso central: meningitis, tumores intracraneales, hipertensión intracraneal.
- En maniobras vagales, como el vómito, o con ciertas manipulaciones quirúrgicas que producen un acusado aumento del tono vagal.
- Síncope vasovagal.
- Cardiopatías: infarto agudo de miocardio (sobre todo en las primeras horas del infarto inferior), corazón transplantado y enfermedad del seno, entre ellas el síndrome del Nódulo Sinusal Enfermo.
- Hipotiroidismo.
- Enfermedades infecciosas: sepsis por gramnegativos, fiebre tifoidea.
- Amiloidosis.
- Anorexia nerviosa.
- Tumores cervicales y mediastínicos.
- Cirugía ocular.
- Secundaria a fármacos: digital, betabloqueantes, amiodarona, morfina, clonidina, propafenona, flecainida, quinidina, reserpina, parasimpaticomiméticos, calcioantagonistas, litio...

mucosidad serosa en orofaringe. Al apreciar en la exploración la bradicardia, se pregunta a la paciente sobre clínica cardiológica, cuya presencia es negativa. Se le pide radiografía de tórax, proyecciones pósterio-anterior y lateral, que son normales, y un electrocardiograma que muestra un ritmo sinusal a 43 lpm y un bloqueo bifascicular compuesto por un hemibloqueo anterior izquierdo y un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (figura 1).

Sospechando una reacción adversa cardiovascular secundaria al timolol intraocular, y al estar hemodinámicamente estable y asintomática, se solicita analítica completa para descartar otras causas de bradicardia sinusal: hemograma y fórmula normal; bioquímica con función hepática, renal e ionograma normal; función tiroidea normal; urianálisis normal y sedimento urinario negativo. Se retira el timolol en solución, se inicia tratamiento con latanoprost 1 gota en cada ojo cada noche y se le programa cita a los 3 días para observar la evolución (para su proceso infeccioso de vías respiratorias altas se prescribe tratamiento sintomático con hidratación abundante, dextrometorfano y paracetamol).

A los 3 días, el proceso infeccioso respiratorio de la paciente ha mejorado. Sigue asintomática desde el punto de vista cardiológico y en el electrocardiograma se evidencia un ritmo sinusal a 65 lpm y persistencia del bloqueo bifascicular (figura 2).

Se deriva a consultas externas de cardiología del hospital de referencia, donde nos confirman que la bradicardia sinusal de la paciente es secundaria al timolol intraocular y que el bloqueo bifascicular muy probablemente es anterior al tratamiento con éste.

Después de 6 meses, el glaucoma está estable con el tratamiento que se instauró y persiste el bloqueo bifascicular asintomático que controla el cardiólogo.

COMENTARIO

Los betabloqueantes sistémicos son fármacos cuyos efectos adversos en la esfera cardiovascular y respiratoria son ampliamente conocidos y fácilmente

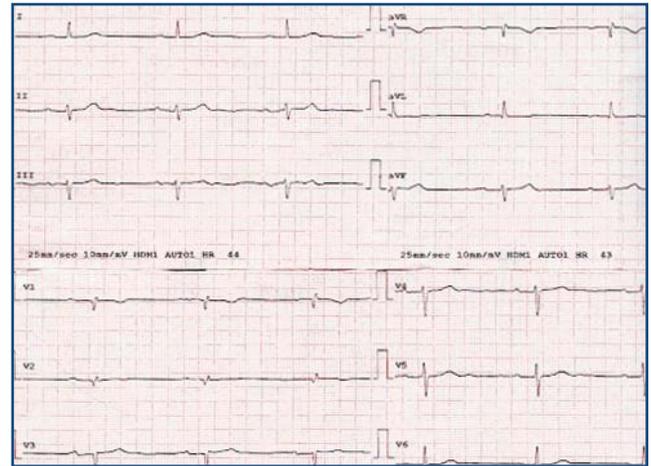


Figura 1

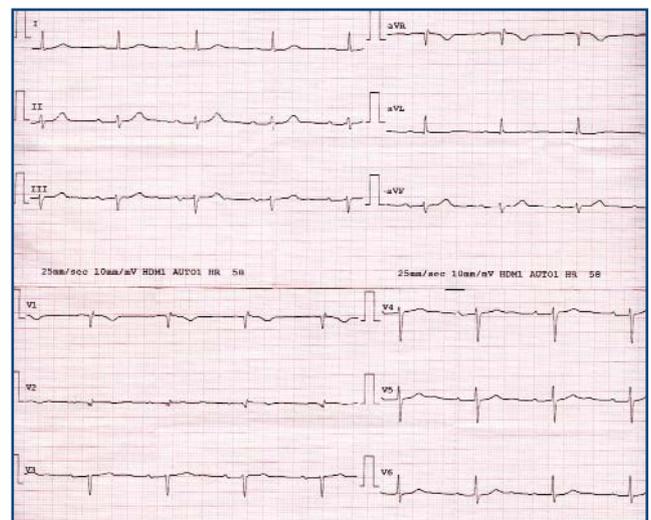


Figura 2

detectables. Sin embargo, cuando son aplicados tópicamente, como en la administración intraocular para el tratamiento del glaucoma, su diagnóstico es más difícil puesto que no se piensa en las consecuencias sistémicas del fármaco. Los colirios de betabloqueante, entre ellos los de timolol, presentan efectos sistémicos tales como disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, disminución de la frecuencia cardíaca y disminución de los valores espirométricos^{1,2}.

Estos efectos vienen en gran medida regulados por su nivel en plasma, que, a su vez, depende de su metabolización hepática a través del citocromo p450 2D6. En los últimos años se han realizado algunos estudios que muestran que los pacientes

con lenta metabolización del timolol a través del citocromo p450 2D6 presentan mayores disminuciones de la presión arterial, mayor número de bradicardias y mayor disminución de los valores de las pruebas funcionales respiratorias, sobre todo en los que tienen afectación pulmonar¹. Recientemente, Yang et al han estudiado un polimorfismo en este citocromo y han detectado que los genotipos CT y TT del citocromo p450 2D6 Arg296Cys están más predispuestos a tener bradicardias secundarias a timolol intraocular que el genotipo CC³. Los efectos cardiovasculares (hipotensión arterial y bradicardia) son mayores durante la noche^{4,5}, de mayor intensidad y más prolongados con formulaciones acuosas o colirios al 0,5% respecto a los hidrogeles al 0,1%¹.

Así pues, los principales efectos adversos del timolol intraocular son los relacionados con la esfera cardiovascular y respiratoria; son muy infrecuentes otros como las alteraciones neurológicas y psiquiátricas (fatiga, confusión, depresión y alucinaciones)⁶. Dentro de los cardiovasculares, destacan las hipotensiones arteriales (desde mínimas hasta extremas)^{4,5}, las bradicardias sinusales⁶⁻⁸ (como en nuestro caso clínico), los bloqueos aurículo-ventriculares de primer, segundo y tercer grados^{7,9,10}, las paradas sinusales¹¹, la fibrilación auricular¹² y algunos casos de insuficiencia cardíaca^{6,13}. Las reacciones adversas cardiovasculares son más frecuentes y de peor pronóstico cuando el betabloqueante oftálmico interactúa con otros fármacos bradicardizantes (verapamilo, flecainida, quinidina...)^{14,15}. Las reacciones adversas respiratorias que se producen son básicamente insuficiencias respiratorias y broncoespasmos; son más frecuentes y clínicamente más importantes en pacientes con afectaciones crónicas respiratorias (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica...)^{1,2,4,6,16}, pero pueden también aparecer en sujetos sin patología respiratoria⁸.

El hecho de que la bradicardia sinusal sea junto a las hipotensiones arteriales el efecto adverso sistémico más frecuente del timolol intraocular, que

los bloqueos cardíacos secundarios a éste son infrecuentes y que tras la retirada del colirio la bradicardia sinusal desaparece pero persiste el bloqueo bifascicular (las reacciones adversas sistémicas de los betabloqueantes intraoculares son reversibles al dejar la instilación del fármaco en más del 90% de los casos), hace que el diagnóstico más probable de la paciente sea el de bradicardia sinusal secundaria a timolol oftálmico y bloqueo bifascicular posiblemente anterior al tratamiento con el colirio.

El tratamiento de una bradicardia sinusal por fármacos (la secundaria a timolol intraocular, por ejemplo) consiste en la retirada de éstos y la derivación al nivel hospitalario cuando el paciente presente inestabilidad hemodinámica o clínica importante.

CONCLUSIÓN

La causa más frecuente de bradicardia sinusal es la secundaria a fármacos, entre ellos los betabloqueantes. Si bien se piensa con facilidad en esta entidad cuando la administración es sistémica, no se hace tanto cuando se utiliza de manera tópica en el tratamiento del glaucoma para la disminución de la presión intraocular, patología muy prevalente en la edad geriátrica, por otro lado un colectivo de pacientes con elevada tasa de interacciones farmacológicas (edad avanzada, cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, polimedicación...).

La bradicardia sinusal y la hipotensión arterial son los efectos sistémicos más relevantes; suelen ser reversibles tras la retirada del colirio y se debe tener cuidado con la administración de betabloqueantes oftálmicos en pacientes con patologías cardíacas y respiratorias y en los que estén en tratamiento con fármacos bradicardizantes.

Los efectos sistémicos cardiovasculares son más incidentes y con una prolongación mayor cuando se utiliza el betabloqueante en solución al 0,5% que en hidrogel al 0,1%.

Finalmente, hay que decir que los últimos estudios realizados parecen indicar que existe una predisposición genética a la aparición de estas reacciones adversas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen T, Lehtimäki T, Mäenpää J, Ropo A, Uusitalo H, Kähönen M. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:237-45.
2. Diggory P, Heyworth P, Chau G, McKenzie S, Sharma A. Unsuspected bronchospasm in association with topical timolol--a common problem in elderly people: can we easily identify those affected and do cardioselective agents lead to improvement? *Age Ageing* 1994;23:17-21.
3. Yang Y, Wu K, Yuan H, Yu M. Cytochrome oxidase 2D6 gene polymorphism in primary open-angle glaucoma with various effects to ophthalmic timolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:163-71.
4. Brooks AM, Gillies WE. Ocular beta-blockers in glaucoma management. *Clinical pharmacological aspects. Drugs Aging* 1992;2:208-21.
5. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol* 1999;128:301-9.
6. Munroe WP, Rindone JP, Kershner RM. Systemic side effects associated with the ophthalmic administration of timolol. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:85-9.
7. Anguita M, Torres F, Giménez D, Segura J, Aumente D, Suárez de Lezo J, et al. Bradiarritmias secundarias al uso de timolol ocular. A propósito de 3 casos. *Rev Esp Cardiol* 1992;45:71-3.
8. Novack GD, O'Donnell MJ, Molloy DW. New glaucoma medications in the geriatric population: efficacy and safety. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:956-62.
9. Rubín López JM, Hevia Nava S, Veganzones Bayón A, Barriales Álvarez V. Bloqueos atrioventriculares secundarios a betabloqueantes tópicos oftálmicos. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:532.
10. Sharifi M, Koch JM, Steele RJ, Adler D, Pompili VJ, Sopko J. Third degree AC block due to ophthalmic timolol solution. *Int J Cardiol* 2001;80:257-9.
11. Treseder AS, Thomas TP. Sinus arrest due to timolol eye drops. *Br J Clin Pract* 1986;40:256-8.
12. Patane' S, Marte F, Di Bella G, Pugliatti P. Atrial fibrillation, pharmacological cardioversion and topical ophthalmic beta-blocker use. *Int J Cardiol* 2008;126:43-6.
13. Bäcklund M, Kirvela M, Lindgren L. Cardiac failure aggravated by timolol eye drops: preoperative improvement by changing to pilocarpine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:379-81.
14. Minish T, Herd A. Symptomatic bradycardia secondary to interaction between topical timolol maleate, verapamil, and flecainide: a case report. *J Emerg Med* 2002;22:247-9.
15. Dinai Y, Sharir M, Naveh N, Halkin H. Bradycardia induced by interaction between quinidine and ophthalmic timolol. *Ann Intern Med* 1985;103:890-1.
16. Odeh M, Oliven A, Bassan H. Timolol eyedrop-induced fatal bronchospasm in an asthmatic patient. *J Fam Pract* 1991;32:97-8.