

Caso Clínico

Bloqueo auriculo ventricular de 3° grado asociado al uso tópico oftálmico de timolol

Complete atrioventricular block associated with the topical ophthalmic use of timolol

Lucrecia M Burgos, Victoria P Galizia Brito, Luciano Battioni, Juan P Costabel

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de junio de 2016
Aceptado después de revisión el
17 de agosto de 2016
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Bloqueo atrioventricular
Timolol
Marcapasos

Keywords:

Atrioventricular block
Timolol
Pacemaker

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 88 años de edad que consulta por mareos en contexto de un bloqueo auriculo ventricular completo. Presenta el antecedente de utilización de gotas oftálmicas de timolol por glaucoma, con la última aplicación 2 horas antes de la consulta. Durante la internación el timolol tópico fue discontinuado resolviendo la anomalía de la conducción 24 horas después. Destacamos la importancia de tener presente los efectos adversos de este betabloqueante, aún en aplicación tópica, tan utilizada en oftalmología.

Complete atrioventricular block associated with the topical ophthalmic use of timolol.

ABSTRACT

We present a case of an 88-year-old woman presenting dizziness and complete atrioventricular block in the 12-lead EKG. She has a personal history of glaucoma, using timolol eye drops, with the last application 2 hours before admission. During hospitalization, topical timolol was discontinued; 24 hours later we recorded a normal 12-lead EKG. We emphasize the importance of taking into account the adverse effects of this beta-blocker, even in its topical application, so often used in ophthalmology.

El timolol tópico es un bloqueante betaadrenérgico no selectivo, comúnmente utilizado para el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. A pesar de que la concentración sistémica luego de la administración de β -bloqueantes tópicos es baja en comparación a las alcanzadas con los -bloqueantes orales, esta vía de administración puede inducir efectos cardiovasculares, respiratorios, metabólicos y en el sistema nervioso central¹. Presentamos a continuación el caso de una paciente que presentó bloqueo auriculoventricular completo asociado al uso tópico de timolol ocular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 88 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia como factores de riesgo cardiovasculares. Presenta el antecedente de glaucoma de ángulo abierto diagnosticado 2 años antes, en contexto de pérdida total de la visión del ojo derecho, con posteriores controles oftalmológicos estrictos mensuales con medición de presión intraocular.

La paciente solicita la atención del servicio de emergencias en domicilio por mareos de reciente comienzo. En el control se constata tensión arterial de 180/100 y bradisfigmia por lo que se realiza un electrocardiograma que evidencia bloqueo auriculo ventricular de tercer grado con frecuencia cardíaca de 35 lpm. Su medicación habitual era: simvastatina 20 mg día, candesartán 8 mg día, timolol tópico 0.5% (1 gota 2 veces al día). Es trasladada a nuestra institución para su tratamiento.

A su ingreso, se constata bradicardia, en el electrocardiograma (ECG) con bloqueo auriculo ventricular completo (**Figura 1**). El laboratorio de ingreso muestra: hematocrito 45%, creatinina 0.85 mg/dl, urea 30 mg/dl, sodio 143 mEq/l, potasio 4.5mEq/l. Radiografía de tórax con índice cardiotorácico conservado, senos costofrenicos libres, sin ensanchamiento mediastinal y sin signos de hipertensión venulo-capilar pulmonar. El ecocardiograma evidencia función sistólica ventricular izquierda conservada sin trastornos de motilidad, ni valvulopatías significativas asociadas.

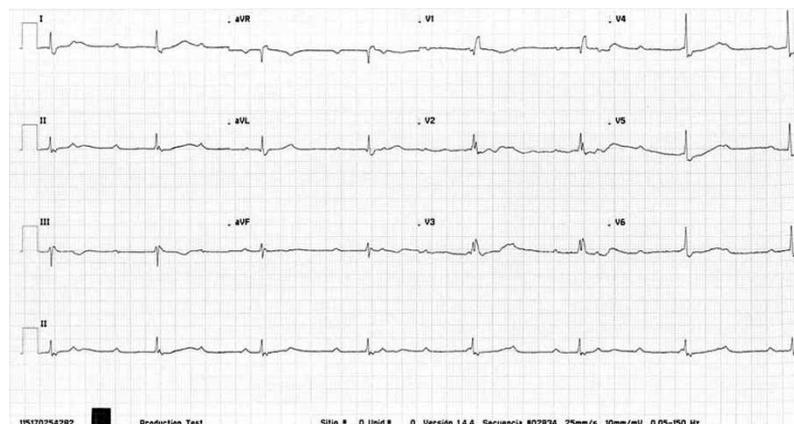


FIGURA 1.

ECG de ingreso que muestra bloqueo auriculoventricular completo con escape con QRS ancho.

Como manejo inicial se realizó monitoreo por telemetría y suspensión de timolol como eventual desencadenante.

El monitoreo ECG de las primeras 24 hs evidencia mejoría espontánea de la conducción con conducción auriculoventricular 2:1 (Figura 2). El ECG a 48 hs mostró resolución completa del trastorno de conducción auriculoventricular (Figura 3).

Su oftalmólogo al evaluarla nuevamente decide continuar con timolol y atento a que presenta trastornos de conducción ventricular (bloqueo completo de rama derecha) con requerimiento prolongado de tratamiento con timolol tópico, se consensúa el implante de marcapasos permanente para facilitar el manejo farmacológico de su glaucoma de ángulo abierto.

DISCUSIÓN

El glaucoma de ángulo abierto, condición altamente prevalente en sujetos >40 años, se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante. Muchos de los medicamentos para tratar el glaucoma, cuando se absorben sistémicamente, afectan el sistema nervioso simpático y parasimpático, y pueden causar toxicidad cardiovascular². Estos efectos adversos se asocian frecuentemente al uso prolongado de agentes potencialmente

tóxicos en adultos mayores, los más propensos a enfermedades crónicas en los ojos. Por otra parte, es frecuente que los pacientes no asocien sus síntomas con los medicamentos oculares, y en consecuencia no suelen reportarlos³.

Durante años, los betabloqueantes tópicos se consideraron tratamiento de elección para el glaucoma^{4,5}. Ochenta a 90% de lo administrado tópicamente se absorbe a través del conducto nasolagrimal e ingresa en la circulación sistémica a través de la mucosa nasal altamente vascularizada, sin atravesar el primer paso hepático. Es así que, la administración tópica oftálmica es más similar a la endovenosa que a la administración oral, incrementando el riesgo de reacciones adversas. Ya en el torrente sistémico timolol puede causar eventos cardiovasculares tales como bradicardia (con una frecuencia reportada 1/1000 a <1/100), arritmias cardíacas (1/10000 a <1/1000), hipotensión y síncope^{6,7}.

Los niveles plasmáticos máximos después de la administración tópica varían desde indetectable a 9.6 ng/ml, con un promedio de 1 ng/ml. Aunque esto es significativamente menor que las concentraciones plasmáticas después de la administración oral, es suficiente para inducir cierto grado de bloqueo beta-adrenérgico sistémico⁸. Los episodios de mareos y ocasionales caídas pueden ocurrir 1-2 horas después de la instilación de timolol⁹. La combinación fija de

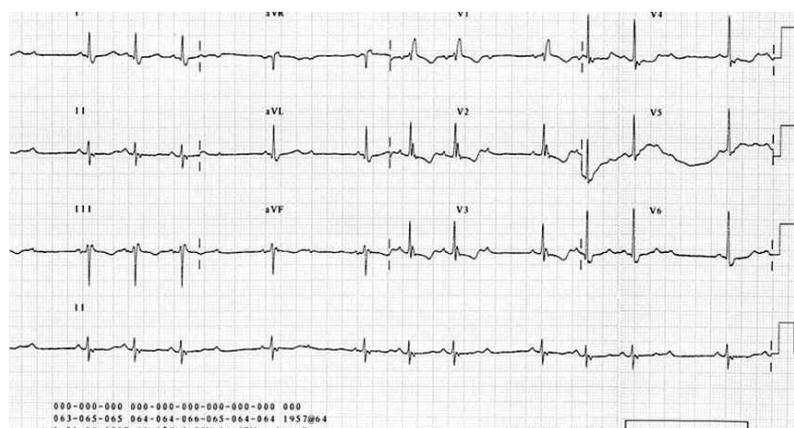


FIGURA 2.

ECG con conducción auriculoventricular 2:1 a 24 horas de la suspensión del timolol.

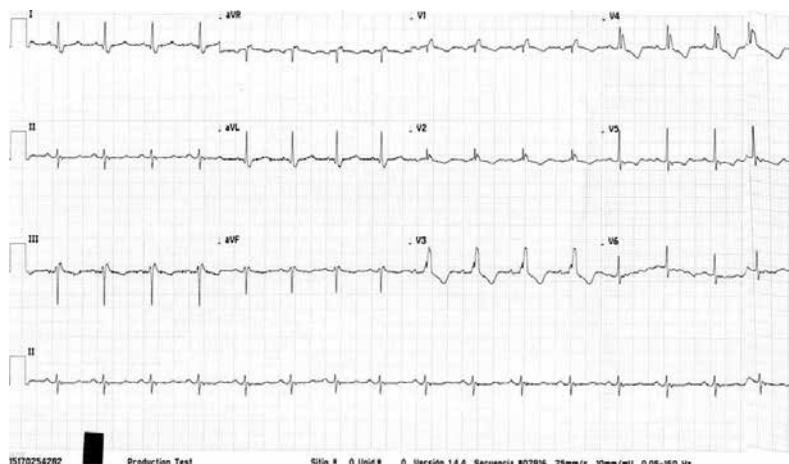


FIGURA 3.

ECG 48 horas después de la suspensión de timolol.

tafluprost 0.0015% / timolol 0.5% para el tratamiento del glaucoma mejora la tolerabilidad de ambos fármacos y con ello la adherencia al tratamiento¹⁰.

Existe correlación entre el nivel plasmático de timolol y varios efectos hemodinámicos, especialmente la frecuencia cardíaca, ante un tono beta-adrenérgico elevado. Cuando se utiliza una solución acuosa al 0.5% de timolol: la concentración máxima en plasma y la vida media de eliminación son más altos en pobres metabolizadores del CYP2D6¹¹. Edad, sexo, dosis del betabloqueante, presencia de bloqueo de rama o ritmo de escape no fueron predictores de recuperación de la conducción auriculoventricular¹².

CONCLUSIONES

La terapia tópica con timolol proporciona un efecto hipotensor ocular durante la curva de 24 horas. Se cree generalmente que la administración tópica de gotas para los ojos protege contra efectos sistémicos dañinos, y no es así. El timolol oftálmico puede causar serios efectos adversos cardiovasculares con diversos trastornos de conducción, por lo que antes del inicio del tratamiento, el control ECG debe realizarse siempre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz K, Budenz D. Current management of Glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* **2004**; 15: 119-26.
2. Han JA, Frishman WH, Wu Sun S, et al. Cardiovascular and respiratory considerations with pharmacotherapy of glaucoma and ocular hypertension. *Cardiol Rev* **2008**; 16 (2): 95-108.
3. Frishman WH, Kowalski M, Nagnur S, et al. Cardiovascular considerations in using topical, oral, and intravenous drugs for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: focus on beta-adrenergic blockade. *Heart Dis* **2001**; 3 (6): 386-97.
4. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* **2004**; 363: 1711-20.
5. Lee DA, Higginbotham EJ. Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health-Syst Pharm* **2005**; 62 (7): 691-9.
6. Mäenpää J, Pelkonen O. Cardiac safety of ophthalmic timolol. *Expert Opin Drug Saf* **2016**; 15 (11): 1549-61.
7. Sah AK, Suresh PK. Medical management of glaucoma: focus on ophthalmologic drug delivery systems of timolol maleate. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* **2016**; 22: 1-12.
8. Özcan KS, Güngör B, Osmonov D, et al. Management and outcome of topical beta-blocker-induced atrioventricular block. *Cardiovasc J Afr* **2015**; **26** (6): 210-3.
9. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, et al. Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2011**; 108 (5): 297-303.
10. Holló G, Katsanos A. Safety and tolerability of the tafluprost / timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Drug Saf* **2015**; 14 (4): 609-17.
11. Nieminen T, Lehtimäki T, Mäenpää J, et al. Ophthalmic timolol: plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. *Scand J Clin Lab Invest* **2007**; 67 (2): 237-45.
12. Sharifi M, Koch JM, Steele RJ, et al. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. *Int J Cardiol* **2001**; 80: 257-9.