

■ CASO CLÍNICO

Intervención farmacéutica en un caso de bradicardia asociada al uso de timolol por vía oftálmica

Pharmacist intervention in a case of bradycardia by ophtalmic timolol

Ramírez López C¹, Martínez López LA².

¹Farmacia Comunitaria. Casas de Lázaro (Albacete)

²Farmacia Comunitaria. Tiriez (Albacete)

ABREVIATURAS

MAP: Médico de atención primaria. **FC:** Frecuencia cardiaca.

RNM: Resultado negativo asociado a la medicación

PRM: Problema relacionado con medicamentos.

RESUMEN

Una paciente habitual de nuestra farmacia comunitaria nos consulta acerca de un cuadro de astenia, debilidad y fatiga de varias semanas de evolución. Tras realizar el estado de situación inicial y estudiar el caso detectamos varios problemas relacionados con medicamentos, siendo una marcada bradicardia el más acuciante. El estudio en detalle de la farmacoterapia de la paciente revela que la fracción de timolol absorbida tras su instilación ocular, que emplea para tratar su hipertensión ocular, podría ser responsable de una acusada disminución de su frecuencia cardiaca. Dicha bradicardia puede ser especialmente significativa en personas de edad avanzada y en individuos que, como consecuencia del polimorfismo de la enzima responsable del metabolismo de timolol, expresan un determinado genotipo con menor capacidad de biotransformación.

Fecha de recepción 16/11/2016 Fecha de aceptación 20/01/2017

Correspondencia: Carmen Ramírez

Correo electrónico: casasdelazarofarmacia@gmail.com

Intervenimos indicando a la paciente la conveniencia de que su médico valorase otras opciones para el tratamiento de la hipertensión ocular. Tras una visita a urgencias por el agravamiento de los síntomas, se constata la bradicardia severa y el betabloqueante es sustituido por un tratamiento alternativo (latanoprost). La intervención farmacéutica resulta en la retirada de timolol, la remisión de los síntomas y en la resolución de dos problemas relacionados con medicamentos.

Palabras clave: timolol, bradicardia, intervención farmacéutica, revisión de la farmacoterapia, farmacia comunitaria.

ABSTRACT

A 78-year-old woman who is patient of our community pharmacy asked for our advice. She has been experiencing symptoms such as asthenia, weakness and fatigue for some weeks. The patient was interviewed and main data concerning her pharmacological treatment were collected in an assessment form. Several negative outcomes associated with her medication were detected from which bradycardia was the main matter of concern.

A more detailed study of the case revealed that timolol eye drops, which our patient used to treat intraocular hypertension, were systemically absorbed and, thus, may cause adverse cardiovascular effects such as decreased heart rate. Bradycardia may be specially severe in aged persons, in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant enzyme inhibitors.

Finally, we issued a report in which we strongly recommend the patient to seek medical advice from her primary care physician in order to find an alternative to timolol treatment.

The patient visited the local hospital emergency unit because of an increase on her symptoms. After diagnosing severe bradycardia, a medical emergency team withdrew timolol eyedrops and prescribed an alternative treatment (latanoprost).

A few days after our intervention heart rate was normal, initial symptoms were no present and two main negative outcomes associated with her medication had been solved.

Key words: timolol, bradycardia, pharmacist intervention, pharmacotherapy review, community pharmacy.

INTRODUCCIÓN

Paciente habitual de nuestra farmacia comunitaria, mujer de 78 años, hace meses se siente decaída y muy débil, a veces se encuentra tan incapacitada que no puede realizar con normalidad sus quehaceres diarios. Lo ha consultado con su médico de atención primaria (MAP), quien realiza estudio electrocardiográfico sin hallazgos dignos de mención. Le ofrecemos la posibilidad de examinar su farmacoterapia y revisar su caso con más detalle. Concertamos una cita a la que debe acudir con toda la medicación que tome y con los registros y pruebas médicas recientes de las que disponga.

Los problemas de salud de la paciente son:

- 1.- Asma en tratamiento con budesonida 80 g + formoterol 4,5 g (Rilast®) desde hace cinco años, aproximadamente.
- 2.- Hipertensión ocular desde 2000 en tratamiento con timolol 0.5%. Controles periódicos con oftalmólogo. Su tratamiento anterior con latanoprost (Xalatan®) le fue sustituido en mayo de 2015 por efectos adversos locales (hiperemia e irritación).
- 3.- Hipertensión arterial diagnosticada en 2010. En tratamiento con amlodipino 5 mg + valsartan 160 mg (Dafiro® 5/160).
- 4.- Artrosis en tratamiento con pidolato de calcio 4500 mg + colecalciferol 400 UI (Osvical D®), condroitín sulfato 400 mg (Condrosan®) y paracetamol 1 g.
- 5.- Insomnio en tratamiento con zolpidem 10 mg (Stilnox®).
- 6.- Toma omeprazol, 20 mg/día, dice que como preventivo de molestias gástricas.

Aporta registro de medidas de presión arterial, que toma ella misma en casa, con valores en el entorno de 130/85 mm Hg en todo el intervalo de tiempo. Los datos de frecuencia cardiaca (FC) registrados promedian 43/45 latidos por minuto. Conoce toda su medicación, relaciona cada fármaco con su indicación, es adherente y cumple las posologías prescritas. Su madre perdió progresivamente la visión en ambos ojos, se sospecha que a consecuencia de glaucoma. El estado de situación inicial de la paciente se resume en la Tabla 1.

FASE DE ESTUDIO

Realizamos una revisión bibliográfica centrada en los aspectos más relevantes del caso.

1.- Rilast® es una asociación de un corticoide (budesonida) y un beta-2 adrenérgico de acción larga (formoterol). Se usa en pacientes con asma como tratamiento de mantenimiento o como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el control de los síntomas, que es el caso de nuestra paciente. La ficha técnica del medicamento describe la interacción farmacocinética entre formoterol y fármacos bloqueantes beta adrenérgicos: su administración conjunta puede reducir o inhibir el efecto del formoterol: se recomienda evitar administrar Rilast® junto a bloqueantes beta adrenérgicos, incluso en forma de colirio.

2.- El timolol es un betabloqueante ampliamente utilizado como tratamiento de la hipertensión ocular, principal factor de riesgo de glaucoma. Es muy efectivo administrado por vía oftálmica, tanto de forma aislada como en combinación: disminuye la presión intraocular sin acompañar de trastornos de acomodación ni requerir ajuste de dosis. Se sabe que timolol, tras su aplicación oftálmica, se absorbe a través del conducto lacrimal, mucosa nasal y orofaríngea, vías por las que no sufre efecto metabólico de primer paso.

Tras su absorción, la concentración sistémica es lo suficientemente elevada como para provocar reacciones adversas cardiovasculares descritas para betabloqueantes orales no selectivos, principalmente bradicardia e hipotensión¹. Se ha estimado que la instilación de una gota de timolol al 0,5% en cada ojo equivale a la exposición a una dosis oral de entre 5 y 10 mg, reproduciendo la biodisponibilidad, parámetros farmacocinéticos y efectos cardiopulmonares de su administración intravenosa². De hecho, se comercializan formulaciones de timolol como monoterapia en forma de hidrogel diseñadas para reducir su absorción sistémica y, por lo tanto, sus efectos adversos respecto a la presentación en colirio. Bradicardia, fatiga y astenia son reacciones adversas recogidas en la ficha técnica de timolol, aunque sin hacer referencia a su frecuencia.

Fecha: septiembre 2015						
Sexo: mujer		Edad: 78 años	IMC: 19.2 (158 cm, 48 kg)		Alergias: metales	
Problemas de Salud (PS)			Medicamentos			
Inicio	PS	Control	Inicio	Principio Activo	Pauta prescrita	Pauta usada
2010	HTA	Si		Amlodipino 5 mg + Valsartan 160 mg	1-0-0	1-0-0
Varios años	Artrosis	Si		Pícolato calcio 4500 mg + Colecalciferol 400UI	1-0-1	1-0-1
				Condroitin sulfato 400 mg	0-2-0	0-2-0
				Paracetamol 1 g	Si precisa	Si precisa
2010	Asma	Si		Budesonida 80 µg + Formoterol 4.5 µg	1-0-1	1-0-1
Varios años	Insomnio	Si		Zolpidem 10 mg	0-0-1	0-0-1
2000	Hipertensión ocular	Si	mayo 2015	Timolol 0.5%	1-0-1	1-0-1
Varios años	Riesgo gastrolesión	Si		Omeprazol 20 mg	1-0-0	1-0-0
Parámetros biológicos						
TA (mm Hg) y FC (lpm): Valores medios de 130 / 85 mm Hg y 43 / 45 lpm desde septiembre 2015						
Bioquímica general y hematimetría						
No dispone de datos, asegura que los valores de su último control analítico eran normales (noviembre 2015)						

Tabla 1: Estado de situación inicial de la paciente: problemas de salud, tratamiento y posologías.

Existen casos registrados en la literatura científica reciente consultada donde se evidencia que el efecto de la fracción de fármaco absorbida por vía oftálmica sobre la frecuencia cardiaca debe tenerse en consideración^{3,4} en especial en personas de edad avanzada. Timolol es mayoritariamente metabolizado por el citocromo P450 CYP2D6 y su farmacocinética depende en gran medida del polimorfismo de la enzima. Se ha comprobado que, para el fenotipo denominado metabolizador lento, los niveles plasmáticos de timolol y la reducción de la frecuencia cardiaca son significativamente mayores que para el resto de fenotipos⁵.

Con esta información, creemos necesario valorar la posibilidad de que la bradicardia y resto de síntomas asociados que presenta la paciente puedan estar directamente relacionados con la absorción sistémica del betabloqueante.

3.- La paciente tiene entre sus prescripciones electrónicas omeprazol. Tras revisar su medicación creemos que no existe indicación terapéutica para su prescripción, si bien tampoco se detectan riesgos de RNM asociados a su empleo.

EVALUACIÓN

Decidimos estudiar el caso de la paciente a consecuencia de su marcada astenia, fatiga y debilidad, que tras la fase de estudio relacionamos con un resultado negativo asociado a la medicación (RNM) de inseguridad debido al tratamiento de su hipertensión ocular con timolol. El problema relacionado con medicamentos (PRM) era la posibilidad de efectos adversos.

El tratamiento concomitante del aumento de la presión intraocular con beta bloqueantes y del asma con RILAST® se identifica como riesgo de RNM de inseguridad, siendo el PRM su interacción.

Consideramos que omeprazol está prescrito sin indicación lo que supone un RNM de no necesidad. PRM: medicamento no necesario.

INTERVENCIÓN

Todas las intervenciones descritas se llevaron a cabo con la paciente. La estrategia completa de intervención y el plan de actuación se resumen en la Tabla 2.

Problema de Salud / PRM detectado	Intervención	Medicamento implicado	Objetivo de la intervención	Propuesta a paciente y/o médico
Hipertensión ocular / Posibilidad efectos adversos	1	Timolol	Considerar efectos sistémicos del beta bloqueante	Informar a MAP para valorar suspensión del tratamiento y alternativa terapéutica. Facilitar instrucciones de uso correcto.
Asma / Interacción	2	Timolol y formoterol	Evaluar riesgo de tratamiento concomitante de beta bloqueante, incluso tópico, y beta adrenergico	Valorar tratamientos alternativos. Informar MAP si aparecen síntomas respiratorios
Riesgo gastrolesión / Medicamento no necesario	3	Omeprazol	Avenguar el motivo de la indicación del inhibidor de la bomba de protones	Considerar la necesidad y la indicación de la prescripción

Tabla 2: Estrategia de intervención y plan de actuación

RESULTADOS

Los resultados de las intervenciones, recogidos en la Tabla 3, se obtuvieron tras una visita de la paciente a urgencias de su hospital de referencia al agudizarse su sintomatología. El médico del servicio, constatada la bradicardia, suspende timolol y reinicia tratamiento con latanoprost. Se remite informe de la situación a MAP y oftalmólogo para su valoración en la próxima consulta.

En una visita posterior de la paciente supimos que sus valores de FC se han normalizado y la sintomatología asociada a la bradicardia ha desaparecido. Además, nos informa de que un hermano suyo, también en tratamiento con timolol, ha padecido bradicardia, aunque en su caso no era sintomática. Tras la suspensión del tratamiento su FC también aumentó hasta niveles normales. Ésto constituye una evidencia en favor de la posibilidad de que ambos expresen un fenotipo P450 CYP2D6 metabolizador lento.

Intervención	Problema de Salud	Medicamento / PRM	Resultado de la intervención	Situación en la actualidad (Marzo 2016)
1	Hipertensión ocular	Timolol / posibilidad efectos adversos	Médico de servicio de urgencia respalda intervención y recomienda suspender tratamiento con beta bloqueante tópico	La bradicardia y resto de síntomas remitieron tras pocos días. Pendiente consulta con oftalmólogo para tratamiento alternativo
2	Asma	Timolol - Formoterol / interacción	La suspensión del beta bloqueante elimina el riesgo de RNM	Riesgo de RNM y PRM ya no están presentes
3	Riesgo gastrolesión	Omeprazol / medicamento no necesario	Se desconoce todavía	No ha habido cambios.

Tabla 3: Descripción del resultado de las intervenciones

Parte de este trabajo ha sido presentado en formato poster en el VII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios de la SEFAC celebrado en Zaragoza en mayo de 2016.

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(2): 237–245.
- 2.- Korte JM, Kaila T, Saari KM. Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eye-drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240: 430–435.
- 3.- Pratt NL, Ramsay EN, Ellett LMK, Nguyen TA, Roughead EE. Association between ophthalmic timolol and hospitalisation for bradycardia. *J. Ophthalmol.* 2015, Article ID 567387. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/567387>
- 4.- Zagaria, MAE. Symptomatic Bradycardia: Ophthalmic Beta-Blockers in Older Adults. *US Pharm.* 2016; 41(10):15-17.
- 5.- Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, Vapaatalo H, Mäenpää J. Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects on an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 108: 297–303.