

Intoxicación por brimonidina en pediatría. Presentación como síndrome de hipertensión intracraneal

M.A. Fernández Fernández, M.D. Morillo Rojas, M.A. Ribó Golovart y A. Ribó Marco

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Antecedentes

La brimonidina es un fármaco muy lipofílico absorbido muy bien por vía transcorneal, que atraviesa la barrera hematoencefálica, con el potencial efecto tóxico para el sistema nervioso central que esto supone.

Objetivos

Dar a conocer los efectos secundarios de la brimonidina tópica y remarcar la necesidad de precaución con fármacos tópicos en pediatría.

Conclusiones

La brimonidina se desaconseja en niños pequeños y lactantes. Sus efectos secundarios sistémicos pueden ser graves o incluso letales. Debemos sospecharlo en pacientes tratados con síntomas compatibles en los que se descarta patología orgánica. Debemos actuar suspendiendo el fármaco y adoptando las medidas de soporte necesarias.

Palabras clave:

Brimonidina. Intoxicación. Efectos adversos.

BRIMONIDINE INTOXICATION IN PAEDIATRICS. A PRESENTATION AS INTRACRANIAL HYPERTENSION SYNDROME

Background

Brimonidine is an extremely lipophilic drug which is absorbed very well through the cornea and thus crosses the blood-brain barrier. This is very important for any potential toxic effects on the CNS.

Objectives

To show the adverse effects of brimonidine and advise the need for caution in its use in the paediatric population.

Conclusions

Brimonidine is prohibited from use in toddlers and infants. Its adverse effects can be severe or lethal. It should

be suspected in treated patients with compatible symptoms in whom organic disease has been ruled out. We must stop the use of brimonidine and adopt support measures.

Key words:

Brimonidine. Intoxication. Adverse effects.

INTRODUCCIÓN

Como alternativa a la acetazolamida oral y a los bloqueadores β en el tratamiento de la hipertensión ocular infantil tenemos otros hipotensores con menos efectos adversos como los α -adrenérgicos (brimonidina, clonidina y apraclonidina). La composición química de éstos aumenta su selectividad por los receptores α , y aunque esto les otorga teóricamente una mejor tolerabilidad, se han descrito casos con afectación sistémica grave^{1,2}.

La brimonidina es una sustancia muy lipofílica que se absorbe bien a través de la córnea y atraviesa la barrera hematoencefálica. Esto le proporciona un efecto tóxico potencial para el sistema nervioso central (SNC). El fabricante del tartrato de brimonidina, (Alphagan, Allergan; Irvine, California), dada la existencia de varios casos notificados de hipotensión, bradicardia, hipotermia, hipotonía y apnea tras su uso tópico, recomendó evitar su uso en niños pequeños^{3,4}. Se desconoce cuál es el mecanismo que desencadena estos efectos adversos^{5,6}.

OBJETIVOS

Dar a conocer los efectos adversos de la brimonidina tópica y llamar la atención sobre la necesidad de ser precavidos con los fármacos tópicos en pediatría.

Correspondencia: Dr. M.A. Fernández Fernández.
Condesa Morales, 2, 3º A. 11100 San Fernando. España.
Correo electrónico: Drlo13@hotmail.com

Recibido en enero de 2008.
Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un lactante varón de 4 meses y 6 kg de peso, al que trajeron a nuestro servicio de urgencias por un cuadro de inicio brusco y evolución progresiva consistente en letargo, hipotonía y rechazo del alimento. Al ser atendido, se constató bradicardia, hipertensión, escasa respuesta a estímulos y movimientos faciales anormales, síntomas típicos de los síndromes de hipertensión intracraneal.

Dada la edad y el cuadro clínico del paciente, tuvimos que tomar medidas de soporte urgentes con canalización de vía venosa, sueroterapia, monitorización continua electrocardiográfica (ECG), pulsioximetría y controles de la presión arterial. Se realizó extracción sanguínea para hemograma, bioquímica, coagulación, equilibrio ácido-base (EAB) en gasómetro y hemocultivo, y se suspendió todo el tratamiento referido por la madre.

En la anamnesis se detectó que el paciente, con antecedentes de prematuridad, había sido intervenido unos 3 días antes de cataratas congénitas bilaterales de etiología desconocida. Sin complicaciones postoperatorias, inició tratamiento tópico con prednisona y ciclopentolato, según refirió la madre.

En la exploración y los estudios analíticos no se detectaron datos que orientaran a complicaciones postoperatorias ni procesos infecciosos, no había fiebre, ni tampoco abombamiento de fontanelas, petequias, etc. Ni en la exploración ni en las pruebas de imagen realizadas –ecografía cerebral y abdominal– se detectaron datos sugerentes de procesos tumorales, hemorrágicos, digestivos (como vólvulo, invaginación, etc.) o infecciosos. Tampoco se encontraron alteraciones en la bioquímica sanguínea, radiografía de tórax o ECG que orientaran hacia trastornos hidroelectrolíticos, patología cardíaca o respiratoria, respectivamente, salvo una leve alcalosis respiratoria fruto de la polipnea que presentaba el paciente. Por otro lado, el ciclopentolato no produce este tipo de efectos adversos.

Ante la normalidad de todos los estudios y el cuadro clínico del paciente, volvimos a historiar a la familia y les solicitamos que trajeran la medicación que estaban administrando. Descubrimos la existencia de un recipiente de tartrato de brimonidina 0,2%. Al interrogar de nuevo a la madre, comunicó que 24 h antes del ingreso, tras acudir a revisión en consultas externas de oftalmología, se añadió brimonidina tópica al tratamiento previo. Se pausó una gota cada 8 h en cada ojo. Se pudo comprobar que el inicio del cuadro coincidió aproximadamente con la tercera aplicación. Con la sospecha de reacción adversa a la administración de brimonidina tópica, se mantuvo el tratamiento de soporte y control de constantes. Aproximadamente unas 6 h después de la última administración del fármaco al paciente, se pudo comprobar una mejoría evidente y progresiva del cuadro clínico hasta su completa resolución. En 24 h el paciente fue dado de

alta de nuestro servicio asintomático y con ausencia de secuelas evidentes.

CONCLUSIONES

El glaucoma es una de las causas más comunes de ceguera, la segunda causa mayor de ceguera bilateral⁷, y afecta a unos 13 millones de personas en el mundo⁸. La incidencia del glaucoma congénito primario es tan sólo de 1:10.000 nacidos, a la que habría que añadir todas las formas de glaucoma secundario infantil.

Los agonistas α_2 -adrenérgicos actúan disminuyendo la producción de acuoso en el cuerpo ciliar y aumentando su salida vía uveoescleral^{9,10}. Poseen una acción rápida disminuyendo la presión intraocular a las 2 h de la instilación, con una duración media de 12 h, y favorecen el flujo sanguíneo retiniano¹¹; su efecto puede detectarse 3 semanas después de haber dejado su uso¹², y puede utilizarse en asociación con otros hipotensores⁹. La brimonidina tiene una mayor selectividad y potencia que la clonidina y la aproclonidina⁹.

Añadidos a los expuestos anteriormente, se han descrito otros casos de reacciones adversas a la brimonidina consistentes en afectación sistémica^{13,14} o depresión del SNC^{15,16}. Debido a estos antecedentes descritos, la existencia de alternativas terapéuticas, las reacciones adversas graves notificadas en la bibliografía y nuestra experiencia con este caso, podemos concluir que la brimonidina y sus análogos α -adrenérgicos son fármacos desaconsejados en lactantes y niños pequeños, especialmente menores de 20 kg de peso. Sospecharemos su uso en pacientes con las características clínicas expuestas en los que se descarta patología orgánica, y tendremos que actuar suspendiendo el fármaco y adoptando las medidas de soporte necesarias hasta la resolución del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montero de Espinosa I, Márquez de Aracena R, Morales C. Tratamiento de la hipertensión ocular infantil con colirio de brimonidina 0,2%. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81:155-9.
2. Prok L, Hall D. A 24-day old with episodic lethargy, hypotonia, and apnea: the eyes have it. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:226-8.
3. Lambert J. Allergan; notification of labelling change to the Pediatric Use section of Alphagan. January 12, 1998. COMPLETE TAR CITA.
4. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS*. 2001;5:281-4.
5. Daubert GP. Is brimonidine ophthalmic a safe therapy for infants? *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:289-92.
6. Jeffrey OC, Zabriskie NA, Kwon YH, Barbe ME, Scott WE. Apparent central nervous system depression in infants after the use of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:255-6.
7. Bateman DN, Clark R, Azuara-Blanco A, Bain M, Forrest J. The effects of new topical treatments on management of glaucoma in Scotland: an examination of ophthalmological health care. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:551-4.

8. Katz LJ. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs. timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. Brimonidine Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:20-6.
9. LeBlanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine Study Group 2. *Ophthalmology.* 1998;105:1960-7.
10. Derick RJ, Robin AL, Walters TR, Barnebey HS, Choplin N, Schuman J, et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology.* 1997;104:131-6.
11. Rolle T, Cipullo D, Vizzeri GM, Triggiani A, Brogliatti B. Evaluation and comparison between the effects on intraocular pressure and retinal blood flow of two antiglaucomatous drugs administered in monotherapy: brimonidine and latanoprost. Preliminary results. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;232:50-2.
12. Stewart WC, Holmes KT, Johnson MA. Washout periods for brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:798-9.
13. Korsch E, Grote A, Seybold M, Soditt V. Systemic adverse effects of topical treatment with brimonidine in an infant with secondary glaucoma. *Eur J Pediatr.* 1999;158:685.
14. Berlin R, Sing K, Lee U, Steiner R. Toxicity from use of brimonidine ophthalmic solution in an infant and reversal with naloxone. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:506.
15. Carlsen JO, Zabriskie NA, Kwon YH, Barbe ME, Scott WE. Apparent central nervous system depression in infants after the use of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:255-6.
16. Berlin RJ, Lee UT, Samples JR, Rich LF, Tang-Liu DD, Sing KA, et al. Ophthalmic drops causing coma in an infant. *J Pediatr.* 2001;138:441-3.