

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR INFANTIL CON COLIRIO DE BRIMONIDINA 0,2%

OCULAR HYPERTENSION IN CHILDREN TREATED WITH BRIMONIDINE 0.2%. A CLINICAL STUDY

MONTERO-DE-ESPINOSA I¹, MÁRQUEZ-DE-ARACENA R¹, MORALES C¹

RESUMEN

Objetivos: Se ha valorado la seguridad y eficacia de uso del colirio de brimonidina 0,2% en niños.

Método: Se estudiaron doce niños con hipertensión ocular (21 ojos) y contraindicación del uso de beta-bloqueantes. Se realiza estudio descriptivo de casos sucesivos de niños que necesitaban tratamiento médico tópico por hipertensión ocular.

Resultados: En cuanto a la eficacia del tratamiento se observa un descenso medio de la PIO de 5 DE 1,8 mmHg (21% de la PIO basal) y en cuanto a la seguridad en el uso del medicamento se encontró con síntomas más frecuentes a nivel local el escozor en un 52,38% de los casos y a nivel sistémico la aparición de somnolencia en dos casos.

Palabras claves: Hipertensión ocular, glaucoma infantil, brimonidina.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of topical brimonidine 0.2% use in children.

Materials and methods: A descriptive study of twelve successive children (21 eyes) who needed topical treatment of intraocular hypertension, and where the use of b-blockers was contraindicated.

Results: During treatment we observed an average decrease of IOP of 5 SD 1.8 mmHg (21% of basal IOP), but found more common local symptoms, with stinging being complained of in 52.4% of cases. Somnolence was also complained of in two cases (*Arch Soc Esp Ophthalmol 2006; 81: 155-160*).

Key words: Ocular hypertension, glaucoma, paediatric, brimonidine.

INTRODUCCIÓN

La acetazolamida por vía oral es la indicación comúnmente aceptada como tratamiento médico de la hipertensión ocular, a la que se recurre en casos extremos y durante un corto período de tiempo debido a

los múltiples efectos indeseables a nivel sistémico. Una alternativa razonable sería utilizar los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía tópica, en nuestra experiencia no hemos encontrado buenos resultados ya que su instilación en niños resulta problemática y poco eficaz debido al escozor que produce.

Recibido: 16/4/04. Aceptado: 17/3/06.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Servicio de Oftalmología. Sevilla. España.

¹ Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Ignacio Montero de Espinosa

Hospital Virgen del Rocío. Docencia de Pregrado

Avda. Manuel Siurot, s/n

41013 Sevilla

España

E-mail: eiagnacio.montero.sspa@juntadeandalucia.es

Asimismo, el uso de beta-bloqueantes tópicos, durante mucho tiempo fue la única alternativa disponible, pero su aplicación como *uso compasivo del medicamento* es limitada también debido a sus importantes efectos indeseables.

Como alternativa a estas dos opciones se dispone de otros hipotensores: los alfa-2 adrenérgicos, que los hacen susceptibles de ser utilizados en niños debido a su mejor tolerancia sistémica. Su uso puede parecer contraindicado tras la aparición de algún efecto secundario aislado de alteración sistémica (1-3) y depresión del sistema nervioso central (4,5) tras su uso en niños.

El glaucoma es una de las causas más comunes de ceguera y la segunda causa mayor de ceguera bilateral (6), y afecta a unos 13 millones de personas en el mundo (7) siendo sólo la incidencia del glaucoma congénito primario de 1:10.000 nacidos a la que habría que añadir todas las formas de glaucoma secundario infantil.

La brimonidina, clonidina y apraclonidina son agonistas alfa-2 adrenérgicos. Debido a su composición química aumentan la selectividad por los receptores alfa-2 disminuyendo potencialmente las reacciones alérgicas, sobre todo la brimonidina (8), más estable que la apraclonidina. En comparación con prostaglandinas (latanoprost 0,005%), parece reducir menos la PIO aunque produce menos hiperemia (9). El tartrato de brimonidina 0,2% tiene similar efecto que la dorzolamida 2%, aunque es mejor tolerada (6) y mayor que el maleato de timolol 0,5% (7,10).

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos actúan disminuyendo la producción de acuoso en el cuerpo ciliar y aumenta su salida —vía uveoescleral— (10) mediante la activación de dichos receptores adrenérgicos en los tejidos (8), poseen una acción rápida disminuyendo la PIO a las 2 horas de la instilación, con una duración media de 12 horas, asimismo favorecen el flujo sanguíneo retiniano (11); su efecto puede detectarse 3 semanas después de haber dejado su uso (12) y puede utilizarse en asociación con otros hipotensores (10). La brimonidina tiene mayor selectividad y potencia que la clonidina y apraclonidina (10).

El uso tópico de brimonidina parece mejorar la sensibilidad al contraste (13), previene los incrementos de PIO postláser tras iridectomía, capsulotomía con láser YAG (14) y trabeculoplastia con argón (15); parece tener menos efectos secundarios que otros alfa-2 agonistas (clonidina, apraclonidi-

na) (8) gracias a su posible estabilidad oxidativa (16); 7-15% padecen algún tipo de conjuntivitis alérgica, blefaritis alérgica, conjuntivitis folicular y uveitis anterior, apareciendo a los 6-9 meses de uso y desapareciendo tras suspender la medicación (16). Se ha descrito alguna sensación de somnolencia y fatiga (16,18) y alguna reacción dermatológica aislada (19) aunque otros no han encontrado ninguna reacción de taquifilaxia (12).

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del grupo de estudio

Se estudiaron 21 ojos de doce niños con hipertensión ocular en los que estaba contraindicado el uso de beta-bloqueantes. Ocho eran varones y cuatro niñas con edades comprendidas entre cinco y catorce años (10 DE 4,81); nueve de estos niños padecían glaucoma congénito y habían recibido tratamiento quirúrgico (tres en dos ocasiones —gonotomía y trabeculectomía—) y médico (beta-bloqueantes) previamente; en otros tres se instauró el tratamiento por presentar hipertensión ocular y miopía elevada. En todos ellos se había contraindicado el uso de beta-bloqueantes, la mayoría por problemas respiratorios y uno por problemas cardíacos.

Criterios de inclusión

Se realizó un estudio retrospectivo de niños con glaucoma infantil o hipertensión ocular con miopía, a los que ya se había tratado con beta-bloqueantes, basados en criterios del uso compasivo del medicamento. Se incluyeron todos los niños que habían sido tratados con Brimonidina, para evitar los efectos indeseables de los betabloqueantes, en los últimos dos años, en la sección de Oftalmología Infantil del Servicio de Oftalmología. No se aplicó el tratamiento a ningún niño menor de cinco años con patología neurológica conocida ni se incluyó en el estudio ningún paciente con patología sistémica asociada.

Como tratamiento se utilizó colirio de tartrato de Brimonidina 0,2% (Alphagan; Allergan, Inc., Irvine, CA) instilado en fondo de saco conjuntival cada doce horas, instruyendo a los padres para reducir al mínimo el volumen que pudiera pasar a vías lagrimales. Previo al inicio del tratamiento se estableció un periodo de lavado de cuarenta y ocho horas

como mínimo, tras el cual se evaluó la presión intraocular y el estado cardio-respiratorio del niño y si cumplía los criterios de inclusión se comenzaba el tratamiento con Brimonidina.

Se evaluó la seguridad de tratamiento en colaboración con la consulta de cardiología infantil el día de inicio del tratamiento, una semana después y cuando llevaba un mes instaurado. En los casos que necesitamos tratar los dos ojos, siempre comenzamos tratando solo uno y si no se apreciaban efectos indeseables se porcedía a tratar los dos.

Se registraron todas las reacciones adversas que se consideraron que podían estar relacionadas con el uso del colirio de Brimonidina tanto a nivel local como sistémico.

Asimismo, se evaluó la eficacia mediante tonometría de aplanación (tonómetro Perkins), valorando el descenso de la PIO respecto a los valores basales medidos antes de iniciar el tratamiento con Brimonidina, en las condiciones antes descritas, y valorando la eficacia como tratamiento sustitutivo frente a betabloqueantes (Betaxolol o Timolol 0,25%). Los datos se registraron en mmHg de descenso, provocados por el tratamiento una semana, un mes y tres meses después del inicio (excepto los casos abandonados antes de lo previsto) y el porcentaje que supone este descenso respecto al valor basal de la tensión ocular de los niños tras el periodo de lavado.

Para el análisis de los resultados se tienen en cuenta datos descriptivos del grupo utilizaron medias aritméticas y desviaciones estándar y para evaluar las presiones intraoculares aplicamos la t de Student pareada. El análisis estadístico se realizó mediante el sistema SPSS 11.0 (SPSS inc., Chicago, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se estudiaron 21 ojos de 12 niños con 10 DE 4,81 años de edad. El 66,66% eran varones (ocho pacientes) y el 33,33% mujeres (cuatro pacientes). El 75% de los niños (nueve niños) padecían glaucoma congénito y el 25% (tres niños) hipertensión ocular y miopía elevada. De los 21 ojos, 17 (80,95%) correspondían a niños con glaucoma congénito y cuatro (19,40%) a niños con hipertensión ocular y miopía elevada. De los nueve niños que padecían glaucoma congénito el 66,66% (seis pacientes) habían sido intervenidos en una ocasión y el 33,33% (tres pacientes) en dos ocasiones.

Seguridad

Tolerancia local: El 52,38% (11 ojos) sentían más escozor que con los colirios utilizados anteriormente en la primera semana, estas molestias sólo persistían en un 20% (cuatro ojos) a los tres meses. En tres casos (14,28%) se registró sequedad de boca, que desapareció en los controles sucesivos. Dos casos de visión borrosa que habían desaparecido después de un mes de tratamiento y que no se pudo objetivar con registros de la agudeza visual.

Tolerancia sistémica: Tres pacientes abandonaron el tratamiento: dos al cabo de quince días por presentar somnolencia persistente y otro caso de pérdida de apetito no muy bien clasificado al que se le sustituyó el tratamiento a petición de la madre. Un caso de astenia relativa que mejoró, y no fue necesario interrumpir el tratamiento. Dos casos que presentaron algunas cefaleas, que fueron remitiendo a los pocos días. No se evidenciaron alteraciones respiratorias ni cardiológicas en ninguno de los pacientes estudiados.

Eficacia

Se partió de una PIO basal de 25 DE 4 mmHg en el grupo de niños con glaucoma y/o hipertensión ocular estudiado por nosotros. En todos los casos se produjo una disminución de la tensión ocular, que fue de 5 DE 1,8 mmHg, con respecto a los valores de partida, con una máxima bajada de 9 mmHg (45%). Esta disminución ya se había establecido en el segundo control (ocho días de tratamiento) y se mantuvo estable a lo largo de los tres meses o más (en dos casos se mantuvo durante un año). La disminución de la Presión Ocular supone el 21% del valor basal (fig. 1).

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó para conocer la seguridad y la eficacia hipotensora de la Brimonidina 0,2% tópica en niños con hipertensión ocular, empleada como tratamiento sustitutivo de otros fármacos anti-glaucomatosos que actúan disminuyendo la presión intraocular, especialmente los beta-bloqueantes, situación bastante frecuente en oftalmología pediátrica debido a los efectos indeseables de estos fármacos sobre el sistema cardio-respiratorio infantil

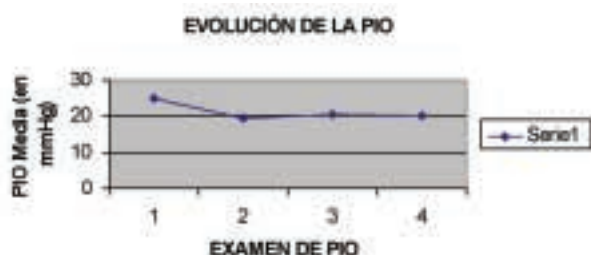


Fig. 1: Examen de la PIO:

N.º 1: Exploración antes de iniciar el tratamiento.

N.º 2: Exploración a los 7 días de iniciar el tratamiento.

N.º 3: Exploración a los 30 días.

N.º 4: Exploración a los 90 días.

(20). Los beta-bloqueantes son el tratamiento más empleado hasta la fecha en aplicación tópica y como uso «compasivo del medicamento», ya que ninguno de los medicamentos antiglaucomatosos tópicos comercializados tenían autorizada su indicación en el glaucoma infantil (recientemente la Asociación Médica de Oftalmología de Pediatría de U.S.A. recomienda 1.º los I.A.C. y 2.º los beta-bloqueantes) y los beta-bloqueantes tenemos larga experiencia en cuanto a su eficacia y tolerancia en este tipo de pacientes.

En cuanto a la eficacia podemos afirmar que la Brimonidina al 0,2% redujo la presión en todos los casos analizados en torno al 21%, estableciéndose estos valores a partir de las 48 horas de establecer el tratamiento y manteniéndose estable todo el tiempo, en dos casos más de un año sin complicaciones. En todos los casos la eficacia hipotensora fue igual o mayor que la del beta-bloqueante al que sustituía.

En cuanto a la seguridad, conocidos dos casos clínicos publicados de depresión grave del sistema nervioso central en niños a los que se había instilado Brimonidina 0,2%, se estableció que en ningún caso se aplicase este tratamiento a niños menores de cinco años o que tuviesen patología neurológica conocida, puesto que estos dos casos mencionados eran lactantes de bajo peso, uno de ellos prematuro de 860 gr y por tanto con alto grado de inmadurez neurológica, y una relación dosis/peso corporal desproporcionada, por lo que, razonablemente, se debería haber descartado este tratamiento de antemano.

En el grupo de estudio no se detectaron reacciones adversas graves, solo dos casos de somnolencia persistente lo que indujo al abandono de tratamien-

to, un caso de pérdida de apetito no muy bien clasificado, y dos casos de cefaleas que fueron cediendo a partir de la primera semana de tratamiento.

En principio el tratamiento más razonable en estos casos debieran ser los inhibidores de la anhidrasa carbónica que actualmente ya disponemos en aplicación tópica, sobre todo si tenemos en cuenta que la Acetazolamida es el único tratamiento médico autorizado en el glaucoma infantil, pero los dos preparados de este tipo comercializados se mostraron en los casos que los probamos poco eficaces o insoportablemente molestos para los niños, circunstancia esta que también influye decididamente en su eficacia.

Si bien existen otras alternativas que deberían ser empleadas en niños que necesiten tratamientos hipotensores oculares, hoy existe un amplio debate sobre la utilización de brimonidina en la infancia, por lo que hemos creído interesante publicar nuestra experiencia, pues aunque en el futuro no sea el tratamiento de elección en estos casos, creemos que es una posibilidad de tratamiento que debemos considerar en la hipertensión ocular infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. Enyedi LB, Freedman SF. Safety and efficacy of brimonidine in children with glaucoma. *J AAPOS* 2001; 5: 281-284.
4. 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: 255-256.
5. 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: 441-443.
6. 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: 551-554.
7. 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: 20-26.
8. 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: 131-136.
9. Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Schuhr J, Latham KE. The efficacy and safety of latanoprost 0.005% once daily

- versus brimonidine 0.2% twice daily in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 631-635.
10. 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: 1960-1967.
 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: 50-52.
 12. Stewart WC, Holmes KT, Johnson MA. Washout periods for brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 798-799.
 13. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M, Weber A, Sanford K, et al. Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 11-18.
 14. Chen TC, Ang RT, Grosskreutz CL, Pasquale LR, Fan JT. Brimonidine 0.2% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevations after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology* 2001; 108: 1033-1038.
 15. Kasahara N. Brimonidine 0.2% to prevent post laser IOP elevation (letter). *Ophthalmology* 2002; 109: 828-829.
 16. Byles DB, Frith P, Salmon JF. Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 287-291.
 17. Stewart WC, Stewart JA, Jackson AL. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 277-281.
 18. Stewart WC, Sharpe ED, Harbin TS Jr, Pastor SA, Day DG, Holmes KT, et al. Brimonidine 0.2% versus dorzolamide 2% each given three times daily to reduce intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 723-727.
 19. Scruggs JT, Whiteside-Michel J, Brodsky MC. The tear-drop sign: a rare dermatological reaction to brimonidine. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 671-672.
 20. Zimmerman TJ, Kooner KS, Morgan KS. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1983; 28: 262-264.