

Probable síndrome anticolinérgico tras administración de colirio de ciclopentolato al 1% en varón de 65 años afecto de mieloma múltiple

Probable anticholinergic syndrome related to cyclopentolate 1% eye drops in 65 years old male with multiple myeloma

BLASCO ALBERTO A¹, PEREIRA DÁ¹, PINTO HERRERA C¹, TINGUARO DÍAZ ALEMÁN V², SÁNCHEZ GARCÍA M², ROCHA CABRERA P²

RESUMEN

Caso Clínico: Varón de 65 años, afecto de mieloma múltiple, que acudió a urgencias presentando un desprendimiento de retina bilateral asociado a una uveítis anterior aguda en el contexto de un posible síndrome de mascarada. Tras tres días recibiendo colirio de ciclopentolato al 1%, apareció una clínica altamente sugerente de síndrome anticolinérgico (SAC) y tuvo que ser trasladado a una unidad de cuidados semicríticos. A las 12 horas de haber suspendido su administración, el cuadro cedió por completo.

Conclusión: Los fármacos administrados por vía ocular pueden tener importantes efectos sistémicos e, incluso, comprometer la vida en pacientes susceptibles (especialmente niños y adultos con comorbilidades).

Palabras clave: Ciclopentolato, síndrome anticolinérgico, fisostigmina.

SUMMARY

Case Report: 65-year-old male with multiple myeloma, came to the emergency room presenting a bilateral retinal detachment associated with an acute anterior uveitis in the context of a possible masquerade syndrome. Three days after receiving cyclopentolate eye drops 1%, he showed a highly suggestive symptoms of anticholinergic syndrome (SAC) and had to be moved to a semi-critical care unit. Twelve hours after stopping the use of such a drug, the symptoms disappeared.

Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Andrés Blasco Alberto

Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Carretera La Cuesta-Taco, s/n.

38320 San Cristóbal de La Laguna. Tenerife. España.

ablascalberto@hotmail.com

Conclusion: Drugs administered by ocular route can have significant systemic effects and even be life threatening in susceptible patients (especially children and adults with comorbidities).

Key words: Cyclopentolate, anticholinergic syndrome, physostigmine.

INTRODUCCIÓN

El colirio de ciclopentolato al 1% es ampliamente utilizado en la práctica diaria de la oftalmología tanto por sus propiedades midriáticas (exploración de fondo de ojo) como ciclopléjicas (refracción objetiva, iritis, iridociclitis, queratitis...). El ciclopentolato es una amina terciaria sintética que pertenece al grupo de los antagonistas muscarínicos. Tiene un inicio de acción rápido, alcanzando su máximo efecto a los 20-45 minutos de su instilación y desaparece generalmente transcurridas 6-24 horas (1).

A pesar de administrarse de forma tópica, puede absorberse rápidamente a través de la superficie conjuntival, la mucosa nasal y el tracto gastrointestinal (este último por vía nasolagrimal), ocasionando numerosos efectos colaterales. Esto ocurre con mayor frecuencia en el grupo de edades más jóvenes pero puede aparecer a cualquier edad, especialmente, en pacientes susceptibles.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años de edad, en tratamiento quimioterápico por Mieloma Múltiple con evolución a Leucemia de Células Plasmáticas, que acude al servicio de urgencias por pérdida de agudeza visual bilateral y dolor ocular izquierdo de una semana de evolución.

Entre sus antecedentes personales, además del anteriormente citado, destacan: alergia a paracetamol, dextrometorfano y clorfenamina, HTA, síndrome ansioso, ex-etilismo, cirrosis hepática de etiología alcohólica y el ser fumador de 10-12 puros al día.

En la exploración oftalmológica encontramos una agudeza visual mejor corregida (AVMC) de movimiento de manos a un metro en ambos ojos.

Explorando el polo anterior, observamos una catarata nuclear moderada con importante componente subcapsular posterior en ojo derecho y, en el ojo izquierdo, una catarata

de similares características con Tyndall +++, hiperemia ciliar importante, depósitos endoteliales finos y sinequias iridocristalinianas en prácticamente los 360°. La presión intraocular (PIO) era de 8 mmHg en ojo derecho y de 20 mmHg en ojo izquierdo.

La funduscopia reveló un desprendimiento seroso de retina en el ojo derecho con afectación macular; en el ojo izquierdo fue imposible la visualización del fondo de ojo por la opacidad de medios pero se realizó una ecografía que reveló un desprendimiento de retina masivo.

Ante estos hallazgos, se etiquetó el cuadro como un desprendimiento de retina exudativo bilateral con uveítis anterior aguda asociada en el ojo izquierdo, en el contexto de un posible síndrome de mascarada. Se inició tratamiento sistémico con prednisona oral a razón de 1 mg/kg/día, omeprazol oral 20 mg c/24 h y tratamiento tópico (en ojo izquierdo) con colirio de ciclopentolato al 1% cada 8 h, colirio de prednisolona acetato al 1% horario durante el día y pomada de dexametasona durante el descanso nocturno.

Tres días más tarde, el paciente comenzó con un cuadro de importante desorientación témporo-espacial, agitación psicomotriz, alteración fluctuante del nivel de conciencia, alucinaciones visuales, taquicardia leve, importante rubicundez en cara y tronco, piel seca y caliente, ligera hipertermia y oliguria.

Dados sus antecedentes y la gravedad del cuadro, se contactó con el servicio de medicina interna para descartar una posible causa orgánica y decidieron ingreso en unidad de cuidados semiintensivos. El TAC craneal, la radiografía de tórax y abdomen, la punción lumbar y las analíticas fueron anodinas (salvo una pancitopenia ya conocida).

Con el paso de las horas, el paciente continuó empeorando, a pesar de las medidas de soporte, hasta que se decidió sustituir el colirio de ciclopentolato al 1% por el colirio de fenilefrina al 10% pensando en un posible síndrome anticolinérgico (SAC) secundario a la administración tópica de colirios midriá-

ticos. Doce horas después, disminuyeron de forma notable la rubicundez, la hipertermia, la taquicardia, las alucinaciones visuales, la agitación psicomotriz y la desorientación y el paciente comenzó a orinar espontáneamente.

Dicha reacción adversa fue notificada al servicio de farmacovigilancia del hospital, quien la clasificó, basándose en el algoritmo de Karch y Lasagna, como probable. Este algoritmo clasifica la relación causal de una reacción adversa con un fármaco como: definida, probable, posible o condicional valorando cinco parámetros (secuencia temporal, respuesta al fármaco conocida, presencia de una explicación alternativa para la reacción, mejora a la retirada del medicamento y reaparición del efecto adverso al reintroducir el fármaco) (tabla 1).

DISCUSIÓN

El ciclopentolato es un antagonista de los receptores muscarínicos, un éster similar estructuralmente a otros fármacos o sustancias metabolizadas por la pseudocolinesterasa plasmática. Su elevada absorción a través de la mucosa conjuntival, nasal (evitando el fenómeno de primer paso hepático) y gastrointestinal, o bien un bajo nivel de actividad enzimática en plasma de la pseudocolinesterasa (ya sea de origen genético o inhibido por otras sustancias), son los factores que pueden determinar la toxicidad por ciclopentolato (2).

K. Lahdes y cols (3) describieron que, tras la administración de 30 µl de colirio de ciclopentolato al 1%, se observaban dos picos de concentraciones plasmáticas: uno a los 30 minutos (debido a la absorción por la mucosa nasal) y otro a las dos horas (debido a la absorción por la mucosa gastrointestinal); hecho que explicaría el carácter fluctuante de la sintomatología en nuestro paciente.

Las reacciones adversas pueden aparecer en las dosis habituales pero son más frecuentes si existen factores predisponentes: niños, ancianos, síndrome de Down y pacientes gravemente enfermos, entre otros. En nuestro caso el paciente tenía un cierto grado de insuficiencia hepática que también pudo contribuir a la probable intoxicación ya que el ciclopentolato es un fármaco de metabolización hepática (la absorción por la mucosa

Tabla 1

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	Sí
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al reintroducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

nasal evita el primer paso hepático pero por la absorción por la vía gastrointestinal, no).

El SAC es un síndrome clínico que aparece secundariamente a la antagonización de los receptores muscarínicos para la acetilcolina. Su causa principal es la intoxicación por antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, antiespasmódicos (glucopirrolato, clidinio, propantelina), colirios ciclopléjicos, fenotiazinas, antiparkinsonianos y plantas que contengan alcaloides anticolinérgicos, como los de la belladona y los de otras plantas de la familia de las solanáceas (*Atropa belladonna* L., *Brugmansia Pers* spp., *Cestrum* L. spp., *Datura* L. spp., *Hyosciamus níger* L., etc.) (4). No obstante, es obligatorio descartar (como hicimos en nuestro caso) causas orgánicas que puedan cursar con una sintomatología similar como la sepsis, alteraciones del equilibrio ácido-base, neoplasias, enfermedades cerebrales primarias, enfermedades endocrinas, etc.

El diagnóstico del SAC es puramente clínico y su expresión, se centra en dos vertientes: una periférica y una central. El SAC periférico incluye taquicardia, midriasis, sequedad de mucosas, hipertermia, reducción de la motilidad intestinal y retención urinaria. El SAC central se expresa en forma de desorientación, agitación, incoherencia, delirio, alucinaciones, comportamiento violento, somnolencia, coma y convulsiones. De forma excepcional pueden aparecer rhabdomiólisis, shock cardiogénico y parada cardiorrespiratoria (5).

En la bibliografía actual hay bastantes casos publicados de efectos neurotóxicos debido a la administración de colirio de ciclopentolato, sobre todo en niños (6-8). En cambio, son muy pocos los casos publicados de SAC como efecto colateral tras la administración de este preparado y menos en adultos. Bedirli y cols

(9) publicaron una sospecha de síndrome anticolinérgico en una niña de 3 meses y 4.650 g de peso con retinopatía de la prematuridad que, tras administrarle 5 gotas de colirio de ciclopentolato al 5% cada 30 minutos, comenzó con un cuadro de agitación, convulsiones, piel seca, caliente y roja, taquicardia (225 latidos por minuto) e hipertermia de 42°C. Pasadas cuatro horas de la suspensión del fármaco, todos los síntomas desaparecieron.

El manejo del cuadro depende de su gravedad; en casos moderados parece prudente optar por la vigilancia estrecha y el tratamiento de soporte pero en casos más graves puede ser necesario el uso de fisostigmina. La fisostigmina es una amina terciaria que actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica contrarrestando así los efectos periféricos y centrales de la intoxicación anticolinérgica. En adultos, las dosis recomendadas son de 0,5 a 2 mg (0,02 mg/kg) administrados en inyección lenta intravenosa. Su vida media es de, aproximadamente, 15 minutos y pueden administrarse dosis repetidas si el cuadro no cede por completo pasados 20 minutos desde la última administración (10).

En nuestro caso, optamos por una vigilancia estrecha del paciente y tratamiento de soporte, observándose una mejora evidente pasadas 12 horas desde la última dosis de colirio de ciclopentolato.

CONCLUSIONES

Numerosos estudios han evaluado la biodisponibilidad local de los fármacos administrados en forma de colirios. Esta es, generalmente, baja pero, por el contrario, la absorción sistémica es rápida y a menudo comparable con la administración parenteral (11) por lo que nunca debemos banalizar los potenciales efectos sistémicos de los fármacos administrados en forma de colirios.

Ante un empeoramiento brusco de un paciente, siempre han de tenerse en cuenta como posible etiología los fármacos que se han introducido recientemente (a pesar de que se administren tópicamente como en nuestro caso).

Es imprescindible, para reconocer un cuadro de estas características, que el oftalmólogo conozca perfectamente todo el cortejo sintomático que pueden ocasionar los fármacos anticolinérgicos y ha de tomar las medidas oportunas para evitarlo, como por ejemplo, presionar el saco lagrimal durante cinco minutos en individuos susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. V Ceña e I. Posadas. Fármacos antagonistas colinérgicos muscarínicos. En: J. Florez; Farmacología Humana; Barcelona: Elsevier; 2008. p. 287-95.
2. JD. Henderer, CJ Rapuano. Farmacología Ocular. En: LL. Brunton, JS Lazo, KL Parker, eds. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11ª ed. esp. México: McGraw-Hill, 2007; 1707-1737.
3. K. lahdés, R. huupponen, T. kaila, D. monti, M. F. saeftone & L. Salminen. Plasma concentrations and ocular effects of cyclopentolate after ocular application of three formulations. Br. J. clin. Pharmacol. (1993), 35, 479-483.
4. S. Cohen, C.W. Hunter, B. Yanni, P. Striker, R.H. Hijazi Central anticholinergic syndrome strikes again. J Clin Anest, 18 (2006), pp. 399-400.
5. J.U. Fernández, J.O. Cenoz, M.G. Jáuregui, J. Gallego. Síndrome anticolinérgico central. Atención Primaria, 8 (1991), pp. 694-696.
6. Jordán A. Síndrome confusional agudo por intoxicación con colirio ciclopléjico en un niño. Rev Esp Pediatr. 2006; 62 (5): 401-402.
7. Mirshahi A, Kohnen T. Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of the literature. J Cataract Refract Surg. 2003; 29: 1026-1030.
8. Bhatia SS, Vidyashankar C, Sharma RK, Dubey AK. Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. Indian Pediatr. 2000; 37: 329-331.
9. N. Bedirli, F. Akgün, A. Hondur, B. Işık. Suspected Central Anticholinergic Syndrome Related to Cycloplegic Eye Drop in a Premature Baby. Balkan Med J 2012; 29: 326-7.
10. Oksan Derinoz, Hamdi C. Emeksiz. Use of Physostigmine for Cyclopentolate Overdose in an Infant.
11. L. Salminen. Review: systemic absorption of topically applied ocular drugs in humans. Journal of Ocular Pharmacology. Volumen 3, number 6, 1990.