

Type IV hypersensitivity to timolol

Hipersensibilidad tipo IV por timolol

Silvio Espínola,¹ Dory Mora¹

Abstract

Background: In recent years, there have been reports of contact dermatitis due to the beta-blockers that are used in the treatment of glaucoma, such as timolol, levubonolol, carteolol, or betaxolol.

Case report: A 37-year-old male patient, who was diagnosed with bilateral primary open-angle glaucoma two years ago, was in therapy with dorzolamide and a topical β -adrenergic blocker (timolol) in drops twice a day. Months later, he reported conjunctival hyperemia, stinging, and inflammation of both eyelids, followed by erythematous dermatitis, which improved upon treatment discontinuation. The patch test came back negative, but the conjunctival provocation test came back positive 48 hours later.

Conclusion: Sensitization to the ophthalmic drops that are used to control glaucoma proved to be the mechanism that was causing the clinical picture of the patient. Performing a tolerance test for active anti-glaucoma agents may be helpful in improving tolerance to the medical treatment of some patients, thus, avoiding laser procedures and / or precipitated antiglaucomatous surgeries.

Key words: Beta-blocker; Contact dermatitis; Glaucoma; Hypersensitivity; Tolerance test

Este artículo debe citarse como: Espínola S, Mora D. Hipersensibilidad tipo IV por timolol. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):293-296

ORCID

Silvio Espínola, 0000-0002-8181-3892; Dory Mora, 0000-0002-4914-4473

¹Instituto de Prevision Social, Asunción, Paraguay

Correspondencia: Dory Mora. dysmora@hotmail.com

Recibido: 2020-04-22

Aceptado: 2020-06-03

DOI: 10.29262/ram.v67i3.799



Resumen

Antecedentes: En los últimos años se han comunicado casos de dermatitis de contacto debido a betabloqueadores utilizados en el tratamiento del glaucoma como el timolol, levubonol, carteolol o betaxolol.

Caso clínico: Hombre de 37 años de edad con diagnóstico dos años atrás de glaucoma primario de ángulo abierto bilateral, en terapia con dorzolamida y un agente betabloqueador adrenérgico tópico (timolol) en gotas, dos veces al día. Meses después consultó por hiperemia conjuntival, escozor e inflamación de párpados de ambos ojos seguida de dermatitis eritematosa, que mejoraban al suspender el tratamiento. La prueba del parche resultó negativa, pero la prueba de provocación conjuntival resultó positiva a las 48 horas.

Conclusión: La sensibilización a las gotas oftálmicas que se emplean para controlar el glaucoma resultó ser el mecanismo responsable del cuadro clínico del paciente. La prueba de tolerancia a los principios activos antiglaucomatosos puede resultar de ayuda para mejorar la tolerancia al tratamiento médico de algunos pacientes, con lo que podría evitarse procedimientos con láser o cirugías antiglaucomatosas precipitadas.

Palabras clave: Betabloqueador; Dermatitis de contacto; Glaucoma; Hipersensibilidad; Prueba de tolerancia

Antecedentes

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo. Actualmente afecta a más de 60 millones de personas; en 2014 se calculó que alcanzaría los 76 millones en 2020.¹

Existen dos grupos de glaucoma crónico:²

- Glaucoma de ángulo abierto.
- Glaucoma de ángulo cerrado.

El glaucoma se caracteriza por ser una neuropatía óptica determinada por cambios estructurales y deficiencias funcionales. El glaucoma primario de ángulo abierto es el de mayor prevalencia en la población general (de 3 a 4 % en los sujetos de 40 a 80 años) y constituye la primera causa de pérdida de visión irreversible en los países industrializados.³

Los tratamientos farmacológicos actuales buscan obtener una buena tolerancia local, utilizando formulaciones sin conservantes en presentaciones simples o combinaciones, tanto en unidosis como en multidosis.

La dermatitis de contacto alérgica causada por medicamentos para los ojos se atribuye principalmente a los principios activos, pero también se deben analizar otros ingredientes como los excipientes.⁴

Existe una entidad llamada “síndrome de intolerancia farmacológica ocular al tratamiento con

gotas para glaucoma” en la que concurren hiperemia conjuntival, escozor, sensación de cuerpo extraño, sensibilidad a la luz, lagrimeo y blefaritis. Excepcionalmente puede cursar también con queratitis superficial, depósitos en la córnea, hinchazón palpebral y visión borrosa. El síndrome de intolerancia farmacológica ocular puede presentarse en alguno de sus grados también con otros fármacos de uso tópico como colorantes, anestésicos, antibióticos, antiinflamatorios, antivirales, etcétera.

Presentamos un caso de dermatitis alérgica por contacto en un paciente sensibilizado al timolol contenido en las preparaciones oftálmicas que utilizaba para el tratamiento de glaucoma.

Caso clínico

Hombre de 37 años de edad con diagnóstico dos años atrás de glaucoma primario de ángulo abierto bilateral, en terapia con dorzolamida y un agente betabloqueador adrenérgico tópico (timolol) en gotas, dos veces al día. En agosto de 2019 consultó por hiperemia conjuntival, escozor e inflamación de párpados de ambos ojos, seguidos de dermatitis eritematosa, que mejoraba al suspender el tratamiento. Estos episodios se repetían cuando utilizaba el fármaco.

Por hipertensión, el paciente era tratado con 10 mg de enalapril y 125 mg de aspirina; el pa-



Figura 1. Pruebas del parche con timolol solo, timolol-dorzolamida y excipientes; enalapril y acetilsalicílico ácido. Todas fueron negativas a las 72 horas.

ciente no se identificaba con asma, alergia a medicamentos ni diabetes. Por sospecha de reacción por hipersensibilidad se realizó una prueba de provocación con timolol, con la cual no se observó reacción inmediata, por lo que se efectuó prueba de provocación con enalapril y, posteriormente, con aspirina; ambas fueron negativas para hipersensibilidad inmediata.

Dada la situación clínica del paciente y el riesgo que supone estar sin tratamiento, se le sugirió consultar con su oftalmólogo y buscar otra alternativa terapéutica para controlar el glaucoma.

En la espera de respuesta se realizaron pruebas del parche utilizando gotas con todos los principios activos prescritos del fármaco; todas fueron negativas en la lectura a las 48 horas (figura 1). Posteriormente se efectuó prueba de provocación conjuntival de tres días de duración; el resultado fue positivo a las 48 horas para el maleato de timolol a 0.5 % (figura 2).

Discusión

Existen numerosas sustancias contenidas en las preparaciones oftálmicas que pueden producir verdaderas reacciones alérgicas de contacto. El grupo más importante, por la frecuencia de su uso, lo constituyen los agentes antimicrobianos, preservativos y conservadores tales como timerosal, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio, etilendiamina y parabenos, entre otros.^{5,6}

En los últimos años se han reportado casos de dermatitis de contacto debida a betabloqueadores utilizados en el tratamiento del glaucoma como el timolol,⁷ levubonol,⁸ carteolol⁹ o betaxolol.¹⁰ En todos los casos se manifestaron, con diferente intensidad, eccema en párpados, blefaroconjuntivitis, prurito con inflamación, edema, quemosis conjuntival y visión borrosa.

El timolol es un betabloqueador no selectivo, comúnmente elegido entre otros agentes en términos de eficacia, efectos adversos y costo. Su aplicación tópica puede producir sensación de cuerpo extraño, prurito, conjuntivitis y, en algunos casos, dermatitis de contacto.¹¹



Figura 2. Prueba de provocación conjuntival con timolol, la cual fue positiva a las 48 horas.

En algunos pacientes en quienes se prueban betabloqueadores de uso oftálmico que han ocasionado dermatitis en párpados se pueden observar resultados negativos con la prueba del parche, debido a que la piel en esa zona tiene mayor penetrabilidad que la del dorso, donde por lo general se aplican los parches cutáneos.^{12,13} Ello explicaría los resultados negativos iniciales.

Varios autores han sugerido la posible existencia de reacciones cruzadas entre los diferentes beta-

bloqueadores,^{14,15} por lo que no procedería el reemplazo del fármaco involucrado en la sensibilización por otro de la misma familia.

Aunque son numerosos los medicamentos y productos oftálmicos que pueden causar efectos adversos oculares, afortunadamente estos se revierten en la mayoría de los casos una vez que se interrumpe la medicación. Sin embargo, cuando no son detectados con oportunidad, algunas reacciones pueden progresar y causar daño ocular irreversible.¹⁶

Referencias

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Blanco E, de Santiago F. Glaucoma crónico. *Tendencias en Medicina*. 2019;14:113-117.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
4. Reyna M, Consigli CA. Blefarconjuntivitis de contacto alérgica por timolol. *Arch Argent Dermatol*. 2002;52(5):213-215.
5. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(7):716-726. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x
6. O'Donnell BF, Foulds S. Contact allergy to beta blocking agents in ophthalmic preparations. *Contact Dermatitis*. 1993;28:121-122. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1993.tb03364.x
7. García F, Blanco J, Juste S, Garcés MM, Alonso L, Marcos ML. Contact dermatitis due to levobunolol in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1997;36(4):230. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00280.x
8. Quiralte J, Florido F, Sáenz-De San Pedro B. Allergic contact dermatitis from carteolol and timolol in eyedrops. *Contact Derm*. 2000;42(4):245.
9. Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Dermat*. 2001;12(4):217-219. DOI: 10.1053/ajcd.2001.25129
10. Schuman JS. Clinical experience with brimonidine 0,2 % and timolol 0,5 % in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*. 1996;41:827-837. DOI: 10.1016/s0039-6257(96)82029-7
11. Statham BN. Failure of patch testing with levobunolol eyedrops to detect contact allergy. *Contact Derm*. 2000;43:365-366.
12. Grey KR, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to ophthalmic medications: relevant allergens an alternative testing methods. *Dermatitis*. 2016;27(6):333-347. DOI: 10.1097/DER.0000000000000224
13. Jappe U, Uter W, Menezes-De Pádua CA, Herbst RA, Schnuch A. Allergic contact dermatitis due to β blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(6):509-514. DOI: 10.2340/00015555-0162
14. Horcajada-Reales C, Rodríguez-Soria VJ, Suárez- Fernández R. Allergic contact dermatitis caused by timolol with cross-sensitivity to levobunolol. *Contact Dermatitis*. 2015;73(6):368-369. DOI: 10.1111/cod.12448
15. Gilissen L, de Decker L, Hulshagen T, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: keep an eye on it. *Contact Dermatitis*. 2019;80(5):291-297. DOI: 10.1111/cod.13209
16. Abreu JA, Blasco A, Arteaga V, Abreu R. Dermatitis de contacto alérgica palpebral bilateral debida a timolol. *Arch Soc Canar Oftal*. 2019;30:83-86. Disponible en: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-30/30sco15.pdf>