

Estudio clínico comparativo de la eficacia de dos concentraciones de ciclopentolato tópico oftálmico en población pediátrica

Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán, Dr. Jaime R. González, Dr. Juan de Dios Quintana Hau

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia midriática de dos diferentes concentraciones de ciclopentolato tópico, aplicado en niños sanos sometidos a estudio de refracción.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, doble ciego y longitudinal. Se incluyeron 30 ojos de 30 pacientes, entre 1 y 12 años de edad, a quienes se les realizó estudio de refracción de forma rutinaria. A cada uno de ellos se les aplicó de forma aleatoria alguna de las dos formulaciones de fenilefrina tópica oftálmica (0.5% - 15 pacientes, 1% - 10 pacientes) en el fondo de saco inferior del ojo derecho. Posteriormente se realizaron mediciones en el tiempo del diámetro pupilar horizontal y vertical.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el efecto midriático producido por ciclopentolato al 1% y ciclopentolato al 0.5%.

Conclusiones: Tanto la formulación al 1% como la de 0.5% de ciclopentolato presentan el mismo grado de efectividad al inducir midriasis en niños sanos sometidos a estudio de refracción. Consideramos importante promover la disminución de la concentración de ciclopentolato en las presentaciones comercialmente disponibles.

Palabras clave: ciclopentolato, midriasis, refracción.

SUMMARY

Purpose: To compare the mydriatic efficacy of two different concentrations of cyclopentolate applied in healthy children.

Material and methods: Prospective, descriptive, double blind and longitudinal study. We included 30 eyes from 30 patients, between 1 and 12 years of age, in all a refraction study was performed. In each one in a randomized way one of the two formulations of topic cyclopentolate eye drops (0.5%-15 patients, 1%-15 patients) were applied into the lower cul-de-sac of right eye. Horizontal and vertical pupil diameters were measured at different time intervals.

Results: The 0.5% cyclopentolate eye drops treatment group showed the same vertical and horizontal pupil diameters as the 1% cyclopentolate eye drops treatment group. No statistical differences were observed between both groups.

Conclusions: The effectiveness to produce mydriasis in children was similar for both concentrations.

Key words: Cyclopentolate, mydriasis, refraction.

INTRODUCCIÓN

El ciclopentolato es un agente antimuscarínico sintético, del mismo grupo de medicamentos que la atropina, y que actúa bloqueando la respuesta del músculo del esfínter del iris y del músculo del cuerpo ciliar, produciendo de esta manera dilatación pupilar (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejia) (1). Su uso está indicado como cicloplégico y midriático para llevar a cabo el estudio de refracción y la evaluación del fondo de ojo, especialmente en niños, así como adyuvante en enfermedades inflamatorias del iris y tracto uveal para aliviar el dolor y prevenir la formación de sinequias posteriores (1, 2). En México se encuentra disponible en solución oftálmica de clorhidrato de ciclopentolato al 1% (Refractyl Ofteno®).

El ciclopentolato tiene un inicio de acción rápido (20 a 45 minutos) y la duración del efecto, a diferencia de la atropina, es corta (3 a 24 horas) (3). Sin embargo, debido a que se trata de un medicamento antimuscarínico poco selectivo, y que puede absorberse hacia la circulación sistémica (vía conjuntiva y tracto digestivo), su administración es susceptible de presentar efectos colaterales por su acción sobre el sistema nervioso central (SNC). Estos efectos son muy similares a los presentados con el uso de la atropina, e incluyen fiebre, boca seca, enrojecimiento facial, náuseas, alucinaciones, vértigo, eritema, disartria, cefalea, irritabilidad, pérdida de la coordinación neuromuscular, psicosis, desorientación en tiempo y lugar, ataxia, fallas para reconocer a las personas, somnolencia, hiperactividad, taquicardia, retención urinaria, hiperpirexia, distensión abdominal,

depresión respiratoria, coma, y en caso de intoxicación severa, la muerte (1-5).

Aun a dosis terapéuticas, es común encontrar datos de excitación vagal leve, como resultado de la estimulación del ciclopentolato sobre el bulbo raquídeo y sobre los centros cerebrales superiores (1, 2, 5).

Los efectos secundarios del ciclopentolato, si bien se presentan por igual en adultos y niños, suelen darse con más frecuencia y con mayor gravedad en estos últimos, principalmente en recién nacidos, con bajo peso o con déficit en su estado nutricional, debido precisamente a su menor peso y superficie corporal (2, 6, 8-10). En este sentido, la principal preocupación se ha centrado en los problemas potenciales de toxicidad que pueden presentarse particularmente en neonatos, debido a que en la mayoría de los casos, mas de 90% de una aplicación tópica oftálmica puede ser una dosis potencialmente disponible para actuar en forma sistémica (9-11).

Se ha comprobado que la presencia de estos efectos adversos, su duración y severidad, están íntimamente relacionados con la concentración del ciclopentolato. Es decir, a mayor concentración mayor incidencia de efectos colaterales (2).

Por otro lado, se ha establecido en numerosas ocasiones - contrario a lo que quizás cabría esperar- que al utilizar ciclopentolato en concentraciones menores (por ejemplo, al 0.5%), disminuye de manera sensible la incidencia y severidad de los efectos sistémicos adversos, sin detrimiento de los efectos midriáticos y ciclopálicos del medicamento (2, 7).

Es precisamente este último punto el que es analizado a través de este estudio comparativo, el cual fue diseñado para cuantificar y comparar entre sí el efecto midriático de dos diferentes concentraciones de ciclopentolato tópico, aplicado en niños sanos mexicanos.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia midriática de ciclopentolato al 0.5% contra la presentación disponible en México al 1% (Refractyl Ofteno®, Laboratorios Sophia, México) en niños sometidos a estudio de refracción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio doble ciego, aleatorio, prospectivo y longitudinal, desarrollado de acuerdo con las buenas prácticas clínicas en investigación y con los lineamientos de la Declaración de Helsinki (18^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964). Previa firma de un consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor, se incluyeron pacientes pediátricos entre 1 y 12 años de edad, a los cuales se les practicó estudio de refracción como parte de una evaluación oftalmológica de rutina. Se les administró de forma cegada y aleatoria a cada niño una gota de alguna de las dos formulaciones en estudio (ciclopentolato al 0.5% y al 1%), en el fondo de saco del ojo derecho. Después de tres aplicacio-

nes del medicamento, con un intervalo de 10 minutos entre cada administración, se midió el diámetro pupilar horizontal y vertical utilizando el haz de luz de la lámpara de hendidura (Carl Zeiss® Mod. SL 130, Alemania), realizándose la medición basal y a los 10, 30 y 45 minutos después de la última aplicación del medicamento en estudio. Todos los niños fueron evaluados por un mismo investigador.

Se utilizó como variable primaria de eficacia midriática los diámetros pupilares vertical y horizontal, con un índice de confiabilidad de 95%. Para el análisis comparativo se utilizó la prueba t de Student de una sola cola, haciendo comparaciones entre cada una de las concentraciones de ciclopentolato a los diferentes intervalos de tiempo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 niños (n=30). Cada una de las concentraciones fue aplicada a 15 niños. El promedio de edad de los niños estudiados fue de 5.5 ± 4.2 años.

En cuanto al grado de midriasis provocada por el medicamento (Gráficas 1 y 2), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración del 0.5% y la concentración al 1%, tanto en el diámetro pupilar horizontal como en el vertical, en ninguna de las evaluaciones en los diferentes intervalos de tiempo.

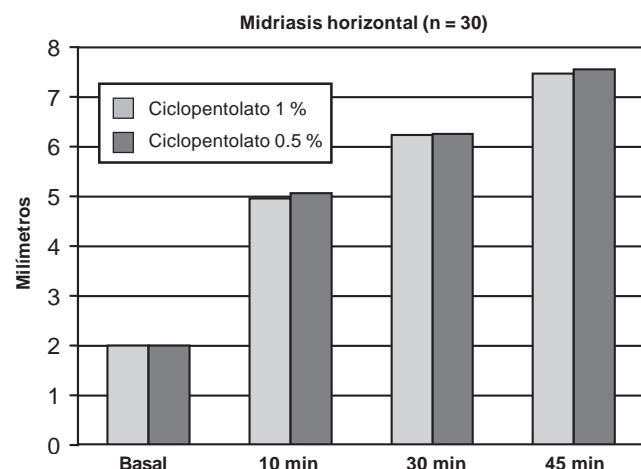
Por lo tanto, ambas formulaciones presentan el mismo grado de efectividad al inducir midriasis en niños sometidos a estudio de refracción.

No se presentaron eventos adversos locales ni sistémicos en ningún paciente estudiado.

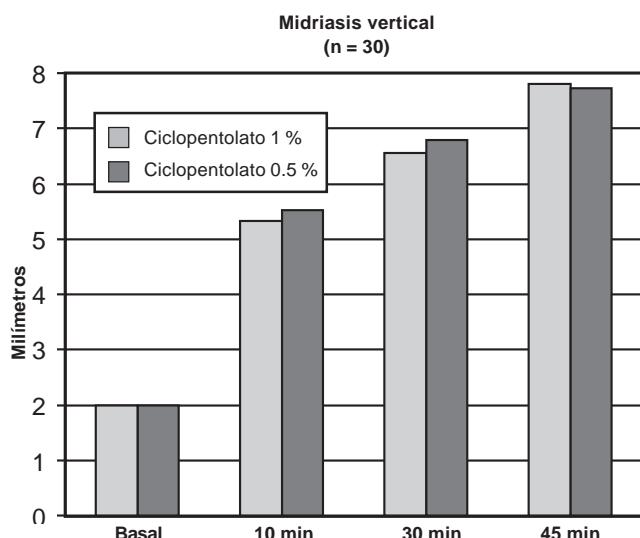
DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados del presente estudio, las concentraciones estudiadas de ciclopentolato (0.5% y 1%) son igualmente efectivas al inducir midriasis en niños, al no observarse diferencias estadísticamente significativas en los

Gráfica 1. Efecto del ciclopentolato al 0.5% y 1% sobre el diámetro pupilar horizontal.



Gráfica 2. Efecto del ciclopentolato al 0.5% y 1% sobre el diámetro pupilar vertical.



parámetros evaluados. De esta manera, en términos de la relación dosis-respuesta, hemos podido constatar que al disminuir la concentración de la ciclopentolato, no se ve afectada su acción como agente midriático.

Es un hecho que los efectos terapéuticos máximos de algunos medicamentos pueden provocar períodos significativos de toxicidad de duración variable (11), por lo cual se ha intentado reducir las dosis de agentes tópicos utilizados en niños.

Tratándose el ciclopentolato de un medicamento que tiene aplicaciones muy extendidas en pacientes pediátricos, y que es precisamente este grupo de edad el más vulnerable a la presentación de los efectos adversos del medicamento (determinados en gran medida, como ya se mencionó, por su alta concentración), resulta evidente que la disminución de la concentración del medicamento le confiere un perfil de seguridad mucho mayor que el que ofrece la concentración actual del 1%, sin detrimento de su efectividad.

El motivo principal de este estudio tiene precisamente como base la preocupación creciente acerca de la pobre distinción entre las dosis usadas tópicamente en adultos y niños, con sus consecuentes consideraciones sobre las concentraciones y la cantidad del principio activo utilizado (1, 7, 9). En este sentido, hoy en día se acepta conveniente la modificación del ciclopentolato oftálmico a la concentración de 0.5% (5), al traducirse esto en una menor incidencia de efectos colaterales y, por lo tanto, en un medicamento de uso mucho más seguro tanto para el paciente como para el oftalmólogo.

Otro aspecto a considerar por su importancia, es que algunos investigadores han considerado que la falta de una midriasis y cicloplejia adecuadas con el uso de dosis únicas, justifica la aplicación repetida del medicamento en niños (12). Sin embargo, en un estudio realizado en adultos por Apt y colaboradores, utilizando ciclopentolato al 0.5%, se ha demostrado que el efecto midriático y cicloplejico presentado con una sola dosis del medicamento es igual al obtenido con

dosis repetidas, una hora después de su aplicación (12). Es muy posible que lo mismo ocurra en niños, al considerar la rápida y sostenida respuesta obtenida en ellos con el uso de estos medicamentos, aunque también es cierto que no existen suficientes estudios clínicos comparativos que den una respuesta concluyente al respecto.

Más allá de los resultados del estudio, es un hecho –probablemente indiscutible– que el bienestar del paciente está por encima de cualquier consideración terapéutica. En ese sentido, el uso de medicamentos tópicos oftálmicos en niños requiere de una evaluación con respecto a la dosis utilizada, y quizás en un elevado número de casos, será conveniente incluso el cambio por un medicamento alternativo en orden de seguridad con relación a los efectos tóxicos inherentes a su uso.

Finalmente, y aun cuando no fue el objetivo del presente, es necesario realizar ensayos clínicos posteriores para evaluar la incidencia de efectos adversos con el uso de ciclopentolato al 0.5%, para establecer con claridad su perfil de seguridad en nuestra población infantil mexicana.

REFERENCIAS

- Hakim Kaila T, Huupponen R, Salminen L, Iisalo E. Systemic absorption of ophthalmic cyclopentolate. *Am J Ophthal*. 1989; 107:562-64.
- Mydratics and cycloplegics. En: *Ophthalmic Drug Facts 2004*. Bartlett JD (Ed). Wolters Kluwer Healt Inc. St. Louis, 2004, pp 41-45.
- Zimmerman CF, Hogan RN, Le TD. Mydratics and cycloplegic drugs. En: Zimmerman TJ, Kooner KS, Sharir M (eds). *Textbook of Ocular Pharmacology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. pp 274-275.
- Fraunfelder FT, Meyer SM. Vasopressors. En: Fraunfelder FT, Meyer SM (eds). *Drug-Induced Ocular Side Effects and Drug Interactions*. Lea & Febiger, Philadelphia, 3a ed, 1989. pp 318-319.
- Diagnostic techniques for strabismus and amblyopia. En: Section 6 Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology (Ed). *Lifelong Education for the Ophthalmologist*, San Francisco, 1996-1997. pp 286-287.
- Khoo BK, Koh A, Cheong P, Ho NK. Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides. *J Ped Ophthal Strab* 1994; 37:15-20.
- Awan KJ. Emotional changes from topical ocular cyclopentolate. *Ann Ophthal* 1976; 695.
- Rosales T, Isenberg S, Leake R, Everett S. Systemic effect of mydratics in low weight infants. *J Ped Ophthalmol Strab* 1981; 18:42-46.
- Patton TF, Robinson JR. Pediatric dosing considerations in ophthalmology. *J Ped Ophthal* 1976; 13:171-178.
- Palmer EA. How safe are ocular drugs in pediatrics? *Ophthalmology* 1986; 93: 1038-40.
- Kaila T, Huupponen R, Salminen L. Systemic absorption of ophthalmic cyclopentolate. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:562-564.
- Brenner RL. Pupillary dilatation with single eyedrop mydriatic combinations. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:271.
- Apt L, Henrick A. Pupillary dilatation with single eyedrop mydriatic combinations. *Am J Ophthalmol* 1980; 89:553-559.