

Estudio clínico comparativo de la eficacia de tres concentraciones de fenilefrina tópica oftálmica en población pediátrica

Leopoldo Martín Baiza-Durán, Jaime R. González, Rubén Tornero-Montaño

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia midriática de tres diferentes concentraciones de fenilefrina tópica, aplicada en niños sanos.

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 examen de fondo de ojo de forma rutinaria. A cada uno de ellos se le aplicó de forma aleatoria alguna de las tres formulaciones de fenilefrina tópica oftálmica (2.5% - 10 pacientes, 5% - 10 pacientes y 10% - 10 pacientes). Posteriormente se realizaron mediciones en el tiempo del diámetro pupilar horizontal y vertical.

Resultados: Los pacientes a quienes se les aplicó la formulación de fenilefrina tópica al 10.0% presentaron una mayor dilatación pupilar tanto vertical como horizontal, cuando se comparó con las otras dos concentraciones.

Conclusiones: La fenilefrina tópica oftálmica al 10% es más efectiva al inducir midriasis en niños, cuando se compara con las concentraciones de 2.5 y 5%.

Palabras clave: Fenilefrina, midriasis.

SUMMARY

Purpose: To compare the mediate efficacy of three different concentrations of phenylephrine, applied in healthy children.

Material and methods: A prospective, descriptive, double blind and longitudinal study was made. We included 30 eyes from 30 patients, between 1 and 12 years old, in which a routine ophthalmoscopy was performed. In each one, in a randomized way, one of the three formulations concentrations of topic phenylephrine eye drops were applied (2.5%-10 patients, 5%-10 patients and 10%-10 patients). Horizontal and vertical pupil diameter measures were made at different time intervals.

Results: The patients who received 10% topic phenylephrine showed bigger vertical as well as horizontal pupil diameters than those with the other concentrations when were compared.

Conclusions: 10% ophthalmic phenylephrine shown to be more effective than 2.5% and 5% phenylephrine eye drops to induce mydriasis in children.

Key words: Phenylephrine, mydriasis

INTRODUCCIÓN

Se llaman midriáticos a los medicamentos capaces de provocar dilatación de la pupila. Los agonistas adrenérgicos se utilizan rutinariamente con este objetivo. La fenilefrina es un agente adrenérgico de acción directa capaz de producir midriasis sin cicloplejía.

comimético estructuralmente similar a la epinefrina, pero con la ausencia de un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo bencénico (1). La solución oftálmica de clorhidrato de fenilefrina, cuya presentación en México es exclusivamente en concentración al 10%, posee efectos predominantemente alfa-adrenérgicos y, aplicada en el ojo, actúa localmente como un potente midriático y vasoconstrictor, por contracción del

— El clorhidrato de fenilefrina es un medicamento simpático.

Correspondencia: Dr. Leopoldo Martín Baiza-Durán. Hidalgo No. 737 Col. Centro, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44290. Tel. (33) 38264251 Fax. (33) 38267136. e-mail: baizaduran@yahoo.com.mx

Departamento de Inves-

tigación Clínica, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

músculo radial del iris y de los vasos sanguíneos respectivamente (2). En términos generales, el uso de la fenilefrina está indicado como vasoconstrictor (a concentraciones bajas), como midriático en diversas entidades como uveítis (con formación de sinequias posteriores), como dilatador de la pupila previo a la cirugía ocular, refracción sin cicloplejía, examen oftalmoscópico y en procedimientos diagnósticos (funduscopy) (2).

La fenilefrina, sin embargo, no es un medicamento de acción selectiva sobre las estructuras oculares (2-4), por lo cual, aun cuando se pretende solamente el efecto local de la fenilefrina sobre el ojo, la droga puede absorberse a través de la conjuntiva y tracto digestivo en cantidades suficientes para producir efectos adversos sistémicos (1-4).

Los efectos secundarios de la fenilefrina, si bien se presentan por igual en adultos y niños, es este último grupo el de mayor riesgo debido a su menor peso y superficie corporal (5-7). En este sentido, la principal preocupación se ha centrado en los problemas potenciales de toxicidad que pueden presentarse en la población pediátrica, particularmente en neonatos, debido precisamente a su bajo peso, y al hecho de que en la mayoría de los casos, más de 90% de una aplicación tópica oftálmica puede ser una dosis potencialmente disponible para actuar en forma sistémica (6).

Por otro lado, se ha establecido en numerosas ocasiones, contrario a lo que cabría pensarse, que al utilizar la fenilefrina en concentraciones menores (por ejemplo, al 5.0 o 2.5%) los efectos midriáticos del medicamento no se ven afectados de manera significativa, pero en cambio sí disminuye drásticamente la incidencia y severidad de los efectos sistémicos adversos (7-9).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia midriática de dos concentraciones de fenilefrina (5% y 2.5%) contra la presentación actual al 10% (Nefrin Ofteno®, Laboratorios Sophia, México) en niños sometidos a estudio de fondo de ojo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio doble ciego, prospectivo y longitudinal, desarrollado de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª 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 practicó estudio de fondo de ojo como parte de una evaluación oftalmológica de rutina. Se les administró de forma cegada y aleatoria a cada niño una gota en el fondo de saco del ojo derecho, de alguna de las tres concentraciones en estudio (clorhidrato de fenilefrina al 10%, 5% y 2.5%). Después de 3 aplicaciones 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, realizándose las mediciones basales 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 el diámetro pupilar 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 fenilefrina por separado.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 niños (n=30). Cada una de las concentraciones fue aplicada a 10 niños. El promedio de edad de los niños estudiados fue de 5 ± 4 años. En cuanto al grado de midriasis provocada por el medicamento (gráficas 1 y 2), se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de 10% y las concentraciones de 5 y 2.5%, siendo estas diferencias durante la evaluación de los 30 minutos, en donde se alcanzan valores de $p < 0.05$ (fenilefrina 10% vs fenilefrina 5%) y $p < 0.005$ (fenilefrina 10% vs fenilefrina 2.5%) en el diámetro pupilar horizontal. Con respecto al diámetro pupilar vertical, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de los 10 minutos entre fenilefrina 10% y fenilefrina 2.5% ($p < 0.05$), mientras que en la evaluación de 30 minutos, se observaron valores estadísticamente significativos entre fenilefrina 10% vs fenilefrina al 5% ($p < 0.01$) y entre la fenilefrina 10% vs fenilefrina al 2.5% ($p < 0.005$).

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

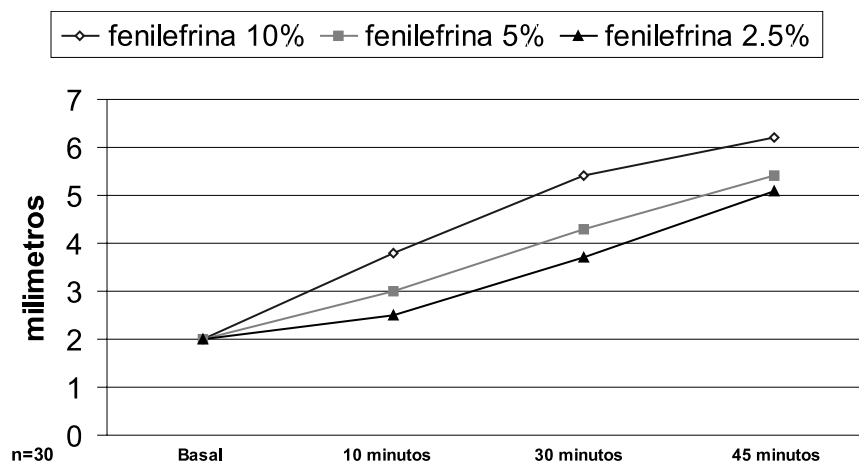
DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, la formulación de fenilefrina al 10% mostró ser más efectiva sobre las concentraciones al 5% y 2.5% en cuanto al grado y rapidez de inducción de la midriasis en niños sanos.

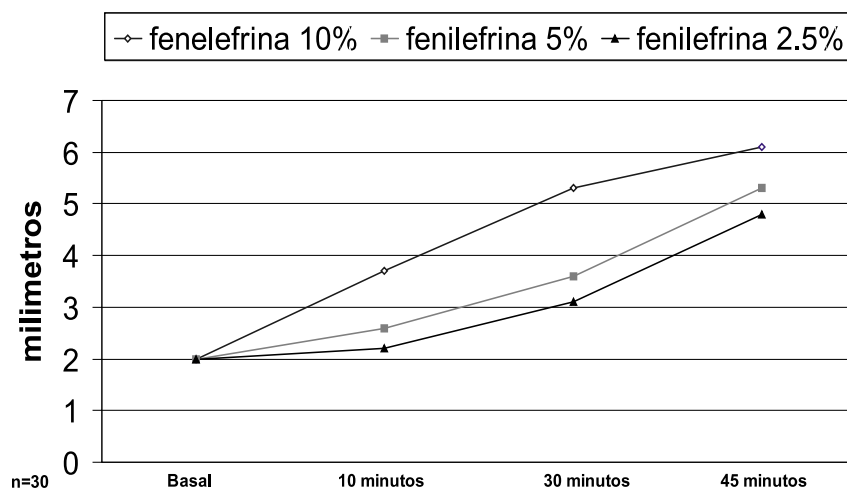
El motivo principal de este estudio tiene como base la preocupación creciente acerca de la pobre distinción entre las dosis usadas tópicamente en adultos y niños, con sus consecuentes consideraciones sobre las concentraciones y la cantidad del principio activo utilizado. Es un hecho que los efectos terapéuticos máximos pueden provocar periodos significativamente cortos y largos de toxicidad por lo cual, partiendo en algunos casos de meras suposiciones, se ha intentado reducir las dosis de medicamentos tópicos en niños sin sacrificar —en teoría— su efectividad terapéutica.

En este sentido, por mucho tiempo se ha considerado conveniente la modificación de la fenilefrina oftálmica a concentraciones menores de 10% (por ejemplo 2.5 o 5%), al traducirse esto en una menor incidencia de efectos colaterales cardiovasculares, y por lo tanto, en un medicamento

Gráfica 1. Midriasis horizontal.



Gráfica 2. Midriasis vertical.



de uso mucho más seguro tanto para el paciente como para el oftalmólogo.

Sin embargo, en términos de la relación dosis-respuesta, en este estudio se ha podido constatar que, al disminuir la concentración de la fenilefrina, también disminuye de forma palpable su acción como agente midriático.

Más allá de los resultados del estudio, es un hecho –probablemente indiscutible– que el bienestar del paciente está por encima de cualquier consideración terapéutica. No obstante, será particularizando cada caso, como en realidad podamos determinar si es aceptable o no la modificación de la concentración de la fenilefrina, en aras de una mayor seguridad para el paciente.

Por lo pronto, es una realidad que el uso de medicamentos tópicos oftálmicos en niños puede requerir de algún tipo de sacrificio en la efectividad terapéutica del medicamento, y que en un elevado número de casos, será necesario incluso el

cambio por un medicamento alternativo en orden de seguridad y reducción de los efectos tóxicos inherentes a su uso.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, la formulación de fenilefrina al 10% mostró ser más efectiva sobre las otras dos concentraciones en cuanto al grado y rapidez de inducción de la midriasis en la población infantil estudiada.

Por motivos de seguridad se ha considerado más adecuado el uso de la fenilefrina oftálmica a concentraciones de 2.5 o 5%, buscando una menor incidencia de efectos colaterales. No obstante, en este estudio se ha podido constatar que al disminuir la concentración de la fenilefrina, también disminuye de forma palpable su acción como agente midriático.

Aun cuando no fue el objetivo del presente estudio, conside-

ramos de relevancia llevar a cabo estudios clínicos posteriores, para determinar la incidencia de eventos adversos en población mexicana con el uso de midriáticos como la fenilefrina.

REFERENCIAS

1. Hakim OJ, Orton RB, Cadera W. Topical 2.5% and 5% phenylephrine: comparison of effects on heart rate and blood pressure. *Can J Ophthalmol*. 1990; 25(7):337-339
2. Mydriatics and cycloplegics. En: *Ophthalmic Drug Facts* 1993. Wolters Kluwe Co. (ed). pp 41-45
3. Mydriatics and cycloplegics. En: *Physicians Desk reference*. 29 ed. 2001.
4. Mydriatics and cycloplegics. En: *Ocular Therapeutics and Pharmacology*. Philip P. Ellis (ed). Mosby, 1981. pp 274-275.
5. Merrit JC, Kraybill EN. Effect of mydriatics on blood pressure in premature infants. *J Ped Ophthal and Strab* 1981; 18(5):42-46.
6. Patton TF, Robinson JR. Pediatric dosing considerations in ophthalmology. *J Ped Ophthal* 1976; 13:171-178.
7. Fraunfelder FT, Scafidi AF. Possible adverse effects from topical ocular 10% phenylephrine. *Am J Ophthal* 1978; 85:447-453.
8. France TD, France NK. Mydriatic agents in premature infants (letter). *Am J Ophthal* 1973, 76(5):857.
9. Smith RB, Read S, Oczypok PM. Mydriatic effect of phenylephrine. *Eye Ear Nose Thr Mon* 1976; 55:133-134.

Cita histórica:

El primer estudio del humor acuoso con fines diagnósticos se hizo en 1919 (*Bruckner A. Cytologische Studien am Auge. Graefes Arch Clin Ophthalmol. 100:179, 1919.*)