

Confiabilidad y eficacia de la combinación de tropicamida y fenilefrina para midriasis en recién nacidos prematuros

María González-Romero, Juan Carlos Juárez Echenique, Juan Carlos Ordaz Favila

RESUMEN

Propósito: Determinar la seguridad y eficacia como midriático de la combinación de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% en pacientes recién nacidos prematuros. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo en 24 recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos y menos de 34 semanas de gestación, con riesgo de desarrollar retinopatía del prematuro. Se administró en ambos ojos colirio de tropicamida al 0.8% combinada con fenilefrina al 5% en dos dosis, con intervalo de 15 minutos a prematuros entre la 3a y 4a semanas de vida. Se monitorizó presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (Sat O₂), antes de la administración de las gotas y a los 10, 25, 40 y 50 minutos después. Se hicieron tres lecturas para cada medida y se sacó un promedio. Se midió en milímetros el diámetro pupilar antes y una hora después previo al estudio de fondo del ojo.

Resultados: Se logró una midriasis satisfactoria con un promedio de 6.1 mm de diámetro pupilar. No se presentaron cambios significativos de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca ni de la saturación de oxígeno. Se observaron desaceleraciones de la FC en casos aislados hasta de -8 pulsaciones por minuto sin ser estadísticamente significativas. **Conclusiones:** La combinación de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% es confiable y eficaz para midriasis en recién nacidos prematuros. A pesar de los resultados, se debe tener siempre monitorizados a los prematuros durante la dilatación y la exploración.

Palabras clave: Midriáticos, prematuros.

SUMMARY

Purpose: To determine security and effectiveness as a mydriatic drug of the combination of tropicamide 0.8% and phenylephrine 5% in newly born premature patients. **Materials and methods:** A prospective study was made in 24 newly born premature with weight smaller than 1500 grams and less than 34 weeks of gestation with risk of developing retinopathy of prematurity. Tropicamide 0.8% was administrated in both eyes combined with phenylephrine to 5% in two doses, with interval of 15 minutes in prematures between the third and fourth weeks of life. Arterial pressure was monitored (PA), heart frequency (FC), oxygen saturation (Sat O₂), before the administration of the drops and 10, 25, 40 and 50 minutes later. Three readings were made for each measure and an average was taken out. The pupil diameter was measured in millimeters one hour before and one hour later to evaluate the ocular fundus. **Results:** A satisfactory mydriasis average of 6.1 mm of pupilar diameter was achieved. Significant changes of the arterial pressure were not presented neither of the heart frequency neither of the oxygen saturation. Decelerations of the cardiac frequency were observed in isolated cases until 8 pulsations per minute without being statistically significant. **Conclusions:** The combination of tropicamide 0.8% and phenylephrine 5% is reliable and effective for mydriasis in newly born premature patients. In spite of the results all the premature patients should always be monitored during the fundus examination.

Key Words: Mydriatic, premature.

INTRODUCCIÓN

En términos generales, el paciente prematuro tiene una incidencia de 25% de desarrollar retinopatía de la prematurez, variando este porcentaje de acuerdo con factores de riesgo

como edad gestacional corta (menos de 34 semanas) y peso al nacer, siendo hasta 30% en prematuros de menos de 1500 gramos, de 45% en aquellos que pesaron menos de 1250 gramos, y de 90% en menores de 800 gramos (1). La tarea de pediatras, oftalmólogos y neonatólogos y de todos aquellos

profesionales que tienen a su responsabilidad el cuidado del recién nacido, es hacer un diagnóstico oportuno de esta patología para prevenir el progreso de esta enfermedad que produce resultados catastróficos en la función visual.

Una de las estrategias para el diagnóstico precoz de la retinopatía del prematuro es determinar cuáles pacientes ameritan una valoración temprana del fondo del ojo en busca de datos clínicos de esta patología para iniciar un seguimiento adecuado y un tratamiento oportuno. Dentro de estos parámetros está el de valorar a todo recién nacido con un peso de 1500 gramos o menor, y a todos los lactantes con peso entre 1300 y 1800 gramos, que hayan recibido más de 24 horas de oxígeno a altas concentraciones (2).

Ha sido motivo de controversia la mezcla de medicamentos que se debe utilizar para la dilatación pupilar de los recién nacidos y prematuros, que sea efectiva y con mínimo riesgo para su salud. Estudios previos han sugerido el ciclopentolato al 0.2% combinado con fenilefrina al 1%, sin encontrar efectos adversos significativos en el recién nacido prematuro (3); otros autores sugieren la mezcla de tropicamida al 0.5% con fenilefrina al 2.5% para obtener una buena midriasis y lograr una adecuada valoración del fondo del ojo, primordial en estos pacientes (4).

Nuestro estudio determinará si el medicamento que contiene ambas sustancias, tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5%, es confiable y eficaz para producir una buena midriasis en los recién nacidos prematuros, ya que es necesaria para valorar la periferia de la retina. Siendo seguro este medicamento, lo podremos utilizar para la dilatación adecuada y poder realizar exploraciones oftalmológicas más confiables, hacer diagnósticos más oportunos y tratamientos adecuados, máxime si nos referimos a la retinopatía de la premadurez.

Es de importancia mencionar que la incidencia de la retinopatía del prematuro se ha incrementado, sobre todo desde la década de los 60's, debido a tres causas fundamentales: 1. aumentó la concentración de oxígeno, 2. el desarrollo del oftalmoscopio indirecto que permitía identificar casos más tempranos, y 3. los avances de la neonatología, que durante los últimos 20 años han contribuido a la mayor supervivencia de niños prematuros y, por lo tanto, a un resurgimiento de la retinopatía, lo que renovó el interés por el estudio de esta entidad. Para mediados de la década de los 80's la incidencia era de 30%, con estudios que mostraban cifras tan altas como de 90% en bebés de menos de 800 gramos. Sin embargo, más de 80% de los pacientes con retinopatía del prematuro en estadios leves a moderados sufre una regresión completa, manteniéndose la incidencia de esta patología en estadio severo en un 5 a 10%, de los cuales sólo una fracción resultará finalmente en ceguera, tomando relevancia que mediante una detención precoz y tratamiento oportuno, se disminuirá el número de prematuros que tengan secuelas severas a nivel ocular (1).

La importancia que tiene el contar con un medicamento confiable y eficaz para la dilatación pupilar del prematuro queda ampliamente explicada, y es este el motivo de nuestro estudio, es decir determinar si podemos utilizar la tropicamida y fenilefrina como midriáticos sin producir cambios significa-

tivos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca del prematuro.

Así como es fundamental tener en cuenta que todos los prematuros que pesen 1500 gramos o menos o con una edad gestacional de 28 semanas o menor deben ser valorados por oftalmólogo, es también importante recordar que estos pacientes seguirán con controles posteriores ya sea cada semana, dos a cuatro semanas, de acuerdo con los hallazgos en el primer examen, el cual deberá realizarse no antes de la segunda semana de edad cronológica (3 a 4 semanas o entre las 31 y 33 semanas de edad gestacional). Asimismo, debe tenerse en cuenta que los prematuros tendrán mayor incidencia de presentar miopía, estrabismo y ambliopía, por lo cual seguirán en valoraciones en la consulta externa de oftalmología, requiriéndose igualmente la necesidad de dilatarlos para una adecuada exploración.

Se reiterará que no se realizarán dilataciones oculares innecesarias por el riesgo que puede implicar al recién nacido; quienes pesen más de 1800 gramos o que tengan más de 34 semanas de gestación no se incluyen por tener mínimo riesgo de retinopatía.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 24 neonatos; teniendo en cuenta que los principales factores de riesgo para la retinopatía del prematuro son el bajo peso, la edad gestacional por debajo de las 34 semanas y la administración de oxígeno, se tomaron en cuenta aquellos neonatos con peso menor de 1500 g y los que se encuentran entre 1300 y 1800 gramos que hayan requerido oxígeno por lo menos 24 horas después del nacimiento.

Los neonatos por encima de 1600 gramos sin antecedentes de administración de oxígeno generalmente no tienen riesgo de patología retiniana por prematuridad, es por ello que no se incluyeron en nuestro estudio, así como los neonatos que están por arriba de las 34 semanas, por el riesgo mínimo de desarrollar alteraciones de retina.

Se monitorizó la presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno antes de la instilación de las gotas y a los 10, 25, 40 y 50 minutos después. Se hicieron tres lecturas para cada medida y se sacó un promedio por las amplias fluctuaciones de los signos vitales del recién nacido. Se midió en milímetros el diámetro pupilar antes y una hora después previo al estudio de fondo del ojo.

La mezcla utilizada fue de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5%, instiladas en ambos ojos en dos ocasiones con intervalo de 15 minutos. Se ocluyó el punto lagrimal durante 30 segundos después de la instilación de cada gota, y el remanente que quedara del medicamento sobre la mejilla se removió de inmediato para disminuir su absorción sistémica. Además se utilizó, a los 60 minutos posteriores (tiempo máximo de midriasis), un blefaróstatos previa aplicación de una gota de proparacaína, para la valoración del fondo del ojo.

Se pidió el apoyo del neonatólogo quien estuvo presente durante el monitoreo de los signos vitales del recién nacido. Toda valoración bajo midriasis fue justificada

Cuadro 1. Promedio de presión arterial media y frecuencia cardiaca después de la instilación del colirio

Tiempo (min)	0	10	25	40	50
Presión arterial media (mmHg)	54.00	52.50	49.50	50.00	50.50
Diferencia respecto de la presión arterial media basal (mmHg)		-1.50	-4.50	-4.00 g	-3.50
Tiempo (min)	0	10	25	40	50
Frecuencia cardiaca basal (p/m)	153.5	154.5	151.5	154.0	153.0
Diferencia respecto de la frecuencia cardiaca basal (p/m)		-1.0	+2.0	+ 0.5	-5.0

médicamente evitando realizar exámenes innecesarios. A todos los neonatos se les realizó ultrasonido transfontanelar para descartar el diagnóstico de hemorragia intraventricular y se les mantuvo con vena canalizada permeable.

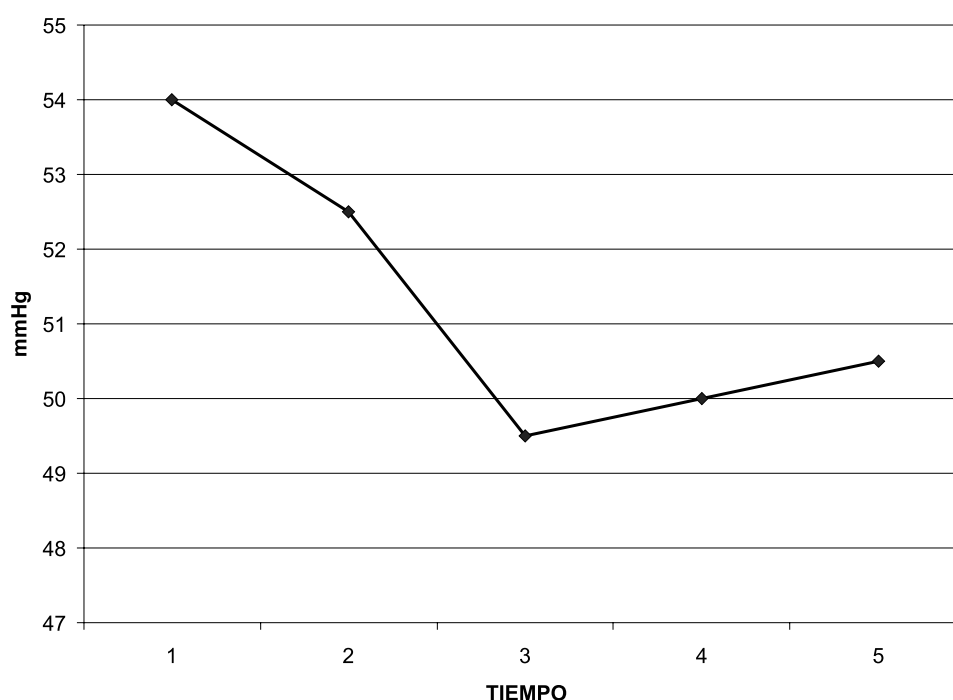
Se utilizó un oftalmoscopio indirecto y directo para la exploración oftalmológica.

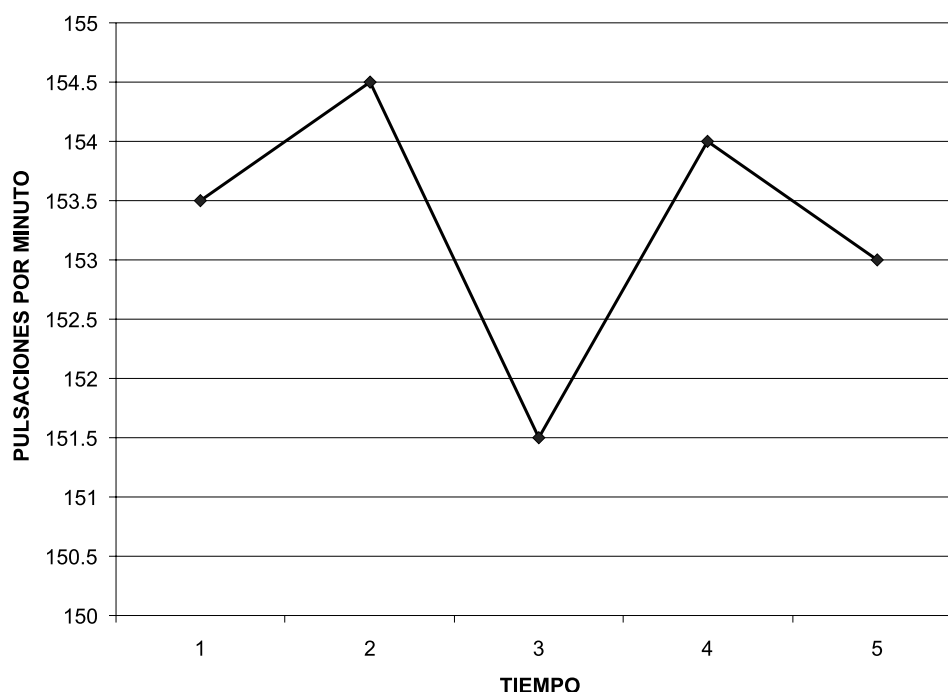
No se incluyó grupo control con concentraciones menores de los medicamentos ya que existen reportes previos al respecto que hemos mencionado en este trabajo. Nuestro estudio no pretende comparar diferentes grupos de medicamentos a varias concentraciones, sino determinar si la combinación de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% puede utilizarse con seguridad en prematuros para su adecuada exploración oftalmológica.

RESULTADOS

Se logró una satisfactoria midriasis con un promedio de 1.72 mm antes y 6.1 mm de diámetro pupilar a la hora de la administración de la última gota, permitiendo una exploración adecuada del fondo del ojo. El promedio de peso al nacer fue de 1110 gramos, y en el momento del examen de 1400 gramos. La edad gestacional en promedio al nacer fue de 28.5 semanas, y en el momento del examen de 33 semanas.

No se presentaron cambios significativos de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca ni de la saturación de oxígeno. Se observaron desaceleraciones de la frecuencia cardiaca en casos aislados hasta de -8 pulsaciones por minuto sin ser estadísticamente significativo (cuadro 1).

**Gráfica 1.** Promedio de la presión arterial medial después de la instilación del colirio.



Gráfica 2. Promedio de la frecuencia cardíaca después de la instilación del colirio.

El aumento de la frecuencia cardíaca fue de un 3 a 5%, con respecto a la basal. Asimismo la presión arterial media no se alteró con respecto a las basales en forma significativa (gráficas 1, 2).

DISCUSIÓN

Se han realizado estudios para determinar qué combinaciones son las más eficaces y confiables para la dilatación pupilar en recién nacidos prematuros. El ciclopentolato, un anticolinérgico parasimpaticolítico, se ha incluido en estos estudios al 0.5% y se sabe que puede producir efectos adversos como irritabilidad, convulsiones, alucinaciones y, más raramente, ataxia, hiperactividad, taquicardia, distensión abdominal, retención urinaria y motilidad gastrointestinal disminuida. Sin embargo, en estudios clínicos controlados se ha podido utilizar con confiabilidad y seguridad (5-7).

Otro de los medicamentos utilizados es el clorhidrato de fenilefrina en diferentes concentraciones, 1, 2.5, 5 y 10%, de acuerdo con el efecto terapéutico que se quiere buscar. Es una droga simpática alfa agonista que produce dilatación pupilar y vasoconstricción, es un midriático de acción corta con leve acción ciclopléjica, la midriasis máxima ocurre en 30 a 60 minutos y dura de 5 a 7 horas (6-7). Dentro de las reacciones adversas de este medicamento están efectos cardiovasculares como taquicardia, aumento de la presión arterial sistémica, arritmias cardíacas, bradicardia refleja, hemorragia subaracnoidea y puede precipitar hemorragia intraventricular. Asimismo, se ha utilizado en combinación con otros ciclopléjicos como con el ciclopentolato y la

tropicamida, potencializándose su acción y siendo también confiable y eficaz (8).

Han sido pocos los estudios publicados sobre midriáticos en neonatos, dentro de los que se incluye el de Boo-Kian Khoo y colaboradores, titulado *Combinación de ciclopentolato y fenilefrina para midriasis en infantes prematuros con iris pigmentados*, y en el que concluyen que la combinación de ciclopentolato al 0.2% y fenilefrina al 1% es efectiva y segura para lograr midriasis en prematuros, tanto como la tropicamida al 0.5% combinada con fenilefrina al 2.5% (9-10).

La tropicamida, parasimpaticolítico que actúa sobre el esfínter del iris y el músculo ciliar, alcanza su máxima acción midriática y ciclopléjica a los 20 minutos y persiste hasta por 15 minutos más, con una rápida recuperación en 2 a 4 horas. Ocasionalmente puede producir irritación ocular, visión borrosa, cefalalgia, sequedad de boca, fotofobia e hipersensibilidad a algunos de los componentes. Las manifestaciones sistémicas no se han reportado. Sus concentraciones han sido utilizadas al 0.5%, 0.8% y 1%.

El objetivo en nuestro estudio fue determinar si este compuesto de tropicamida y fenilefrina a las concentraciones antes mencionadas es confiable y eficaz para obtener midriasis en los pacientes recién nacidos prematuros.

Como podemos observar, las concentraciones son más altas tanto para la tropicamida como para la fenilefrina, lográndose una buena dilatación y pocos efectos secundarios.

Se han utilizado, a través del tiempo, diferentes esquemas de ciclopléjicos y midriáticos para la exploración del paciente pediátrico y cada especialista, de acuerdo con su experiencia, aconseja diferentes protocolos.

Dentro de estos protocolos, el ciclopentolato al 1% se ha recomendado en mayores de un año, y en menores de esta edad se aconseja reducir su concentración a 0.5%. El empleo de estos agentes más débiles reduce los efectos adversos generales, en especial el vómito. En el caso de los lactantes inestables que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos neonatales, deberá tenerse cuidado de examinarlos poco antes de la alimentación, cuando tienen el estómago vacío. Se han reportado estudios en los que la fenilefrina al 10% causa taquiarritmias y episodios agudos de hipertensión en infantes, y el ciclopentolato causa reducción de la motilidad intestinal y, en concentraciones de 2%, puede ocasionar convulsiones de gravedad variable, especialmente después de la instilación repetida (5). Muchos autores concuerdan que dosis de 0.5% a 1% de tropicamida junto con 2.5% de fenilefrina son adecuadas, sin embargo, en el momento no contamos con una presentación comercial que contenga estos dos medicamentos juntos y con estas concentraciones. La presentación comercial con la que disponemos en la actualidad en nuestro medio es tropicamida al 0.8% junto con fenilefrina al 5% que se está utilizando con buenos resultados de midriasis y pocas reacciones adversas (9-10).

Otros reportes sobre la fenilefrina mencionan además de las posibles alteraciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, la posibilidad de agravar un hipertiroidismo. Mientras con la tropicamida no se refieren efectos adversos sistémicos importantes, con el ciclopentolato se ha reportado enterocolitis en el infante (5).

La fenilefrina y la tropicamida producen un máximo de midriasis entre los 20 y los 30 minutos, y mientras el primero tiene una duración de midriasis de 3 horas, la tropicamida la tiene entre 2 a 6 horas.

Uno de los principales temores con el uso de la fenilefrina en prematuros es la estrecha relación que existe entre el aumento de la presión arterial y la aparición de la hemorragia intraventricular. Otro reporte sobre el uso en recién nacidos es el de Lees y Cabal de Los Angeles University of Southern California Medical Center (8), estudio interesante publicado en agosto de 1981 sobre siete prematuros con promedio de 29.5 semanas de gestación y 1360 gramos de peso al nacer. A estos prematuros se les aplicó tropicamida al 0.5% y fenilefrina al 2.5%, encontrando aumentos significativos (20%) de la presión arterial sistémica. La presión arterial basal diastólica fue de 33.5 mmHg \pm 7, previa a la instilación de las gotas, y a los 8 minutos después de la aplicación de los midriáticos se encontró 41.4 mmHg \pm 8, siendo en este intervalo el pico más alto, persistiendo alta hasta los 30 minutos después de la administración de los mismos. En general, el promedio de la presión arterial fue de 41.1 mmHg antes de aplicar el medicamento, y de 51.1 mmHg a los 8 minutos después de la aplicación, concluyendo que sí se presentan elevaciones significativas de la presión. Sin embargo, en este mismo estudio no se encontraron aumentos significativos de la frecuencia cardíaca (4).

En otros estudios, como el de Borromeo-McGrail, se encontraron estos mismos incrementos de la presión arterial con fenilefrina al 10%, pero no los encontraron con la

fenilefrina al 2.5%, en contraste con el estudio anterior. Con todo esto, la relación aumento de la presión arterial/incremento del flujo sanguíneo intracraneal/mayor riesgo de hemorragia intraventricular, siempre debe tenerse presente en el momento de utilizar midriáticos en los recién nacidos prematuros, y concluyen que se debería monitorizar la tensión arterial cuando se utilicen estos medicamentos (6). Como se observa, los estudios previos no han unificado criterios y todavía existe controversia.

Es de suma importancia mencionar que la sola manipulación del neonato, al abrir los párpados y colocar el blefarostato, ocasiona incremento de la tensión arterial según estudios previos, hasta de 18.3%, incluso otros refieren rangos más amplios, entre 9 y 65%, sin embargo, a los dos minutos regresan a niveles basales. Es por esto que no consideramos práctico ni necesario determinar, en nuestro estudio, qué porcentaje de incremento de la presión y de la frecuencia cardíaca son provocados por la manipulación y qué porcentaje por el medicamento, ya que en la realidad se suman ambos factores.

Otros estudios como el realizado en el departamento de oftalmología de la Universidad de Washington (Carpel y colaboradores), reportan una mejor dilatación en infantes prematuros al combinar un parasimpaticolítico, como el ciclopentolato al 1%, con la fenilefrina al 10%, argumentando que este agente de estimulación adrenérgica produce un mayor efecto midriático al estar previamente relajado el esfínter pupilar (9). Concluyen que, aunque se arguya una inmadurez de los músculos esfínter y dilatador de la pupila en el prematuro, sí existe buen desarrollo funcional de los mismos.

Sobre las concentraciones de los medicamentos se han creado diferentes versiones acerca de cuál es la más indicada. En el *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, se publicó el trabajo de Bolt y colaboradores (10), de la división de neonatología y el departamento de oftalmología de la Universidad de Bern, Suiza, en donde se estudiaron 39 prematuros de menos de 1800 gramos con una edad gestacional entre 28 y 34 semanas. Se llegó a la conclusión que la fenilefrina al 2.5%, combinada con la tropicamida al 0.5%, produce una mejor dilatación pupilar y menos efectos adversos en los recién nacidos prematuros que la combinación de ciclopentolato al 0.5% con tropicamida al 0.5%. Lograron definir, con el estudio, que esta última combinación sí produce aumentos significativos de la presión arterial, en contraste con la fenilefrina y tropicamida con las cuales los aumentos de la frecuencia cardíaca y presión arterial no fueron importantes.

Se acepta universalmente la necesidad de la exploración oftalmológica en el recién nacido prematuro para la búsqueda de datos de retinopatía de la prematuridad, sobre todo por el riesgo de pérdida de la visión en forma importante y ante la posibilidad de prevenirla con la aplicación de crioterapia en el estadio tres plus. Para ello es prerequisite una máxima dilatación pupilar que permita valorar la retina periférica, hacer un adecuado diagnóstico de esta patología y su clasificación correcta ya que, con dilatación media, no sería posible.

Los agentes midriáticos no son siempre inocuos, y menos en prematuros, temiéndose siempre como efecto adverso la

hipertensión arterial como factor de hemorragia intraventricular. Es concluyente que en todos los estudios previos que se han realizado en diferentes países se asevera que el pico más alto de la presión arterial ocurre entre los 7 y 10 minutos después de la aplicación de la primera gota. Es por ello que en nuestro proyecto se incluyó tomar la presión arterial y la frecuencia cardiaca en este intervalo de tiempo.

Es igualmente concluyente que los estudios muestran discrepancias en cuanto a la concentración ideal de los medicamentos y sus efectos adversos, siendo varios los actores que influyen en estas diferencias como los intervalos de tiempo en que se toman los signos vitales, las concentraciones de los medicamentos utilizados, el número de gotas aplicadas, el promedio del peso al nacer de la población estudiada y la edad postnatal en que se realiza la exploración oftalmológica.

CONCLUSIONES

La combinación de tropicamida al 0.8% y fenilefrina al 5% es confiable y eficaz para la midriasis en recién nacidos prematuros. Se requiere sólo de dos dosis del colirio, y se sugiere digitopresión del punto lagrimal y secado de la piel para disminuir la absorción del medicamento.

A pesar de los resultados en donde no se encontró cambios significativos de la presión arterial media, de la frecuencia cardiaca ni de la saturación de oxígeno, se debe tener siempre monitorizados a los recién nacidos prematuros durante la exploración y la dilatación pupilar.

Se continuará con el estudio para que la muestra sea más representativa.

REFERENCIAS

1. Harley RD. Oftalmología Pediátrica. 4ª ed, McGraw-Hill Interamericana, 2000.
2. Harley RD. Pediatric Ophthalmology. 2ª ed, WB Saunders Company, 1983.
3. Isenberg S, Everett S, Parelhoff E. A comparison of mydriatic eyedrops in low-weight infants. *Ophthalmology* 1984; 91:278-279.
4. Rosales T, Isenberg S, Leake R, Everett S. Systemic effects of mydriatics in low weight-infants. *J Pediatric Ophthalmology Strabismus*, 1981; 18:42-44.
5. Merritt JC, Kraybill EN. Effect of mydriatic on blood pressure in premature infants. *J Pediatric Ophthalmology Strabismus* 1956; 56:176-179.
6. Borromeo-McGrail V, Bordiuk JM, Keitel H. Systemic hypertension following ocular administration of 10% phenylephrine in neonates. *Pediatrics* 1973; 51:1032-1036.
7. Boo-Kian K y col. Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides. *J Pediatric Ophthalmology Strabismus* 2000; 37:15-20.
8. Lees BJ, Cabal LA. Increased blood pressure following pupillary dilation with 2.5% phenylephrine hydrochloride in preterm infants. *Pediatric* 1981; 68:231-234.
9. Carpel EF, Kalina FE. Pupillary responses to mydriatic agents in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1973; 75:988-991.
10. Fleck BW, Dhillon B, Mitchell A. Additive mydriatic effect of 2.5% phenylephrine and 0.5% tropicamide eyedrops in premature babies. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 1994; 31:130-131.

Cita histórica:

Jonas Stein Friedenwald (1897-1955) del Johns Hopkins, describió la fisiología de la presión intraocular y diseñó una fórmula para calcular la PIO por tonometría de indentación (*Friedenwald JS. Contribution to the theory and practice of tonometry. Am J Ophthalmol* 20:985, 1937).