



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

**“EFECTOS SISTÉMICOS DE TROPICAMIDA 0.8%/FENILEFRINA 5% VS.
TROPICAMIDA 0.4%/FENILEFRINA 2.5% PARA TAMIZ OFTALMOLÓGICO EN
PREMATUROS”**

Dra. Ivonne Ivette Rosales Ríos

ASESOR

Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño
Cirujano Oftalmólogo
Alta especialidad en Oftalmología Pediátrica

CO - ASESORES

Dr. Francisco Escalante Padrón
Médico Pediatra, Alta Especialidad en Neonatología

Dra. Victoria Lima Rogel
Médico Pediatra, Alta Especialidad en Neonatología

ASESOR METODOLÓGICO
M.C Anamaría Bravo Ramírez

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

**EFFECTOS SISTÉMICOS DE TROPICAMIDA 0.8%/FENILEFRINA 5% VS.
TROPICAMIDA 0.4%/FENILEFRINA 2.5% PARA TAMIZ OFTALMOLÓGICO EN
PREMATUROS**

PRESENTA
DRA. IVONNE IVETTE ROSALES RÍOS

Firmas

Asesor Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño Cirujano Oftalmólogo Alta especialidad en Oftalmología Pediátrica	
Co – asesores Dr. Francisco Escalante Padrón Alta especialidad en Neonatología	
Dra. Victoria Lima Rogel Médico Peditra Alta especialidad Neonatología	

Sinodales	
Dra. Claudia Guadalupe Cansino Bravo Cirujano Oftalmólogo Alta especialidad en Glaucoma	
Dr. Miguel Adrian de los Santos de Luna Cirujano Oftalmólogo Alta especialidad en Órbita, párpados y vías lagrimales	
Dra. Araceli Martínez Castellon Cirujano Oftalmólogo Alta especialidad en Segmento Anterior	
Dra. Martha Giselda Rangel Charqueño Coordinador del Posgrado de Oftalmología	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	



RESUMEN

Introducción: La retinopatía del prematuro es una retinopatía vasoproliferativa que se da en pacientes prematuros por un desarrollo anormal de los vasos retinianos. Los principales afectados son los pacientes pretérmino con peso al nacimiento de 1500 g o menor, edad gestacional de 32 semanas o menor y pacientes con inestabilidad ventilatoria. Con el objetivo de realizar una detección temprana de malformaciones que puedan causar ceguera, el tamiz oftalmológico se realiza a la cuarta semana de nacimiento en los bebés de 28 semanas de gestación o más y a las 31 semanas de gestación corregidas a los recién nacido de 27 semanas o menos. Para de lograr una adecuada visualización, se administran midriáticos tópicos, de los cuáles existen múltiples reportes de efectos adversos sistémicos posteriores a su instilación.

Objetivo principal: Se compararon los efectos adversos de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% vs tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% previos y posteriores a su aplicación como parte del tamiz oftalmológico en los pacientes del área de neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, durante un periodo comprendido del 1º de Junio al 31 de Diciembre del 2017.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de un total de 45 pacientes recién nacido pretérmino programados para realizar el tamiz oftalmológico, se aleatorizaron 2 grupos a los cuáles se les realizó midriasis farmacológica mediante tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% (grupo A) o tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% (grupo B), se monitorizaron la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación arterial de oxígeno y temperatura de cada paciente 5 minutos previos a su aplicación, a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores. Además se valoró el perímetro abdominal 5 minutos previos, 2 y 4 hrs posteriores.

Resultados: De los 45 pacientes, 32 (71%) fueron del sexo masculino y 13 (29%) del sexo femenino. La media y desviación estándar en semanas de gestación del



grupo A fue de 31.3 ± 3.69 , y del grupo B de 31.2 ± 2.66 , la media y desviación estándar en peso del grupo A fue de 1273 ± 362 g, y del grupo B de 1233 ± 422 g. Al comparar ambos grupos en sus variables basales hubo una tendencia a la elevación de la presión arterial media en el grupo A a los 4 y 7 hrs posteriores a la aplicación del medicamento con una $p=0.020$ y $p=0.28$ respectivamente, así como una tendencia a la elevación de la presión arterial media en el grupo B a los 30 min posteriores a su aplicación, con una $p=0.020$ estadísticamente significativa. La frecuencia respiratoria presentó una tendencia a la elevación en el grupo B a las 3 y 4 hrs posteriores a la aplicación del medicamento con una de $p=0.007$ y $p=0.033$ respectivamente. En la frecuencia cardiaca, hubo una tendencia a la elevación en el grupo A a los 5 min previos a aplicación del medicamento con una de $p=0.028$, estadísticamente significativa, sin presentar alteraciones en los horarios posteriores. La SaO₂ presentó una disminución de la pendiente en el grupo B a las 7 hrs posteriores, con una de $p=0.039$ estadísticamente significativa.

La temperatura no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos, 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores con la prueba t de student. El perímetro abdominal no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos, 2 y 4 hrs posteriores con la prueba t de student.

Conclusiones: Los efectos sistémicos adversos de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% son similares a los de tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% por lo que se puede utilizar de forma segura para el tamizaje de retinopatía del prematuro.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, recién nacido pretérmino, tamiz oftalmológico, midriático.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo a mi familia, por todas las oportunidades de vida y educación que me han otorgado.

A mis padres, por su apoyo y cariño incondicional durante toda mi carrera.

A mi novio, por su ayuda en todos los aspectos de mi vida.

A mis maestros por su esfuerzo y colaboración en mi formación.

A mis compañeros residentes por su ayuda al realizar este proyecto.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Dra. Martha Rangel por los conocimientos impartidos, el tiempo y el esfuerzo dedicado a cada uno de sus estudiantes.

A mis maestros por haber compartido sus enseñanzas, orientaciones y consejos.

Al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por permitirme formar parte de su equipo de trabajo durante estos 3 años de formación en Oftalmología.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	13
HIPÓTESIS.	14
OBJETIVOS.	15
SUJETOS Y MÉTODOS.	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	19
ÉTICA.	21
RESULTADOS.	22
DISCUSIÓN.	31
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	34
CONCLUSIONES.	35
BIBLIOGRAFÍA.	36
ANEXOS.	39

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Recomendaciones del tamiz oftalmológico	3
Cuadro 2. Lineamiento técnico Mexicano	4
Cuadro 3. Clasificación ET-ROP.	4
Cuadro 4. Frecuencia de vigilancia.	5
Cuadro 5. Protocolo para el tamizaje de retinopatía del prematuro.	5
Cuadro 6. Estudios efectos adversos de midriáticos tópicos en RN pretérmino.9	
Cuadro 7. Estudios efectos adversos de midriáticos tópicos en RN pretérmino. ..	10
Cuadro 8. Principales fármacos midriáticos.....	11
Cuadro 9. Variables dependientes	18
Cuadro 10. Variables indepiedentes.	18
Cuadro 11. Variables confusoras.	19
Cuadro 12. Proporción de pacientes por grupo	23
Cuadro 13. Proporción de género en el grupo A	23
Cuadro 14. Proporción de género en el grupo B.....	23
Cuadro 15. Características por grupo de pacientes pretérmino	25
Cuadro 16. Comportamiento de la frecuencia cardiaca por grupo	26
Cuadro 17. Comportamiento de la presión arterial media por grupo	27
Cuadro 18. Comportamiento de la frecuencia respiratoria por grupo	28
Cuadro 19 Comportamiento de la saturación arterial de oxígeno por grupo	29
Cuadro 20. Comportamiento de la temperatura por grupo	30
Cuadro 21. Comportamiento del perímetro abdominal por grupo.	30

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de la edad gestacional por grupo.....	24
Gráfica 2. Distribución de la edad gestacional por grupo.....	24
Gráfica 3. Distribución del peso al nacimiento por grupo.....	25
Gráfica 4. Distribución del peso al nacimiento por grupo	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Figura 1. Exploración oftalmológica de RN prematuro	6
Figura 2. Aplicación de midriático tópico	7
Figura 3. Flujograma de reclutamiento y asignación de grupo	22

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ROP: Retinopathy of prematurity: Retinopatía del prematuro

RN: Recién nacido

SDG: Semanas de gestación

EG: Edad gestacional

ET-ROP: Estudio del Tratamiento oportuno de la Retinopatía del Prematuro

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

RGE: Reflujo gastroesofágico

ECN: Enterocolitis necrosante

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

Sa O₂: Saturación arterial de oxígeno

TA: Presión arterial

TAM: Presión arterial media

PA: Perímetro abdominal

T/P: Tropicamida/fenilefrina

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

DBP: Displasia Broncopulmonar



ANTECEDENTES

La retinopatía del prematuro (ROP) es una retinopatía vasoproliferativa que se da en pacientes pretérmino debido a un desarrollo anormal de los vasos retinanos. Los principales afectados son los pacientes con peso < 1500 g al nacer o < 32 SDG. ¹

La vasculogénesis normal se inicia en la semana 16 de vida intrauterina mediante un precursor mesenquimal que aparece en el nervio óptico, va avanzando hacia la periferia y la alcanza a las 36 semanas en el lado nasal y a las 40 semanas en el lado temporal. Ante un agente tóxico determinado, se produce principalmente una destrucción del endotelio de los capilares primitivos recién formados. ²

La retinopatía del prematuro se convirtió en la principal causa de ceguera en niños en Europa y Norteamérica a finales de 1940 y 1950, posterior a la introducción de oxígeno suplementario no monitorizado a los niños prematuros y de bajo peso al nacer en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Los pacientes con menor peso al nacer tienen fluctuaciones en los niveles transcutáneos de oxígeno en las primeras semanas de nacimiento, siendo más susceptibles a desarrollar ROP. A partir de entonces, aumentó la vigilancia y monitorización de la saturación arterial de oxígeno y como resultado ha disminuido la incidencia de ROP, excepto por los pacientes con extremo bajo peso al nacer; inferior a 1000 g. En países industrializados hasta el 8% de los pacientes con extremo bajo peso terminan en ceguera por ROP. ²

Con el aumento de supervivencia en los recién nacidos (RN) más inmaduros, el incremento en la importancia del diagnóstico y la estadificación de la retinopatía del prematuro es cada vez más notable. Diversos países elaboraron guías de manejo en función del peso y la edad gestacional (EG), y éstas se cambiaron en función de la población y los sucesivos estudios sobre la incidencia



de ROP. Se ha resaltado la importancia de los criterios basados en la población por la variedad en la incidencia de la enfermedad en los países desarrollados en comparación con los países en vías de desarrollo. ²

A pesar de los grandes avances en el manejo de la retinopatía del prematuro, el desprendimiento de retina y la baja visual, continúan siendo una discapacidad mayor en los pacientes prematuros y una de las causas más comunes de pérdida visual severa en niños. Aproximadamente el 40% de los casos de ceguera perinatal es atribuida a ROP. ³

Un estudio realizado en el Reino Unido demostró una disminución de la discapacidad visual de 5 – 8% en 1990 a 3% en el año 2000, como resultado del desarrollo del tamiz oftalmológico en prematuros y el incremento de su vigilancia. Aproximadamente 66 a 68% de los bebés con peso igual o inferior a 1250 g desarrollarán ROP, aunque la mayoría presenta regresión sin secuelas importantes. Por lo tanto, es muy importante la exploración oftalmológica de todos los pacientes en riesgo, con una adecuada descripción, para proporcionar un tratamiento temprano. ^{4,5}

En México se iniciaron algunos de los programas de detección y tratamiento para ROP desde mediados de los ochentas en las ciudades más importantes del país, a partir del año 2000 se multiplicaron los esfuerzos en difundir los conocimientos sobre ROP y en el año 2005 se creó el grupo ROP México; encargado de la difusión del conocimiento del tema y la realización de reuniones anuales para recabar información sobre el ROP en México. ⁶

En el año 2011, se realizó una encuesta en 14 estados de la República Mexicana a 79 unidades neonatales públicas, encontrando que sólo el 53% realizaban programas de detección de ROP, y solamente en 44% se otorgaba tratamiento, implicando consideraciones médico-legales y éticas. ⁶



Posteriormente, el 20 de Diciembre del 2012 se realizó la modificación del artículo 61 de la Ley General de Salud en su fracción IV, implementando la aplicación del tamiz oftalmológico neonatal a la cuarta semana de nacimiento para la detección temprana de malformaciones que puedan causar ceguera y su tratamiento en todos sus grados, convirtiéndose de carácter obligatorio a todas las instituciones de salud pública y privada. ⁷

La Academia Americana de Pediatría, la Academia Americana de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo desde el año 2006 publicaron las recomendaciones para los exámenes de cribado de la ROP incluyendo a los recién nacidos con peso al nacimiento de 1500 g o menor, edad gestacional de 30 SDG o menor, pacientes con inestabilidad ventilatoria y peso 1500 a 2000 g, como se menciona en Cuadro 1. ^{8,9}

Recomendaciones del tamiz oftalmológico		
Edad gestacional	Edad cronológica al inicio de exploración	Edad gestacional corregida
22	9	31
23	8	31
24	7	31
25	6	31
26	5	31
27-30	4	31-34

Cuadro 1. Recomendaciones para realizar el tamiz oftalmológico en prematuros de 30 SDG o menos. Academia Americana de Pediatría, Academia Americana de Oftalmología y Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo. ^{8,9}

El lineamiento técnico mexicano para el manejo la de Retinopatía del Prematuro editado por la Secretaría de Salud en el año 2007 implementa recomendaciones que se realizan en todo el sistema nacional de salud y establece que se debe revisar a los recién nacidos correspondientes al Cuadro 2. ⁶



Lineamiento técnico Mexicano

1. Todos los recién nacidos pretérmino de 34 o menos semanas de edad gestacional, y/o menores de 1750 g de peso al nacimiento.
2. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino mayores de 34 semanas de gestación y con peso al nacimiento igual o mayor de 1750 g que hayan recibido oxígeno suplementario.
3. A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados.

Cuadro 2. Lineamiento técnico para el manejo de la Retinopatía del recién nacido prematuro. Grupo Rop México. ⁶

De acuerdo con el grupo de colaboración para el tratamiento oportuno de la ROP (ET-ROP) la vigilancia y tratamiento de la retinopatía del prematuro se clasifica en base al Cuadro 3. ³

Clasificación ET-ROP

ROP tipo I	<ul style="list-style-type: none">• Zona I en estadio 1 con enfermedad plus• Zona I en estadio 3 sin enfermedad plus• Zona II en estadio 2 o 3 con enfermedad plus
ROP tipo II	<ul style="list-style-type: none">• Zona I, estadio 1 o 2 sin enfermedad plus• Zona II estadio 3 sin enfermedad plus

Cuadro 3. Clasificación ET-ROP. ³

Basándose en las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría para los RN con una edad gestacional de por lo menos 28 SDG, los exámenes deben iniciar a las 4 semanas después del nacimiento, siendo recomendada la revisión subsecuente de acuerdo al Lineamiento técnico correspondiente al Cuadro 4. ⁶



Frecuencia de vigilancia

Semanal:

- ROP tipo II
- ROP con vascularización incompleta en zona II, hasta que la vascularización llegue a zona III.

Quincenal:

- ROP en zona II con Estadio 2 sin enfermedad Plus.
- Vascularización incompleta en zona II pero sin ROP, hasta llegar a zona III.
- Vascularización incompleta en zona III o ROP en zona III.

Suspender vigilancia:

- En caso de regresión preumbral o ROP que se autolimita a las 45 semanas y cuando haya progresión de la vascularización a la zona III.

Cuadro 4. Frecuencia de vigilancia de acuerdo con el lineamiento Técnico Mexicano para el manejo de la retinopatía del recién nacido prematuro. ⁶

El protocolo para realizar el tamiz oftalmológico en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" se muestra en el Cuadro 5.

Protocolo para el tamizaje de retinopatía del prematuro

- Aplicación de midriático tópico: tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% 1 gota ambos ojos 30 min antes de exploración, 2 dosis separadas por 5 minutos.
- Anestésico tópico: tetracaína 0.5% inmediatamente previo a exploración
- Colocación de blefarostato en ojo a revisar
- Indentación del globo ocular hacia la posición requerida para exploración con oftalmoscopio indirecto y lupa de 28 D.

Cuadro 5. Protocolo para el tamizaje de retinopatía del prematuro en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

El tamiz oftalmológico en prematuros está incluido en la lista del consejo internacional de procedimientos dolorosos realizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, es necesaria la colocación de un blefarostato pediátrico e indentación del globo ocular, lo que genera estrés y fatiga al paciente. Figura 1. ⁸



Figura 1. Exploración oftalmológica de RN prematuro con blefaróstato, indentador, lupa de 28 D y oftalmoscopio indirecto.

El dolor fisiológico causa taquicardia, disminución en la saturación de oxígeno, alteraciones en el sueño y en la alimentación, el reflejo oculo-cárdaco estimula el nervio vago y puede ocasionar apnea, bradicardia y extrasístoles, para lo cual se debe utilizar anestésico tópico previo al procedimiento. ¹⁰ Se debe utilizar tetracaína 0.5%, además de dispositivos de succión oral o sacarosa al 24% para reducir la molestia ocular durante la exploración. ^{8, 11}

La sacarosa al 24% se puede administrar mediante un dispositivo de succión (0.2 ml) o mediante una jeringa introducida vía oral, ésta se ofrece al paciente 2 minutos antes del procedimiento para un mayor efecto y se puede repetir durante la exploración hasta en 3 ocasiones. ^{8, 12}

Es recomendable monitorizar a los pacientes en caso de presentar cambios en el patrón respiratorio, frecuencia cardíaca, o presión arterial antes y durante la

exploración, el personal de salud debe estar preparado para intervenir con administración de oxígeno, apoyo ventilatorio o RCP de ser necesario. También se debe considerar el egreso de 1 a 2 días posteriores a la exploración en los bebés hospitalizados y en el caso de los pacientes extrahospitalarios, los padres deben estar entrenados para vigilar periodos de apnea y realizar RCP. ⁸

Para lograr una adecuada visualización, se administran midriáticos tópicos, los cuales se clasifican en 2 grupos: antimuscarínicos y simpaticomiméticos. ¹³ Una dilatación pupilar adecuada disminuye el número de re-examinaciones, y el estrés fisiológico del paciente con colocación prolongada del blefaróstato. Un diámetro pupilar de 5 mm se considera adecuado para observar la periferia completa de la retina. ¹⁴

El medicamento puede ser de difícil aplicación en pacientes prematuros con movimientos activos y puede ser fácilmente eliminado en el llanto, además el pigmento oscuro del iris absorbe el midriático antes que las células musculares, es por ésto, que históricamente se aplican múltiples dosis, para asegurarse de que al menos 1 gota es retenida. Figura 2. ¹⁴



Figura 2. Aplicación de midriático tópico.



En la práctica clínica se difiere en la cantidad de gotas que se aplican a cada prematuro, el promedio varía de 2 a 3 por ojo en la práctica hospitalaria y en los pacientes extrahospitalarios generalmente se aplica 1 gota. ¹⁴

Una gota de medicamento oftálmico contiene aproximadamente 35.4 μ l, cerca del 80% de su volumen pasa por el conducto nasolagrimal, el cual está constituido por mucosa altamente vascularizada y cualquier medicamento puede entrar a la circulación sistémica sin pasar por el metabolismo del hígado. En un paciente pretérmino, por su bajo peso y poco volumen sanguíneo es más difícil metabolizar el mismo. ^{8, 13} Sin embargo, la oclusión del conducto nasolagrimal posterior a la administración de gotas o su administración mediante microgotero puede reducir la absorción sistémica de medicamentos oftálmicos. ³ Un estudio de 26 niños demostró que una reducción del tamaño de la gota 26 a 5 μ l, no mostró una diferencia significativa en el efecto midriático. ⁴

Los fármacos principalmente utilizados son: fenilefrina (agonista alfa adrenérgico) y tropicamida (antagonista del receptor muscarínico), con los cuales se logra una adecuada midriasis, aplicando 2 dosis separadas por 5 minutos. ¹⁵ El ciclopentolato 1 ó 2%, es otro fármaco anticolinérgico comúnmente utilizado como midriático que de igual manera inhibe el esfínter pupilar y bloquea su contracción. ⁸

Sin embargo, existen múltiples reportes de efectos adversos sistémicos posteriores a su instilación, sobre todo tratándose de la fenilefrina. ¹³

La fenilefrina actúa sobre el músculo ciliar y dilata la pupila, puede causar efectos adversos cardiovasculares importantes incluyendo; aumento de la presión arterial sistólica, diastólica y aumento en la frecuencia cardiaca cuando se administra tópicamente. También se han reportado casos de broncoespasmo posterior a su instilación en pacientes con displasia broncopulmonar, ya que ejerce una simulación β adrenérgica a altas dosis, implicando una importante consideración para los pacientes prematuros. ¹³

ESTUDIOS DE EFECTOS ADVERSOS DE MIDRIÁTICOS TÓPICOS EN RN PRETÉRMINO				
Publicación	Número	Medicamentos	Efectos adversos	Seguimiento
Kim HJ. Korean J Anesthesiol. 2015. ¹³	9 pacientes	Fenilefrina 2.5%	33% sibilancias y desaturaciones.	6 meses
Stavert B. JAMA Ophthalmol. 2015. ¹⁵	916 pacientes	Fenilefrina 2.5% vs Fenilefrina 10%	20, 30 y 60 min post aplicación sin cambios en TA ni FC. Elevación de TA a los 5 y 10 min, con descenso a los 20, 30 y 60 min. Elevación FC 4.48 lat/min 20-30 min y descenso a los 60 min.	Enero 1970 a enero 2014
Neffendorf EJ. Eur J Ophthalmol. 2015. ⁴	1246 pacientes	Fenilefrina 2.5% /ciclopentolato 0.5%	2 desaturaciones [^] 3 apneas [^] 1 RGE [^] 1 bradicardia [^] 1 ECN	Febrero 2011 a mayo 2013

Cuadro 6. Estudios de efectos adversos de midriáticos tópicos en RN pretérmino

[^] Antecedente de enfermedad pulmonar, RGE: Reflujo gastroesofágico, ECN: Enterocolitis necrosante.



ESTUDIOS DE EFECTOS ADVERSOS DE MIDRIÁTICOS TÓPICOS EN RN PRETÉRMINO			
Publicación	Número	Medicamentos	Efectos adversos
Laws DE. Br J Ophthalmol. 1996. ¹⁶	110 pacientes	Fenilefrina 2.5% Ciclopentolato 0.5%	Elevación de TA diastólica 6 mmHg 15 min post a aplicación de midriático.
González-Romero M. Rev Mex Oftalmol. 2005. ¹⁷	24 pacientes	Tropicamida 0.8% / fenilefrina 5%	Sin cambios significativos en TA, FC o SaO ₂ .

Cuadro 7. Estudios de efectos adversos de midriáticos tópicos en RN pretérmino.

Otros efectos adversos reportados de la fenilefrina 2.5% incluyen: falla renal, periodos de apneas, enterocolitis necrotizante y edema pulmonar. ^{4, 13, 18}

El empleo de ciclopentolato 1% se ha asociado a elevación de la frecuencia cardiaca, la presión arterial, vómito, íleo paralítico y distensión abdominal hasta 24 hrs posteriores a su aplicación. ¹⁹ Los efectos gastrointestinales generalmente tienen un curso benigno y se presentan debido a la disminución de hasta 4 veces en la motilidad duodenal. ^{4, 8} Éstos pueden evitarse tomando precauciones, tales como minimizar la absorción sistémica, o retrasar la alimentación hasta 4 hrs posteriores a su aplicación. ²⁰

La tropicamida tópica ha mostrado seguridad y no causa ningún efecto adverso cardiovascular. ^{8, 21}

De acuerdo al inicio de acción, concentración máxima y tiempo de eliminación se pueden presentar picos en las alteraciones cardiovasculares presentadas por los pacientes. ²² La farmacocinética de los principales fármacos midriáticos utilizados para exploración de fondo de ojo se muestran en el Cuadro 8.



PRINCIPALES FÁRMACOS MIDRIÁTICOS				
Fármaco	Concentración	Inicio de efecto	Fin de efecto	Efectos secundarios
Fenilefrina	0.5-10%	20-30 min	4-10 hrs	Conjuntivitis alérgica Toxicidad corneal Flare Vasoconstricción sistémica
Tropicamida	0.5-1%	15 min	8-9 hrs	Mínimos
Ciclopentolato	1-2%	30 min	24 hrs	Neurotoxicidad

Cuadro 8. Dosis y efectos secundarios de principales midriáticos tópicos. ²²

La concentración plasmática tras la administración de fenilefrina al 2.5% en un adulto es de 2-3 ng/ml tras 10-20 min, sin presentar efectos cardiovasculares serios, pero existen pocos reportes en pacientes pediátricos. ^{13, 23}

Clarke y colaboradores encontraron que solamente la inserción del blefarostato y la indentación del globo ocular producen cambios significativos en la tensión arterial de los pacientes, Laws y colaboradores reportaron cambios en la TA, alteraciones en la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca, inclusive mayores a las generadas por la aplicación de midriáticos. ¹

En un estudio realizado por Neffendorf y colaboradores se demostró que la aplicación de ciclopentolato 0.5%/fenilefrina 2.5%, 3 dosis separadas por 5 minutos, es segura y eficaz para llevar a cabo una exploración de fondo de ojo completa hasta el 98% de los pacientes, y alcanza el 100% al aplicar una cuarta dosis. ⁴

Thanathanee y colaboradores utilizaron algodón impregnado con fenilefrina 2.5%/tropicamida 1% en fondo de saco conjuntival, encontrando un mayor



diámetro pupilar, este método puede ser útil en prematuros con resistencia a dilatación pupilar por enfermedad plus e iris rígido, quienes pueden requerir indentación escleral prolongada, y generar mayor estrés en el paciente.^{4,11}

Se ha demostrado en múltiples estudios, que la dilución al 2.5% y 1% de fenilefrina no genera cambios estadísticamente significativos, ni en el efecto midriático ni en los efectos sistémicos del paciente posterior a su aplicación. Estos estudios sugerirían que una menor concentración, volumen y/o método de aplicación pueden ser eficaces y seguros para realizar el tamiz oftalmológico en prematuros. ¹³

Sin embargo, no existen reportes comparativos en la literatura entre la dosis comercial de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% en nuestro país y dosis de fenilefrina menores para valorar la eficacia y seguridad de las mismas.



JUSTIFICACIÓN

La ceguera perinatal atribuida a ROP representa aproximadamente el 40% de los casos, por lo que es importante realizar el tamiz oftalmológico a todos los pacientes prematuros menores de 37 SDG para prevenir complicaciones visuales irreversibles y administrar tratamiento oportuno. ²

Para realizar el tamiz oftalmológico, es necesaria la aplicación de un midriático tópico para obtener una adecuada visualización, el medicamento más utilizado en nuestro país es tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%.

La fenilefrina puede causar efectos adversos cardiovasculares como aumento de la tensión arterial sistólica, diastólica y aumento en la frecuencia cardíaca. La tropicamida tópica ha mostrado seguridad y no causa ningún efecto adverso cardiovascular.

Al referirnos a pacientes prematuros, con múltiples comorbilidades, es necesario prevenir en la medida de lo posible este tipo de alteraciones en los pacientes.

Actualmente en la literatura existe sólo un estudio en pacientes prematuros valorando la eficacia y seguridad de la dosis de tropicamida 0.8%/fenilfrina 5%,¹⁷ sin embargo, no existen estudios comparativos entre ésta y la aplicación de dosis menores de fenilefrina, por lo que es conveniente comparar los efectos adversos en cuanto a signos vitales de ambas dosis para determinar si la administración de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% produce o no mayores efectos adversos que la tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% que pudieran alterar la estabilidad hemodinámica de los pacientes durante el tamizaje.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

HIPÓTESIS

Los efectos adversos en cuanto a signos vitales (FC, FR, TAM, SaO₂ y temperatura) después de la aplicación de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% son similares a los de tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% para realizar el tamiz oftalmológico en pacientes prematuros.



OBJETIVOS

Objetivo general

Se compararon los signos vitales 5 min previos, a los 30 min y posteriormente con frecuencia horaria hasta la hora 8 de la aplicación de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% (Grupo A) y tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% (Grupo B) en el tamizaje de retinopatía del prematuro.

Objetivos específicos

- En el grupo A se evaluaron los signos vitales de los pacientes prematuros (FC, FR, TAM, SaO₂ y temperatura).
- En el grupo B se evaluaron los signos vitales de los pacientes prematuros (FC, FR, TAM, SaO₂ y temperatura).
- Se analizaron los signos individualmente.
- Se evaluaron de acuerdo a grupo de tratamiento, semanas de gestación y género
- Se compararon los resultados de ambos grupos y realizó el análisis estadístico.

Objetivos secundarios

- Se valoró el perímetro abdominal individualmente y se compararon los resultados de ambos grupos.



SUJETOS Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.

LUGAR Y DURACIÓN:

Hospital Central “ Dr. Ignacio Morones Prieto”, del 1º de Junio al 31 de Diciembre 2017.

UNIVERSO:

Pacientes del servicio de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

UNIDADES DE OBSERVACION:

Cambio de los signos vitales durante la aplicación de ambos medicamentos.

MÉTODOS DE MUESTREO:

Se aleatorizaron dos grupos de tratamiento.

Se generó una tabla por bloques de 2 con el programa R.3.1.0. para aleatorizar los 2 grupos de tratamiento

Una persona ajena al investigador asignó las 2 dosis de medicamentos

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se calculó el tamaño de la muestra con un modelo de regresión lineal con 10 repeticiones por cada grado de libertad, obteniendo un mínimo de 40 y un recomendado de 80 pacientes.

FC

TAM = Tratamiento (1-2) -1 + SDG + Género + Peso

SaO2

T



CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **Inclusión**
 - ✓ Todos los pacientes prematuros menores de 37 SDG con 4 semanas de vida extrauterina.
 - ✓ Pacientes cuyos padres firmaron consentimiento informado autorizando su participación en el protocolo.
- **Exclusión**
 - Pacientes hemodinámicamente inestables.
 - Pacientes con aminas.
- **Eliminación**
 - Pacientes con expedientes incompletos.
 - Pacientes cuyos datos obtenidos no fueron confiables.

Recursos materiales:

- Expedientes clínicos
- Tetracaína 0.5% tópica
- Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% tópica
- Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% tópica
- Blefarostato pediátrico
- Lupa 28 D
- Indentador escleral
- Monitores TA, FC, Sat O2
- Termómetro de mercurio
- Reloj de pulso
- Se recolectaron los datos en un formulario y se tabularon en tablas de Excel
- Computadora laptop

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Frecuencia Cardíaca	Número de veces que se contrae el corazón durante un minuto	>1	latido/minuto	Continua
Presión arterial media	Producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica	>1	mm Hg	Continua
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico	>1	respiraciones/min	Continua
Saturación arterial de oxígeno	Porcentaje de oxígeno transportado en la sangre	1-100	%	Continua
Temperatura	Magnitud física que expresa el nivel de calor que ostenta el cuerpo humano	1-42	°C	Continua
Perímetro abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico	>1	cm	Continua

Cuadro 9. Variables dependientes

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Grupo	Conjunto de sujetos de estudio	1= A T/P 0.8/5% 2= B T/P 0.4/2.5%		Dicotómica

Cuadro 10. Variables Independientes

Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

VARIABLES CONFUSORAS				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad gestacional	Edad de un embrión, feto o recién nacido por escala de Ballard	> 25	SDG	Continua
Género	Identidad sexual	1= hombre 2= mujer		Dicotómica
Peso	Masa del cuerpo en gramos	>500	gramos	Continua

Cuadro 11. Variables confusoras

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el programa estadístico Jamovi versión 0.8.1.14. Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión de todas las variables. Para las variables categóricas se utilizó chi cuadrada y las variables continuas t de student o Whitney U de acuerdo a normalidad o no. Se calculó normalidad con la prueba de Shapiro–Wilk.

Se realizó un análisis de Anova de medidas repetidas de todas las variables. Se consideraron los valores de $p < 0.05$ como significativos.

PLAN DE TRABAJO

Se aleatorizaron 2 grupos de pacientes del área de neonatología, que estaban programados para tamiz oftalmológico, aplicando al 1er grupo tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% y al 2º grupo tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% por un colaborador ajeno al estudio. Se monitorizaron la frecuencia cardiaca y respiratoria, presión arterial, saturación arterial de oxígeno y temperatura de cada paciente 5 minutos previos a su aplicación, a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores; se midió el perímetro abdominal 5 min previos, 2 y 4 hrs posteriores a



la realización del tamiz de retinopatía del prematuro del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” que aparece en el Cuadro 5.

Además se revisó la información de las notas de evolución contenidas en los expedientes clínicos sobre la edad del paciente, género, edad gestacional, y peso al nacimiento.

La preparación de tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% se llevó a cabo bajo campana de flujo por el investigador principal mensualmente, y se realizó dilución con hialuronato de sodio 0.4%.

Se recolectaron los datos en un formulario y se tabularon en tablas de Excel, para lo que se empleó un sistema de cómputo personal, se contó con el apoyo del asesor metodológico y de investigación para llevar a cabo el análisis estadístico y reporte de resultados.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

ÉTICA

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con el registro: 41-17.

Los padres de los pacientes seleccionados por los criterios de inclusión fueron informados sobre el protocolo y se les otorgó consentimiento informado, previo informe sobre riesgos y beneficios.

Las maniobras diagnósticas que se utilizaron, se consideran de riesgo menor, por lo que representa una Investigación con riesgo leve.

El estudio no transgrede los principios de la séptima revisión de la declaración de Helsinki del 19 de octubre de 2013 para la investigación en seres humanos.

Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

Se aleatorizaron 48 pacientes RN pretérmino programados para realizar el tamiz oftalmológico, en un periodo comprendido entre el 1º de Junio y el 31 de diciembre del 2017.

A 25 pacientes se les aplicó tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% tópica (Grupo A) y a 23 pacientes se les aplicó tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% tópica (Grupo B). Se excluyeron 3 pacientes por falta de registro horario de signos vitales, quedando 45 pacientes, 22 en el grupo A y 23 en el grupo B.

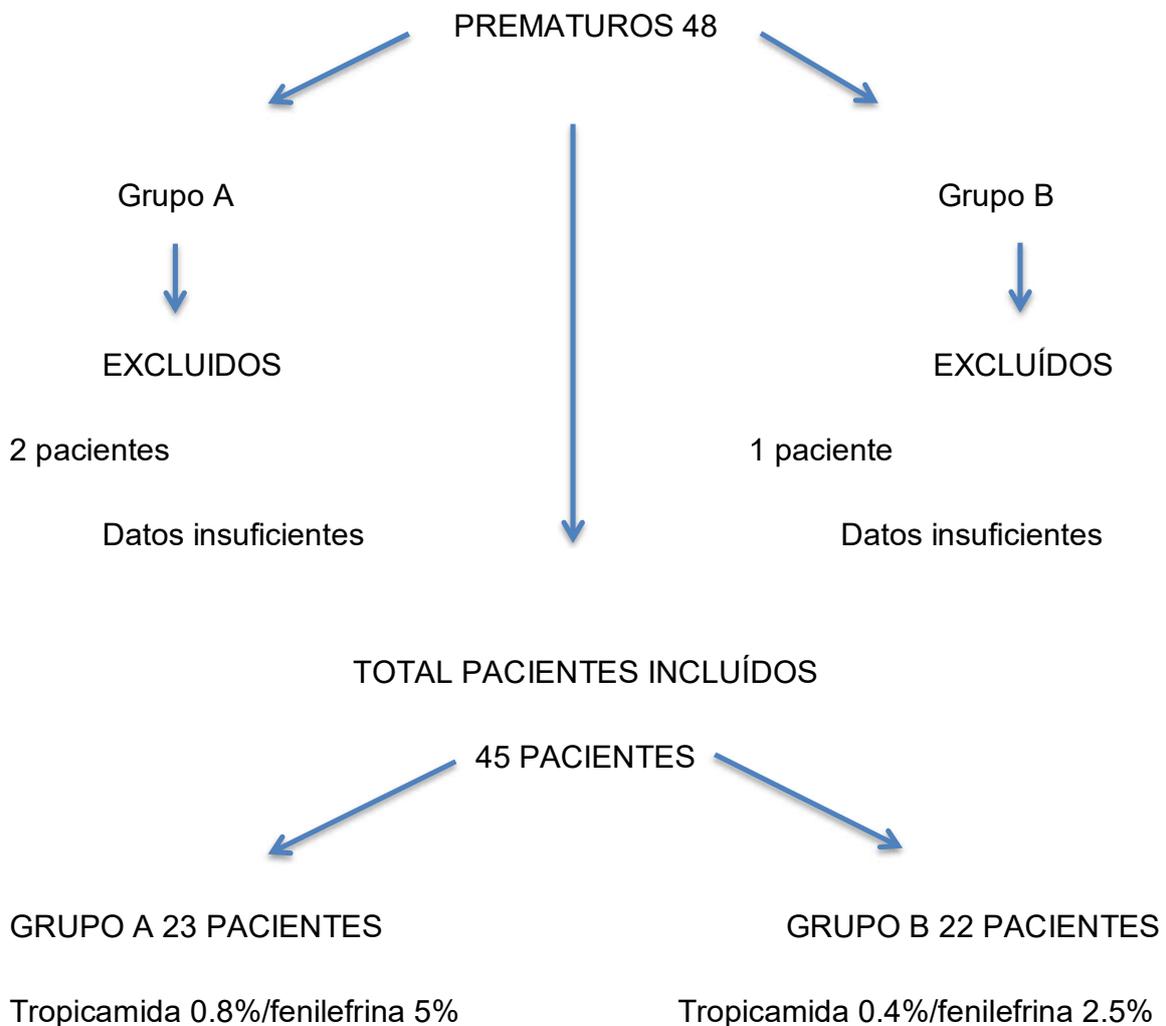


Figura 3. Flujograma de reclutamiento y asignación de grupo.



ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

GRUPOS

De los 45 pacientes que se incluyeron, a 23 (51%) se les realizó midriasis farmacológica con tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% (Grupo A) y a 22 (49%) con tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% tópica (Grupo B).

Grupos		
Grupo	Número	Proporción
A	23	0.51*
B	22	0.49*
Total	45	1.00

Cuadro 12. Proporción de pacientes por grupo.

*Chi cuadrada, Grupo A: T/P normal, Grupo B: T/P 50%.

GÉNERO

Se incluyeron 45 pacientes, 32 (71%) masculinos y 13 (29%) femeninos. Se les realizó midriasis farmacológica con tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% (grupo A) a 16 (70%) pacientes de sexo masculino y a 7 (30%) pacientes de sexo femenino. Se aplicó tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% (grupo B) a 16 (73%) pacientes de sexo masculino y 6 (27%) de sexo femenino.

Grupo A		
Género	Número	Proporción
Masculino	16	0.70*
Femenino	7	0.30*
Total	23	1.00

Grupo B		
Género	Número	Proporción
Masculino	16	0.73*
Femenino	6	0.27*
Total	22	1.00

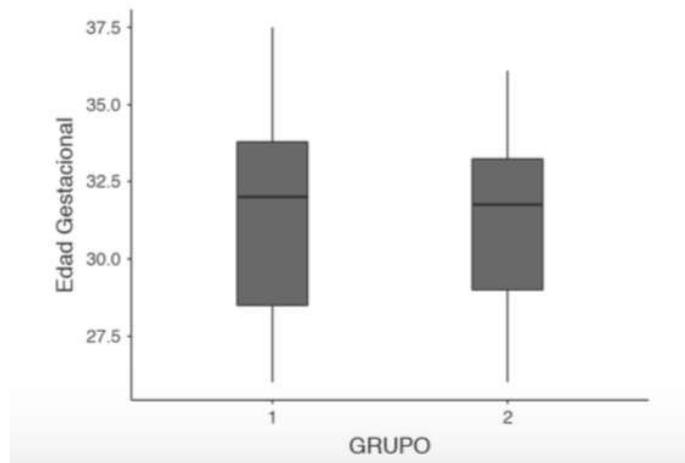
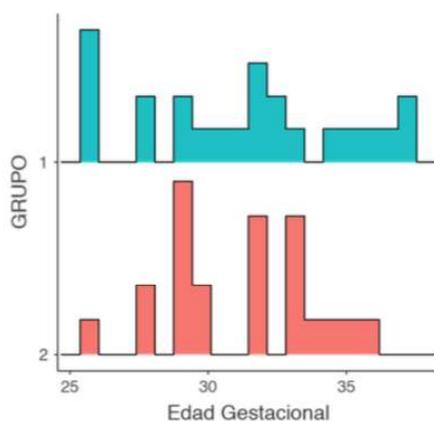
Cuadros 13 y 14. Proporción de género en el grupo A y el grupo B. *Chi cuadrada, Grupo A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

EDAD GESTACIONAL

De los 23 pacientes del grupo A, la media y desviación estándar en las semanas de gestación fue de 31.3 ± 3.69 , la mediana fue de 32.0, con un máximo de 37.5 SDG y un mínimo de 26 SDG.

De los 22 pacientes del grupo B, la media y desviación estándar en las semanas de gestación fue de 31.2 ± 2.66 , la mediana fue de 31.8, con un máximo de 36.1 SDG y un mínimo de 26 SDG.

Edad Gestacional

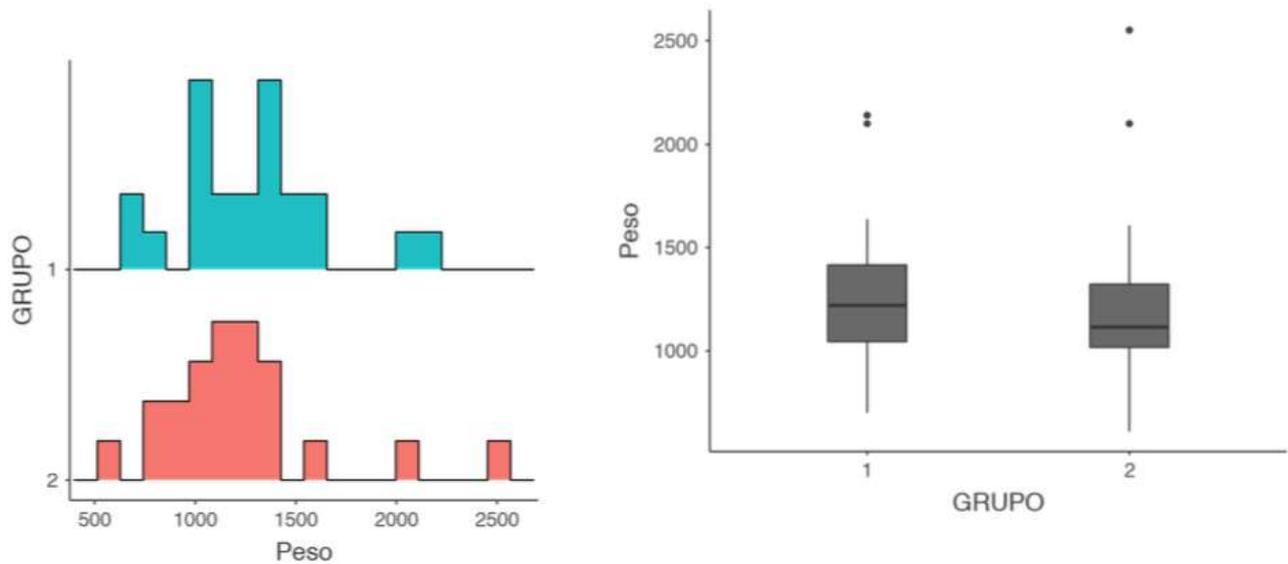


Gráficas 1 y 2. Distribución de la edad gestacional por grupo.

PESO

De los 23 pacientes del grupo A, la media y desviación estándar del peso fue de 1273 ± 362 g, la mediana fue de 1220 g, con un máximo de 2141 g y un mínimo de 700 g.

De los 22 pacientes del grupo B, la media y desviación estándar en las semanas de gestación fue de 1233 ± 422 g, la mediana fue de 1115 g, con un máximo de 2550 g y un mínimo de 610 g.



Gráfica 3 y 4. Distribución del peso al nacimiento por grupo.

ANÁLISIS BIVARIADO			
	Grupo A	Grupo B	
Variables	Media	Media	p
Edad gestacional (semanas)	31.3±3.69	31.2±2.66	0.925 §
Peso	1273±362	1233±422	0.734 §

Cuadro 15. Características por grupo de pacientes pretérmino .

§ prueba t student, Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

FRECUENCIA CARDIACA

Al comparar en ambos grupos la Frecuencia cardiaca, hubo una tendencia la elevación de la misma en el grupo A a los 5 min previos a aplicación del medicamento con una de $p=0.028$, estadísticamente significativa. No se mostró diferencia estadísticamente significativa a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores con la prueba de t student.

FRECUENCIA CARDIACA	GRUPO A n=23 (pacientes)	GRUPO B n=22 (pacientes)	valor p
5 min pre	156±11	148±12.3	0.028 §
30 min post	155±11	151±13.6	0.310 §
1 hr post	152±8.22	150±12.3	0.543 §
2 hrs post	153±8.29	151±13.6	0.513 §
3 hrs post	153±8.48	151±15.9	0.492 §
4 hrs post	152±8.57	152±7.98	0.963 §
5 hrs post	149±8.54	153±6.80	0.118 §
6 hrs post	153±9.87	151±6.82	0.366 §
7 hrs post	154±6.98	155±8.76	0.687 §
8 hrs post	152±8.99	151±8.24	0.755 §

Cuadro 16. Comportamiento de la frecuencia cardiaca por grupo.

§ prueba t student, Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

PRESION ARTERIAL MEDIA

Hubo una tendencia a la elevación de la TAM en el grupo A a los 4 y 7 hrs posteriores a aplicación del medicamento con una $p=0.020$ y $p=0.028$ respectivamente, así como una tendencia a la elevación de la TAM en el grupo B a



los 30 min posteriores a su aplicación, con una $p=0.020$ estadísticamente significativa. No se mostró diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos, 1, 2, 3, 5, 6 y 8 hrs posteriores con la prueba de t student.

TAM	GRUPO A n=23 (pacientes)	GRUPO B n=22 (pacientes)	valor p
5 min pre	51.2±4.78	49.8±4.59	0.307 §
30 min post	48.9±6.50	53.1±5.14	0.020 §
1 hr post	57.0±9.86	54.4±9.11	0.349 §
2 hrs post	52.3±3.17	51.2±4.47	0.374 §
3 hrs post	51.8±4.31	50.0±5.52	0.245 §
4 hrs post	52.7±7.51	48.1±4.98	0.020 §
5 hrs post	48.9±4.83	51.4±7.69	0.198 §
6 hrs post	50.2±3.98	50.0±4.49	0.836 §
7 hrs post	52.0±2.53	49.9±3.59	0.028 §
8 hrs post	50.7±3.77	50.8±3.90	0.977 §

Cuadro 17. Comportamiento de la presión arterial media por grupo.

§ prueba t student, Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

FRECUENCIA RESPIRATORIA

Al comparar ambos grupos la Frecuencia Respiratoria, hubo una tendencia a la elevación en el grupo B a los 3 y 4 hrs posteriores a la aplicación del medicamento con una de $p=0.007$ y $p=0.033$ respectivamente. No se mostró diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos, 30 min, 1, 2, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores con la prueba de t student.

FR	GRUPO A n=23 (pacientes)	GRUPO B n=22 (pacientes)	valor p
5 min pre	54.7±8.85	56.4±6.68	0.469 §
30 min post	54.4±5.75	57.0±4.66	0.082 §
1 hr post	56.6±5.04	56.3±6.24	0.864 §
2 hrs post	55.5±4.54	57.6±10.3	0.373 §
3 hrs post	54.4±4.33	60.2±8.72	0.007 §
4 hrs post	54.5±5.04	59.3±8.99	0.033 §
5 hrs post	54.1±6.01	59.3±11.1	0.057 §
6 hrs post	56.2±3.76	60.0±10.5	0.105 §
7 hrs post	56.8±3.13	59.0±9.90	0.322 §
8 hrs post	56.4±3.20	60.3±12.8	0.163 §

Cuadro 18. Comportamiento de la frecuencia respiratoria por grupo.

§ prueba t student, Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

SATURACIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO

Al comparar ambos grupos la Saturación Arterial de Oxígeno, no se mostró diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos a su aplicación, 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 hrs posteriores con la prueba de t student, excepto por una disminución de la pendiente en el grupo B a las 7 hrs posteriores, con una de $p=0.039$ estadísticamente significativa.

SA O ₂	GRUPO A n=23 (pacientes)	GRUPO B n=22 (pacientes)	valor p
5 min pre	97.3±2.80	95.4±4.10	0.083 §
30 min post	97.4±2.27	96.6±3.23	0.340 §
1 hr post	97.6±2.25	96.9±3.17	0.366 §
2 hrs post	98.0±1.89	97.0±3.12	0.163 §
3 hrs post	97.9±2.04	96.7±2.98	0.125 §
4 hrs post	97.7±2.28	96.7±3.14	0.201 §
5 hrs post	98.1±1.82	96.0±5.67	0.094 §
6 hrs post	97.7±2.22	96.5±4.33	0.265 §
7 hrs post	98.1±1.83	94.9±7.03	0.039 §
8 hrs post	97.7±1.77	98.0±2.38	0.578 §

Cuadro 19. Comportamiento de la saturación arterial de oxígeno por grupo.

§ prueba t student, Grupo:A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

TEMPERATURA

Al comparar ambos grupos, la Temperatura, no mostró diferencia estadísticamente significativa 5 min previos a su aplicación, a los 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs posteriores con la prueba de t student.

Temperatura	GRUPO A n=23 (pacientes)	GRUPO B n=22 (pacientes)	valor p
5 min pre	38.4±7.59	36.7±0.280	0.309 §
30 min post	36.7±0.150	36.7±0.246	0.659 §
1 hr post	36.7±0.144	36.7±0.227	0.772 §
2 hrs post	36.7±0.163	36.7±0.208	0.584 §
3 hrs post	36.7±0.166	36.6±0.239	0.147 §
4 hrs post	36.7±0.174	36.7±0.222	0.234 §
5 hrs post	36.7±0.180	36.7±0.210	0.827 §
6 hrs post	36.7±0.160	36.7±0.186	0.391 §
7 hrs post	36.7±0.241	36.7±0.173	0.834 §
8 hrs post	36.8±0.180	36.7±0.162	0.699 §

Cuadro 20. Comportamiento de la temperatura por grupo. § prueba t student,
Grupo A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.

PERÍMETRO ABDOMINAL

Al comparar ambos grupos el perímetro abdominal no se mostró diferencia estadísticamente significativa a los 5 min previos, 2 y 4 hrs posteriores con la prueba de t student.

PA	GRUPO A n=23 (pacientes)	Grupo B n=22 (pacientes)	Valor p
5 min pre	25.1±2.95	25.1±2.63	0.979 §
2 hrs post	25.1±3.53	25.5±2.85	0.801 §
4 hrs post	25.3±3.23	25.1±2.34	0.895 §

Cuadro 21. Comportamiento del perímetro abdominal por grupo. § prueba t student,
Grupo A: Tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, Grupo B: Tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5%.



DISCUSIÓN

Las causas de los cambios fisiológicos posteriores a la realización del tamiz oftalmológico son poco conocidas, las teorías más importantes apuntan al dolor generado durante el procedimiento, ya que se ocasiona un estrés exhaustivo que afecta principalmente a los RN más inmaduros.

Simplemente el dolor agudo puede causar inestabilidad hemodinámica, generando taquicardia, disminución en la saturación arterial de oxígeno, alteraciones en el sueño y problemas de alimentación de forma inmediata. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en caso de presentar cambios en el estado respiratorio, FC y TA durante y posterior a la examinación, además de contar con el equipo adecuado para proporcionar apoyo respiratorio, ya que se han reportado casos de apnea en un periodo de hasta 24 hrs. posteriores a la examinación.⁸

Los medicamentos oftálmicos tópicos pueden ser absorbidos hacia el flujo sistémico y ser responsables de efectos adversos severos sobre todo tratándose de la fenilefrina.⁸ La absorción sistémica de los medicamentos oftálmicos tópicos ocurren a través de la mucosa de la vía lagrimal, córnea y conjuntiva.

Aproximadamente el 80% del volumen de una gota de 50 μ l pasa rápidamente al conducto nasolagrimal y así es como llega a la mucosa nasal altamente vascularizada, donde puede ser absorbida sistémicamente e incrementar su toxicidad. El reducir el volumen de una gota, ha demostrado que reduce el lagrimeo reflejo y permite un lagrimeo más lento, aumentando la biodisponibilidad del medicamento y su máxima actividad.²⁴

También se ha reportado la difusión del medicamento a través de la piel, incrementando principalmente el riesgo de una toxicidad percutánea en RN prematuros y aquellos que tengan alteración de la barrera epidérmica.²⁵



Las concentraciones de fenilefrina tópica que existen a nivel mundial y de las que se han reportado su uso en prematuros van desde 0.5%, 1%, 2.5%, 5% y 10%, de acuerdo a un meta-análisis realizado por Stavert y colaboradores de 916 pacientes; la aplicación de fenilefrina 2.5% no generó cambios en la TA ni FC, a diferencia de la fenilefrina 10%, la cual generó una elevación de TA a los 5 y 10 min posteriores a su aplicación, así como aumento en la FC a los 20 y 30 min posteriores a su aplicación.

En este estudio se reporta la valoración de los efectos adversos durante 8 hrs, comparando dosis de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% (grupo A) vs 0.4%/fenilefrina 2.5% (grupo B) sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, excepto por elevaciones aisladas en la TAM a las 4 y 7 hrs en el Grupo A, así como una elevación de la misma en el grupo B a los 30 min, la FC, la temperatura y el PA, no presentaron cambios estadísticamente significativos posterior a la administración del medicamento, en el caso de la FR solamente mostró una ligera elevación a las 3 y 4 hrs posteriores y la SaO₂ descendió en el grupo B a las 7 hrs de la aplicación del midriático.

Al comparar el empleo de las 2 dosis, se obtuvo una adecuada dilatación logrando observar la retina periférica en los 2 grupos y presentándose efectos secundarios mínimos en cuanto a los signos vitales.

Rush y colaboradores estudiaron un grupo de 30 RN pretérmino posterior a realizar el tamiz oftalmológico, previa aplicación de fenilefrina 2.5%/tropicamida 0.5%, encontrando que los valores obtenidos durante la instilación de midriáticos no presentaron ningún cambio en temperatura, presión arterial y frecuencia respiratoria.¹

Por otro lado, Neffendorf y colaboradores estudiaron un total de 1246 pacientes a los que se les aplicó ciclopentolato 0.5%/fenilefrina 2.5%, sin presentar ningún efecto adverso durante la exploración, paro respiratorio o cardiaco, sólo reportaron 6 casos de desaturaciones y apneas en las 48 hrs posteriores a la aplicación del medicamento, en pacientes con antecedente de



enfermedad pulmonar (SDR y DBP).³

En base a los resultados obtenidos, se puede considerar que los efectos sistémicos adversos de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5% y tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% son similares y se puede utilizar de forma segura cualquiera de las 2 dosis para el tamizaje de retinopatía del prematuro, alcanzando una midriasis adecuada para la exploración oftalmológica completa.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Para fines de futuros estudios, sería importante correlacionar si los pacientes que tuvieron alteraciones aisladas en los signos vitales presentaban comorbilidades relacionadas con el tipo de cambio durante su monitorización.

También sería recomendable valorar si se les realizó algún otro procedimiento alrededor de la hora de alteración en los signos vitales que pudiera influir sobre ésta.

Se podrían comparar otros tipos de midriáticos e inclusive otras dosis de medicamentos como fenilefrina 1%, la cual no se encuentra disponible actualmente en México.

Se recomienda también la valoración de los cambios en la FiO_2 antes y después de la exploración para analizar la SaO_2 en base a los requerimientos de oxígeno de cada paciente.⁸

Otra línea de investigación sería la medición del efecto midriático de cada dosis de medicamento, aunque no se reportó dificultad en ningún paciente para una adecuada visualización.²⁶



CONCLUSIONES

La FR, TAM y SaO₂, presentaron alteraciones aisladas en ambos grupos durante diferentes horarios posterior a la aplicación del medicamento, pero éstos fueron de corta duración y ambas dosis pueden utilizarse de manera rutinaria.

Podemos concluir que, al comparar los 2 grupos, la mayoría de los cambios registrados en las variables no fueron estadísticamente significativos, a excepción de la TAM que presentó elevaciones a los 30 min, 4 y 7 hrs, la FR mostró cambios a las 3 y 4 hrs y la SaO₂ generó un descenso a las 7 hrs posteriores de la aplicación del medicamento.

Los efectos sistémicos adversos de tropicamida 0.8%/fenilefrina 5%, considerando FC, TAM, FR, SaO₂ y temperatura son similares a los de tropicamida 0.4%/fenilefrina 2.5% por lo que se puede utilizar de forma segura para el tamizaje de retinopatía del prematuro.

Sin embargo, por las múltiples comorbilidades con las que cuentan estos pacientes, es recomendable su monitorización antes, durante y posterior a la aplicación de dichos medicamentos y el personal de salud debe estar preparado para realizar las intervenciones necesarias para la prevención y tratamiento de efectos adversos en caso necesario.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 24:242-245,2004.
2. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997. 350(9070): 12-14.
3. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003. 121(12): 1684-94.
4. Neffendorf EJ, Mota M, Xue K, Hildebrand D. Efficacy and safety of phelylephrine 2.5% with cyclopentolate 0.5% for retinopathy of prematurity screening in 1246 eye examinations. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25 (3): 249-253.
5. An international Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophtalmol*. 2005; 123: 991-999.
6. Grupo ROP México. Retinopatía del Prematuro. México. Laboratorios Grin Medicamentos oftamológicos. p. 12-56.
7. Ley General de Salud. (Diario Oficial de la Federación. México, D.F. 20 de Diciembre de 2012).
8. Mitchell JA, Green A, Jeffs AD, Roberson KP. Physiologic effects of Retinopathy of Prematurity Screening examinations. *Adv Neonatal Care*. 2011; 11: 291-297.
9. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity, *Pediatr* 2013; 131 (1): 189-195.



10. Cohen AM, Cook N, Harris MC, Ying GS, Binenbaum G. The pain response to mydriatic eyedrops in preterm infants. *J Perinatol* (2012), 1–4.
11. Anand KJ, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):173-80.
12. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic Effects of Oral Sucrose and Pacifier during Eye Examinations for Retinopathy of Prematurity. *Pain Manag Nurs*. 2004; 5 (4): 160-168
13. Hyun JK, Jin GC, Kyung HK. Bronchoconstriction following instillation of phenylephrine eye drops in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Ophthalmol*. 2015; 68 (6): 613-616.
14. Vicente GV, Bahri M, Palafoutas JJ, Wang H, Mehta N. A randomized controlled trial to determine the lowest effective dose for adequate mydriasis in premature infants. *J AAPOS*. 2012;16:365-369.
15. Stavert B, Mcguinness BM, Harper A, Guymer HR, Finger PR. Cardiovascular adverse effects of phenylephrine eyedrops a systematic review meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2015.
16. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80: 425-428.
17. González-Romero M, Juárez Echenique JC, Ordaz Favila JC. Confiabilidad y eficacia de la combinación de tropicamida y fenilefrina para midriasis en recién nacidos prematuros. *Rev Mex Oftalmol*. 2005; 79(6):326-331.
18. Shinomiya K, Kijima M, Tajika H, Shiota H, Nkagawa R, Saiyou T. Renal failure caused by eyedrops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity. *J Med Invest*. 2003. Aug;50(3-4):203-6.
19. Ümit SS, Yurdakök M, Ünal. Acute gastric dilatation complicating the use of mydriatics in a preterm newborn. *Pediatr Radiol* 2001) 31: 581-583.
20. Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate–phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity. *J. Paediatr. Child Health*. 2003; (39), 318–320.



21. Saverio FB, Imperatori C, Prilutskaya M, Kuliev R, Corazza O. Injecting eye-drops: a mini-review on the non-clinical use of tropicamide Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2015; 30: 262–264.
22. Cortés C, Cuesta T, Gil MR. Fármacos midriáticos: pautas de dilatación en cirugía de cristalino. Cirugía de catarata: Cuidados preoperatorios.
23. Shell JW, Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol 1982; 26(4).
24. Elibol O, Algelik T, Yuksel N, Cailar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. Acta Ophthalmol. Scand. 1997; 75: 178-180.
25. Alpay A, Ermis B, Ugurbas SC, Battal F, Murat HS. The local vasoconstriction of infant's skin following instillation of mydriatic eye drops. Eur J Clin Pharmacol (2010) 66:1161–1164.
26. Ebri A, Kuper H, Wedner S. Cost-Effectiveness of Cycloplegic Agents: Results of a Randomized Controlled Trial in Nigerian Children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48 (3): 1025-1031.