

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA  
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

Efectos de la combinación de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% tópicos sobre la tensión arterial y el pulso en pacientes adultos sometidos a midriasis diagnóstica.

TESIS DE POSTGRADO  
Que para obtener el diplomado de especialidad en

**OFTALMOLOGÍA**

Presenta el

**Dr Eduardo Carlos Ayup Arguijo**

DIRECTOR DE TESIS.

Dra María Alvarez López



México; D. F.

2004.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

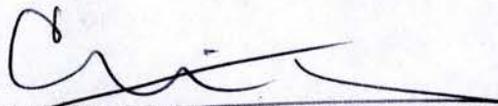
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



**DR ENRIQUE GRAUE WIECHERS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DRA CLAUDIA ELENA MURILLO CORREA  
JEFE DE ENSEÑANZA**



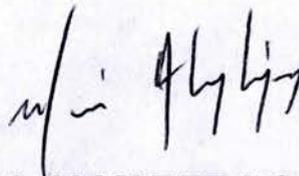
**INSTITUTO DE  
OFTALMOLOGIA**

FUNDACION CONDE DE VALENCIANA

JEFATURA DE ENSEÑANZA

Chimalpopoca 14 México 8, D. F.,

Col. Obrera



**DRA MARIA ALVAREZ LOPEZ  
DIRECTOR DE TESIS**

## INDICE

Introducción.....	1
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Diseño del estudio.....	14
Material y método.....	15
Hoja de recopilación de datos.....	16
Resultados.....	17
Cuadros y gráficas.....	18
Discusión.....	20
Bibliografía.....	22

## INTRODUCCION

Los agentes farmacológicos que tienen la capacidad de producir midriasis se clasifican en dos clases: a) agentes simpaticomiméticos que estimulan el músculo dilatador de la pupila y, b) parasimpaticolíticos que inhiben al músculo constrictor de la pupila.

Entre los agentes simpaticomiméticos tópicos se encuentran: fenilefrina, cocaína, hidroxianfetamina y efedrina.

Las drogas parasimpaticolíticas tópicas son: atropina, escopolamina, homatropina, ciclopentolato y tropicamida.

La aplicación local de fenilefrina en la conjuntiva se usa para dilatar la pupila, y así permitir el examen del fondo del ojo. La fenilefrina es un agonista alfa1 selectivo; activa a los receptores beta sólo en concentraciones muy elevadas. (1) Sus efectos farmacológicos son semejantes a los de la norepinefrina, pero es menos potente y posee tiempo de acción más prolongado. Se usa generalmente como descongestivo nasal, como agente vasopresor, para tratar taquicardia auricular paroxística o bien como agente midriático por sus muchas propiedades.(2) El efecto midriático de la fenilefrina dura sólo pocas horas, tiene la ventaja de que no causa cicloplejia, o si la produce es mínima y generalmente no aumenta la presión intraocular. Su efecto midriático es ligeramente menor que el provocado por medicamentos ciclopléjicos. La midriasis máxima ocurre en 30 a 60 minutos y dura de 5 a 7 horas. Se usa también para reducir la incidencia de sinequias posteriores en uveítis.(1,3) Por sus propiedades está indicada también en iritis, iridociclitis, queratouveítis, preoperatorio de cirugía intraocular, revisión de retina periférica y diversas pruebas diagnósticas. Además está indicada como terapia médica inicial en el glaucoma maligno, junto con atropina.

El efecto midriático se potencializa con el uso concomitante de medicamentos ciclopléjicos como la atropina, homatropina y ciclopentolato. Puede contrarrestar el efecto miótico de los agentes colinérgicos como la pilocarpina. Así mismo, la pilocarpina puede contrarrestar el efecto midriático de la fenilefrina. (4)

El clorhidrato de fenilefrina se vende en solución estéril (10mg/ml) de uso parenteral y en diversas soluciones nasales y oftálmicas. Su absorción por vía oral es insegura. Para tratar la hipotensión durante la anestesia espinal la dosis habitual es de 2 a 3mg por vía intramuscular. El ritmo de infusión intravenosa en estados hipotensivos debe regularse según la respuesta del paciente. (1) Como midrático se sugiere aplicar tópicamente 1 gota al 10% cada 10 minutos por 3 dosis. (4)

Las soluciones oftálmicas, así como las intranasales pueden ser absorbidas hacia la circulación sistémica. (2) Se han reportado efectos secundarios sistémicos después de la aplicación tópica de fenilefrina al 10%. Entre estos se incluyen hipertensión severa, hemorragia subaracnoidea, arritmias ventriculares, bradicardia refleja y hasta infarto agudo al miocardio. La dosis de fenilefrina puede diluirse al 2.5% para tratar de reducir el riesgo de complicaciones. (2,5)

Se ha reportado de que la fenilefrina al 10% está contraindicada en pacientes con hipertensión de larga duración a pesar de que se encuentren medicados y normotensos. (6) También en glaucoma de ángulo cerrado, iris bombé y en hipersensibilidad conocida a la droga. No se conocen alteraciones en las pruebas de laboratorio provocadas por la fenilefrina. No se han efectuado estudios para evaluar el potencial de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni alteraciones sobre la fertilidad.

El empleo de fenilefrina al 10% en recién nacidos está contraindicada por su acción hipertensiva sistémica. (4)

El sistema nervioso simpático tiene una intervención fundamental en la regulación homeostática de una gran variedad de funciones, entre ellas frecuencia cardiaca, fuerza de contracción cardiaca, tono vasomotor, presión sanguínea, tono de la vía aérea bronquial, metabolismo de los hidratos de carbono y de los ácidos grasos. Debido a las diversas funciones mediadas o modificadas por el sistema nervioso simpático, los agentes farmacológicos que imitan o alteran su actividad como es el caso de la fenilefrina, son útiles en el tratamiento de varios desórdenes clínicos.

La multitud de respuestas fisiológicas y metabólicas que sigue a la estimulación de nervios simpáticos en los mamíferos está mediada generalmente por el neurotransmisor norepinefrina. Como parte de la respuesta al estrés o a otros estímulos, la médula suprarrenal se estimula y libera catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) con su consiguiente elevación en la circulación sistémica. Las acciones de estas dos catecolaminas son muy semejantes en algunos sitios, pero difieren notablemente en otros.

Casi todas las acciones de estos compuestos pueden clasificarse en siete tipos principales:

1. Acción excitadora periférica: sobre ciertos tipos de músculo liso, como el de los vasos sanguíneos que irrigan la piel, riñón y mucosas y sobre las células glandulares, como las de glándulas salivales y sudoríparas.
2. Acción inhibitoria periférica: sobre algunos otros tipos de músculo liso, como el de la pared intestinal, el del árbol bronquial y el de los vasos sanguíneos que irrigan al músculo estriado.
3. Acción excitadora cardíaca: que se encarga del incremento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón.
4. Acciones metabólicas: como aumento de la tasa de glucogenolisis en hígado y músculo, así como liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo.
5. Acciones endocrinas: como modulación de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias.
6. Acciones sobre el SNC: como estimulación respiratoria y en el caso de algunos fármacos; aumento en el estado de vigilia, de la actividad psicomotora y reducción del apetito.
7. Acciones presinápticas: que dan por resultado inhibición o facilitación de la liberación de neurotransmisores como noradrenalina y acetilcolina.

Desde el punto de vista fisiológico, la acción inhibitoria es más importante que la acción excitadora. No todos los fármacos simpaticomiméticos manifiestan en el mismo grado cada uno de los tipos de acción mencionados. Sin embargo, muchas de las diferencias en sus efectos son solo cuantitativas y serían innecesariamente repetitivas las descripciones de los efectos de cada compuesto. (7,8)

#### Sitios y mecanismos de acción.

En sus estudios, Ahlquist (1948), examinó los efectos de la epinefrina en diversos tejidos efectores; su conclusión fue que las diferencias de acción de estas catecolaminas podían explicarse por presencia de dos tipos de receptores distintos a los que llamó alfa y beta. Más recientemente, el desarrollo de agonistas y antagonistas más selectivos que actúan en los receptores adrenérgicos ha permitido su subclasificación. (9) Lands y cols dividieron los betareceptores en beta1 y beta2 ; los receptores adrenérgicos beta1 predominan en los tejidos cardiacos y los receptores beta2 están presentes principalmente en el músculo liso y las células glandulares. Sin embargo, diferentes tejidos pueden poseer ambos receptores en proporciones variables. Los alfa receptores también parecen ser heterogéneos. Los llamados alfa1 predominan en los sitios efectores postsinápticos del músculo liso y las células glandulares; los receptores alfa2 que existen en las terminaciones nerviosas, se consideran mediadores de la inhibición presináptica por retroalimentación de la liberación neural de norepinefrina. La activación de estos receptores alfa2 en las terminaciones nerviosas colinérgicas puede contribuir a la inhibición de la actividad intestinal causada por agonistas alfaadrenérgicos. Los receptores alfa2 también están presentes en sitios postsinápticos de varios tejidos: cerebro, útero, glándula parótida y ciertas regiones de músculo liso vascular. Un factor importante en la respuesta de un órgano a las aminas simpaticomiméticas es la proporción y densidad de receptores alfa y beta en el tejido. (10)

Uno de los efectos más sobresalientes de muchas aminas simpaticomiméticas es el incremento de la presión arterial producido por la estimulación de los receptores alfa vasculares.

Esta estimulación desencadena reflejos compensatorios mediados por el sistema barorreceptor aórtico carotídeo. En consecuencia, disminuye el tono simpático y se incrementa el tono vagal. Cada una de estas reacciones disminuye la frecuencia cardíaca.

Las catecolaminas actúan directamente sobre las células efectoras simpáticas uniéndose a receptores situados en las membranas plasmáticas celulares. La estimulación esta mediada por la activación de la adenilciclase y la consiguiente acumulación y acción del 3'5'monofosfato de adenosina (AMPc). Las consecuencias de la estimulación parecen incluir la movilización de  $Ca^{++}$  que activa la respuesta celular. (11)

Durante muchos años se supuso que las aminas simpaticomiméticas generaban sus efectos por acción directa en los receptores adrenérgicos. Sin embargo, este criterio de disipó al descubrirse que las acciones de algunas sustancias no catecolamínicas se reducían o abolían después de desnervación postganglionar crónica. En estas circunstancias, solían intensificarse los efectos de la adrenalina administradas de manera exógena. Estas observaciones sirvieron de base al concepto de que estas sustancias actúan de manera indirecta después de su captación en la terminación nerviosa adrenérgica, al desplazar a la noradrenalina desde sus sitios de almacenamiento en las vesículas sinápticas. En consecuencia, la noradrenalina podría salir de la terminación nerviosa e interactuar con receptores para producir efectos simpaticomiméticos. Esto es lo que constituye el concepto del falso transmisor. (12)

Los efectos clínicos principales de diversos fármacos simpaticomiméticos se deben a activación de los receptores alfaadrenérgicos en el músculo liso vascular. Como resultado, se incrementa la resistencia vascular periférica y se conserva o se eleva la presión arterial. Aunque es limitada la utilidad clínica de estos compuestos, pueden tenerla para tratar a algunos pacientes con hipotensión o choque. La fenilefrina es un vasoconstrictor de acción directa que activa selectivamente a los receptores alfa1.

La fenilefrina difiere químicamente de la epinefrina solamente porque carece del radical OH en la posición 4 del anillo de benceno. Es un poderoso estimulante de receptores alfa1 postsinápticos con poco efecto sobre los receptores beta del corazón.

Su acción directa sobre los receptores explica la mayor parte de sus efectos, de los que solo una pequeña parte se debe a su capacidad de liberar norepinefrina. Su acción estimulante central es mínima.

### **Acciones cardiovasculares**

Las acciones predominantes se ejercen sobre las arteriolas periféricas. La administración intravenosa, subcutánea u oral causa un aumento de la presión sistólica y diastólica. Las respuestas persisten 20 minutos por vía IV y hasta 50 minutos por vía subcutánea. Acompaña la respuesta presora de la fenilefrina una marcada bradicardia refleja que puede bloquearse con atropina, después de lo cual, grandes dosis de la droga aumentan sólo ligeramente la frecuencia cardíaca. En el hombre, el gasto cardíaco disminuye ligeramente y la resistencia periférica aumenta considerablemente. El tiempo circulatorio se prolonga un poco y la presión venosa aumenta levemente; la constricción venosa no es marcada. Casi todos los lechos vasculares se constriñen y hay disminución de la circulación renal, esplácnica, cutánea y de los miembros, pero aumento de la coronaria. Los vasos pulmonares se constriñen y aumenta la presión arterial pulmonar. Las arritmias cardíacas se observan muy raramente, incluso con dosis grandes. La disminución refleja de la frecuencia cardíaca es suficiente para permitir el uso de la droga en la eliminación de ataques de taquicardia auricular paroxística. (13)

En cuanto a las drogas parasimpaticolíticas usadas para producir midriasis diagnóstica se encuentran: atropina, escopolamina, homatropina, ciclopentolato y tropicamida.

La tropicamida es un midriático y ciclopléjico que se usa para procedimientos diagnósticos. Actúa sobre el músculo esfínter del iris y el músculo ciliar dilatando la pupila y paralizando el reflejo de acomodación en un período de 20 a 25 minutos después de ser instilado tópicamente en la conjuntiva.

Proporciona una rápida recuperación del paciente en un período de 2 a 4 horas, por lo que se prefiere en lugar de la atropina, la cual tiene una acción más prolongada de hasta 15 días. (14)

La atropina y compuestos relacionados como la tropicamida son antagonistas competitivos de las acciones de la acetilcolina y otros agonistas muscarínicos; compiten con dichos agonistas por un sitio común de fijación sobre el receptor muscarínico.

Los receptores muscarínicos se encuentran primordialmente sobre las células efectoras vegetativas que están inervadas por nervios parasimpáticos postganglionares. Como el antagonismo producido por la tropicamida es competitivo, se puede superar si se incrementa en cantidad suficiente la concentración de acetilcolina a nivel de los sitios receptores del órgano efector. La tropicamida bloquea todos los receptores muscarínicos, tanto los de las glándulas exócrinas como los de músculo liso y cardiaco, ganglios y neuronas. Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben las reacciones a la estimulación nerviosa colinérgica posganglionar con menor facilidad que las reacciones a los colinesteres inyectados. La diferencia puede deberse a descarga de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas colinérgicas, tan cerca de los receptores que logran acceso a concentraciones muy grandes del transmisor hacia los receptores en la unión neuroefectora. También la difusión y otros factores limitan la concentración del antagonista que puede lograrse en estos sitios receptores. (15)

Los antagonistas de los receptores muscarínicos bloquean las reacciones del músculo del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino a la estimulación colinérgica. Por tanto, dilatan la pupila y paralizan la acomodación. La gran dilatación pupilar da por resultado fotofobia; el cristalino queda fijo para la visión de lejos y los objetos cercanos se ven borrosos o incluso más pequeños de lo que son. Queda abolida la constricción refleja pupilar normal a la luz o a la convergencia de los ojos. Estos defectos pueden producirse después de administración local o general de los alcaloides. Sin embargo, las dosis generales ordinarias de atropina (0.6 mg) tienen poco efecto ocular, a diferencia de las dosis iguales de escopolamina, que producen midriasis definida y pérdida de la acomodación.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos que se emplean como midriáticos difieren de los agentes simpaticomiméticos en que los últimos producen dilatación pupilar sin pérdida de la acomodación. Pilocarpina o fisostigmina pueden corregir en parte o por completo los efectos oculares de la tropicamida si se administran en concentraciones suficientes.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos administrados por vía general tienen poco efecto sobre la presión intraocular, salvo en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, en quienes la presión puede incrementarse de manera peligrosa. El aumento de la presión ocurre cuando es estrecha la cámara anterior y el iris obstruye la entrada del humor acuoso en el trabéculo, lo cual interfiere en su drenaje. Estos fármacos pueden desencadenar una primera crisis en casos no reconocidos de este infrecuente trastorno. En pacientes con glaucoma de ángulo abierto es poco habitual el incremento agudo de la presión, por lo que pueden emplearse con seguridad sobre todo si el paciente está tratado de manera adecuada con un agente miótico apropiado. (16)

Se logran efectos limitados al ojo mediante administración local de antagonistas de los receptores muscarínicos para producir midriasis y cicloplejia. No se logra la cicloplejia sin midriasis y requiere concentraciones más altas o aplicación más prolongada de un compuesto determinado. Quizá se requiera cicloplejia completa para tratar la iridociclitis y la coroiditis, lo mismo que para la medición precisa de los errores de refracción. Cuando se requiere cicloplejia completa, se prefieren la atropina o escopolamina que son más eficaces a fármacos como el ciclopentolato y la tropicamida. (17)

No se han reportado hasta la fecha alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes que se les ha aplicado tropicamida tópica al 1%; así como tampoco se han reportado efectos de carcinogénesis, mutagenesis, teratogenesis y sobre la fertilidad. Su uso durante el embarazo y la lactancia no está contraindicado.

Se propone la dosis tópica de una gota cada 5 minutos por 2 dosis. (14)

### **Inervación de la pupila.**

La vía parasimpática de la pupila consta de dos neuronas. La primera neurona es parte del nervio oculomotor. El impulso pupiloconstrictor se origina en el núcleo de Edinger-Westphal del tercer par craneal (oculomotor), viaja a través del nervio oculomotor y hace sinapsis en el ganglio ciliar localizado en la órbita. La segunda neurona viaja en los nervios ciliares cortos que inervan el esfínter del iris y el músculo ciliar. Las causas más comunes de defecto parasimpático que resulte en anisocoria son la pupila tónica (daño parasimpático posganglionar) y la parálisis del tercer nervio craneal.

La vía simpática de la pupila se origina en el hipotálamo posterolateral. Esta es una guía de tres neuronas. La primera neurona (central) desciende del hipotálamo y hace sinápsis en la médula espinal a nivel de C8-T2 que es el centro cilio espinal de Budge-Waller. La segunda neurona (preganglionar) se excita en la raíz ventral de C8-T2, viaja a través del ápex pulmonar y asciende al cuello hasta hacer sinapsis en el ganglio cervical superior. La tercera neurona (postganglionar) corre a través de las fibras oculosimpáticas en un plexo que rodea a la arteria carótida interna, luego estas fibras la llevan a través de ésta y entra en la órbita junto con la rama oftálmica del trigémino. La vía simpática continúa junto a los nervios ciliares largos hasta el músculo radial del iris que es el encargado de dilatar la pupila. Las fibras posganglionares corren junto con la arteria carótida externa e inervan las glándulas sudoríparas de la cara. Incluidos en las fibras oculosimpáticas, también viajan fibras que inervan el músculo liso de los párpados superior e inferior y nervios que van a los vasos sanguíneos de la piel y de la conjuntiva. Un defecto simpático puede ocurrir con el daño en cualquier punto de la vía. (18)

Se han publicado recientemente algunos estudios en los que se evalúan la eficacia y la seguridad de agentes midriáticos como la fenilefrina y la tropicamida solos o en combinación.

Se reportó que la fenilefrina al 2.5% fue igual de efectiva que al 10% en la inducción y mantenimiento de la midriasis durante la cirugía de catarata.(19)

Se ha reportado también que la fenilefrina al 2.5% es igual de efectiva que al 10% para la examinación del fondo del ojo. (20)

Una gota de aproximadamente 50 microlitros de fenilefrina al 10% contiene por lo menos 3.5 mg de sustancia activa. En el tratamiento de la hipotensión aguda en adultos, la dosis máxima sistémica es de 1.5 mg por inyección intravenosa lenta o bien 10 mg aplicados por vía subcutánea. (21) Las drogas que se aplican tópicamente en la conjuntiva se absorben sistémicamente casi a la misma velocidad que la dosis equivalente aplicada por vía intravenosa; así pues la aplicación rutinaria de fenilefrina al 10% puede dar como resultado que un paciente geriátrico reciba más de 9 veces la dosis máxima recomendada para un adulto joven. Se ha observado también aumento de la T/A en pacientes normotensos e hipertensos en algunos estudios.(22,23)

Se sabe que la combinación de fenilefrina y ciclopentolato se usa comúnmente en recién nacidos prematuros con iris muy pigmentados para producir midriasis. Se obtiene buena midriasis sin cambios significativos en la T/A, con decremento del pulso sin ser estadísticamente significativa por lo que se concluye que esta combinación es efectiva y segura cuando se usa en niños prematuros. (24)

Estudios recientes han valorado los efectos sistémicos de la fenilefrina tópica al 5%. Se ha llevado a cabo comparando dos grupos de pacientes en los que al primer grupo se le administró la fenilefrina al 5% y al segundo grupo se administró adrenalina intracameral. Se encontró que la presión arterial preoperatoria estaba más alta que el día anterior la T/A intraoperatoria se mantuvo estable y no se encontró diferencia significativa entre los 2 grupos pero se demostró que la midriasis transoperatoria producida por la adrenalina intracameral no fue tan efectiva como la de la fenilefrina preoperatoria. Por lo que se concluye que la aplicación preoperatoria de fenilefrina al 5% en pacientes hipertensos tratados o normotensos es segura y eficaz. Se observó que la compresión del punto lagrimal hace más eficaz la técnica. (25)

Se han estudiado diversos factores que afectan el diámetro pupilar después de la dilatación. Se han propuesto factores como la edad, el color del iris, errores refractivos y factores genéticos. Se estudiaron 506 pares de gemelos, 226 de los cuales fueron monocigóticos y 280 dicigóticos.

Se les midió el diámetro pupilar basal y después de la midriasis inducida con tropicamida mas fenilefrina, se encontró que el diámetro de la pupila se relacionaba más altamente en los gemelos monocigóticos.

La edad sólo influyó en un 3% de la variación y los errores refractivos y el color del iris no tuvieron significancia alguna (26)

## JUSTIFICACION

En la práctica de la oftalmología integral, nos enfrentamos diariamente a patologías en las cuales se requiere una exhaustiva observación del fondo del ojo para llegar a conclusiones clínicas objetivas. Para lograr esto se utilizan desde hace mucho tiempo, diversas drogas que se aplican tópicamente en la conjuntiva para producir midriasis y así observar con detalle el segmento posterior del ojo incluida la retina periférica.

Las drogas que se aplican tópicamente en la conjuntiva, se mezclan con la lágrima y sólo una pequeña porción de ellas se absorbe a la córnea o bien a la cámara anterior; el resto del medicamento llega a la rinofaringe a través de las vías lagrimales y en esta región sufre absorción sistémica por medio de la mucosa.

La mayoría de los medicamentos utilizados tienen un rango de seguridad muy amplio, ya que la dosis absorbida es muy pequeña.

En los pacientes adultos, una droga utilizada comúnmente para lograr midriasis es la fenilefrina tópica o bien la combinación comercial de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% (TP) por su potente efecto midriático, su rápida acción y su corta duración. Por tratarse de una droga simpaticomimética, la fenilefrina produce efectos cardiovasculares importantes una vez que se absorbe en la mucosa y pasa a la circulación sistémica.

Generalmente se toman ciertas precauciones en los pacientes a los que se les aplica la combinación de fenilefrina + tropicamida para tratar de evitar posibles complicaciones. A pesar de esto, continúan presentándose efectos secundarios importantes que en ocasiones son motivo de demandas legales.

Por lo anterior surgió la inquietud de cuantificar en un estudio prospectivo y controlado algunos efectos cardiovasculares que es importante conocer puntualmente para tratar de reducir el margen de complicaciones potenciales en un futuro mediato.

## **OBJETIVOS:**

- Conocer y valorar el efecto de la combinación de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% tópicos sobre la tensión arterial y el pulso en pacientes adultos sometidos a midriasis diagnóstica.
- Establecer si existe diferencia significativa entre los valores basales y finales de las variables.
- Conocer la midriasis alcanzada.

## **HIPÓTESIS NULA:**

La Tensión Arterial y el pulso de los pacientes sometidos a midriasis diagnóstica con la combinación de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% no se modificarán de forma significativa.

## **HIPÓTESIS ALTERNA:**

La presión arterial y la FC de los pacientes sometidos a midriasis diagnóstica con la combinación de fenilefrina 5% + tropicamida 0.8% aumentarán de manera significativa.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

- Experimental
- Descriptivo
- Longitudinal
- Prospectivo

## **VARIABLES:**

- Tensión arterial: se medirá en mmHg
- Pulso: se medirá en pulsaciones /min.
- Midriasis: se medirá en mm

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

- 100 pacientes

## **PRUEBA ESTADÍSTICA:**

- *t* de Student

## **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Pacientes adultos que se sometan a midriasis diagnóstica con la combinación de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% de agosto del 2003 a agosto del 2004 en el departamento de Oftalmología Integral del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana"

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Que se vayan a someter a midriasis diagnóstica

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Enfermedad cardiovascular conocida
- Embarazadas
- Glaucoma de ángulo cerrado
- T/A sistólica mayor de 140mmHg
- T/A diastólica mayor de 90mmHg

## **MATERIAL Y METODO**

Se empleará la combinación comercial de fenilefrina al 5% + tropicamida al 0.8% (TP) para producir midriasis diagnóstica.

Se utilizará siempre para la toma de la T/A y el pulso que son nuestras variables, un esfigmomanómetro digital marca Omron modelo HEM-412C previamente calibrado.

Se tomará al paciente la T/A y el pulso basales, posteriormente se le aplicará tópicamente la combinación de fenilefrina + tropicamida en ambos ojos, dos aplicaciones con diferencia de diez minutos entre cada aplicación (0 y 10 minutos) y a los 30 minutos de la primera aplicación, nueva toma de la T/A y pulso.

Antes del examen del fondo del ojo, se medirá la midriasis con lámpara de hendidura, siempre por el mismo examinador y con la misma técnica.



## RESULTADOS

Se revisaron un total de 108 pacientes (n=108) 41 hombres - 67 mujeres y 108 ojos (OD) en el servicio de Oftalmología Intergral del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" en los meses de agosto del 2003 a agosto del 2004 (Cuadro No. 1). Las edades fueron desde 18 hasta 82 años (promedio = 45). Todos los sujetos cumplieron los criterios de inclusion. Ninguno de ellos se eliminó del estudio durante el examen y fueron revisados por un solo investigador con los equipos especificados.

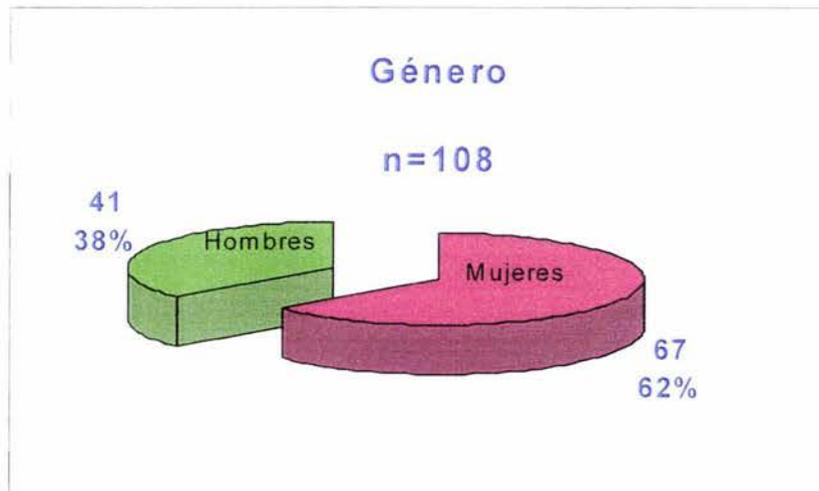
En cuanto a los resultados de la presión arterial, se encontró una presión sistólica basal promedio de 117.6mmHg DS $\pm$ 20.68 (max=139, min=96). La presión sistólica final promedio fue de 112.95mmHg DS $\pm$ 19.92 (max=173, min=92) con una p=0.0005 lo cual nos indica una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro No. 2). Analizando los resultados obtenidos nos damos cuenta que dicha diferencia no es clínicamente significativa ya que una disminución de 5mmHg en promedio en la presión sistólica no representa riesgo alguno para el sistema cardiovascular.

La presión arterial diastólica basal promedio fue de 74.67mmHg DS $\pm$ 10.31 (max=90, min=64). La presión arterial diastólica final obtenida en promedio fue de 71.96mmHg DS $\pm$ 9.42 (max=90, min=60) con una p=0.001 resultando también en una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro No. 2). Al igual que en la presión sistólica, el decremento de la presión diastólica no tiene significancia clínica ya que en promedio disminuyó 2mmHg.

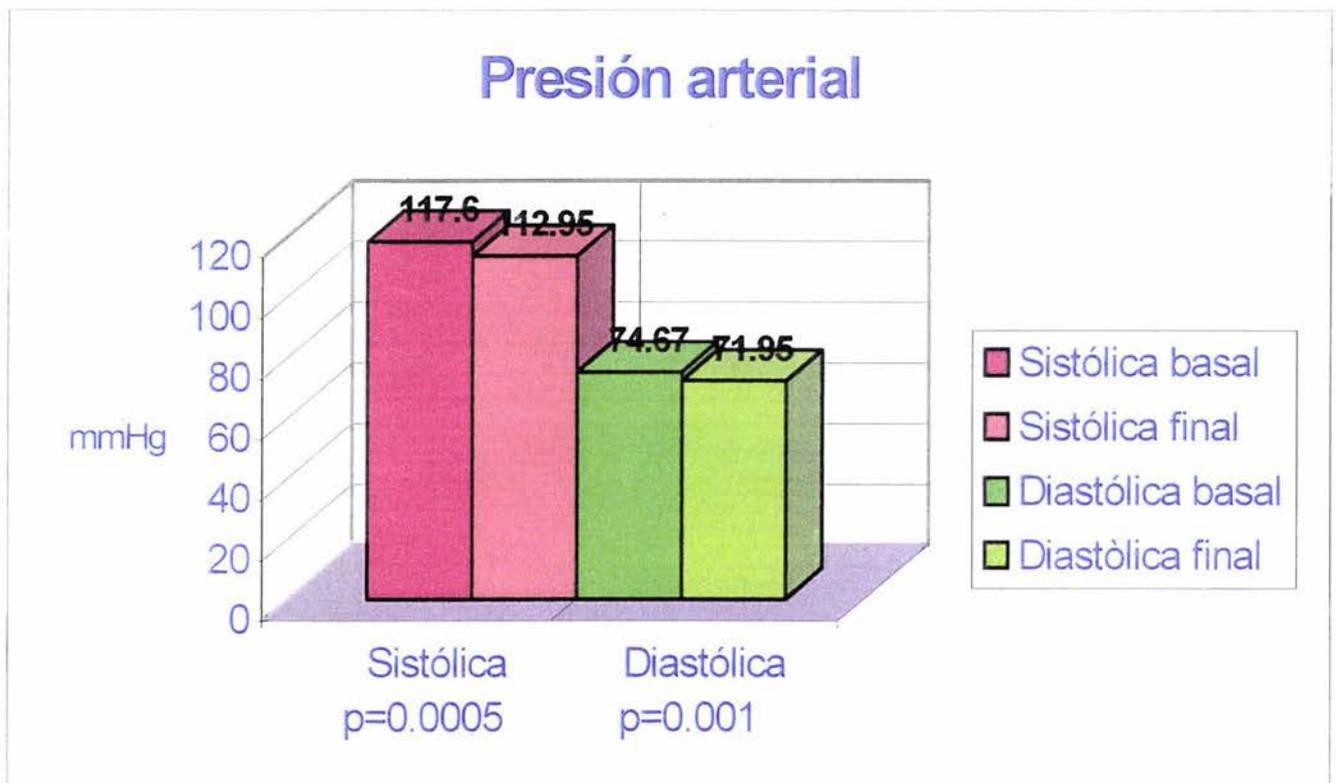
La frecuencia cardiaca basal en promedio fue de 71.01/min DS $\pm$ 13.37 (max=99, min=57). En la medición final fue en promedio 67.16/min DS $\pm$ 13.22 (max=99, min=51) con una p=0.0001 encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro No. 3). Dicha diferencia carece también de importancia clínica.

En la revisión de la midriasis obtenida al final del examen, obtuvimos un diámetro pupilar final de 7.7mm en promedio DS $\pm$ 0.56 (max=8.6, min=7) con lo cual se logró una óptima midriasis para revisión de fondo de ojo.

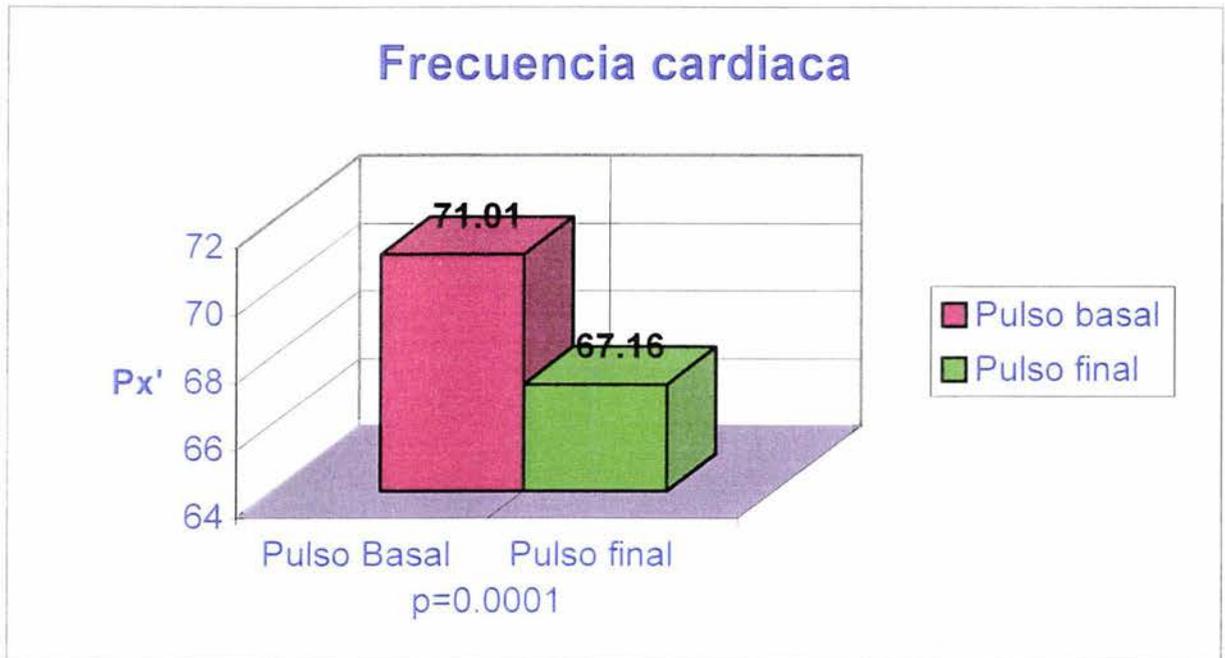
Cuadro No. 1



Cuadro No. 2



Cuadro No.3



ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION

Los resultados obtenidos en los cambios de la presión arterial no concuerdan con los reportados en otros estudios. Cabría esperar un aumento en las presiones sistólica y diastólica de acuerdo a lo reportado anteriormente, pero nosotros encontramos un decremento estadísticamente significativo. Este fenómeno lo podemos explicar por el mecanismo de acción de la fenilefrina. Al causar un aumento en la resistencia vascular periférica, induce un aumento en el tono vagal y como resultado bradicardia refleja compensadora. El tiempo de constricción de las arteriolas periféricas es de 20 minutos aproximadamente, seguido por una relajación de rebote. De acuerdo al tiempo de midriasis máxima, se tomó la T/A final 30 minutos después de la aplicación, por lo que se captó la presión arterial en período de descenso.

En cuanto a la frecuencia cardiaca, también se obtuvo una disminución estadísticamente significativa, esperada por el aumento reflejo del tono vagal ya mencionado. Se ha reportado el mismo efecto en otros estudios.

Los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, así como en la frecuencia cardiaca, no tienen relevancia clínica. Cabe destacar que el presente estudio se realizó en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida y los fenómenos observados son de tipo compensatorio. Al mantener sus sistemas de regulación íntegros, no presentaron alteraciones importantes.

La midriasis obtenida al final del estudio fue excelente para revisión de fondo de ojo (promedio=7.7mm). Estos resultados concuerdan con otros reportes recientes. Debemos resaltar que gran parte del efecto midrático alcanzado fue por la acción de la tropicamida 0.8% que contiene la presentación comercial (TP). Este agente no tiene ningún efecto sobre el sistema cardiovascular pero posee efectos midriáticos y ciclopléjicos de moderada potencia.

No se presentó ningún efecto adverso importante durante el desarrollo del presente estudio, ni se eliminó ningún paciente durante el proceso.

Con todos los datos recabados, podemos concluir que la combinación de fenilefrina 5% + tropicamida 0.8% es segura y eficaz para producir midriasis diagnóstica en pacientes adultos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berger G. And Dale H. Chemical structure and simphatomimetic action of amines. *J. Physiol.* 1910, 41. 19-59.
2. Jacob L. S. *Pharmacology NMS*. 4<sup>th</sup> edition. Ed. Williams & Wilkins. 2002. Page 27
3. Rosen S. G. Direct alpha-adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. *Am. J. Physiol.* 1983, 245. 616-626.
4. *Vademecum Farmacéutico IPE*. Décima edición. Editorial Rezza. 2000, página: 1563.
5. Guzec J. P. & Holm M. Risk factors for intraoperative complications in 1000 extracapsular cataract cases. *Ophthalmology*, 1987; 67:339-41
6. Gaynes B. Monitoring drug safety cardiacs events in routine mydriais. *Optom. Vis.* 1998, 75:245-6.
7. Cole P. Cooper P. W. A computed tomographic study of nasal mucosa: effects of vasoactive substances. *J. Otolaryngol.* 1983, 12:58-60.
8. Garcia-Sainz J. A. G., Villalobos-Molina R. Differential effects of adrenergic agonist on the alpha1 adrenoceptors of hepatocytes and aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 112:393-397.
9. Brodde O. E. The functional importance of beta1 and beta2 adrenoceptors in the human heart. *Am. J. Cardiol.* 1988, 62:24-29.
10. Kaiser P. and Tesch P. A. Effect of beta1 and nonselective beta blokade on work capacity and muscle metabolism. *Clin. Physiol.* 1986, 6:197-207.
11. Berger G. and Dale H. H. Chemical structure and symphatomimetic action of amines. *J. Physiol.* 1910, 41:19-59.
12. Ruffolo R. R. Fundamentals of receptor theory: basics for shock research. *Circ. Shock.* 1992, 37:176-184.
13. Hayashi Y. and Maze M. Alpha2 adrenoceptor agonist and anesthesia. *Br. J. Anesth.* 1993, 71:108-118.

14. Yanoff Myron and Duker Jay S. Ophthalmology. 8<sup>th</sup> Edition. Ed. Mosby. 2000  
Section 11, Chapter 21, page 1.
15. Bruning T. A. Chang P. C. In vivo characterization of vasodilating muscarinic-receptor subtypes in humans. *Circ. Res.* 1994, 74:912-919.
16. Ali-Melkkila A. Kanto J. and Lisalo E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergics drugs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993, 37:633-642.
17. Caulfield M. P. Muscarinic receptors, coupling and function. *Pharmacol Ther.* 1993, 58:319-379.
18. Kawasaki A. and Kardon A. Disorders of the pupil. *Ophthalmol. Clin. Of North Am.* 2001, 14:1-16.
19. Ozturk F. and Kurt E. The efficacy of 2.5% phenylephrine in inducing and maintaining papillary dilatation during cataract surgery. *Eur. J. of Ophthalmol.* 2000, 10:144-148.
20. Neuhaus R. W. Mydriatic effect of phenylephrine 10% vs 2.5%. *Ann. Ophthalmol.* 1980, 12:1159-60.
21. Tanner V. and Casswell A. G. Comparative study of the efficacy of 2.5% phenylephrine and 10% phenylephrine in preoperative mydriasis for routine cataract surgery. *Eye.* 1996, 10:95-8.
22. Chin K. W. and Law N. M. Phenylephrine eye drops in ophthalmic surgery – a clinical study of cardiovascular effects. *Med. J. Malaysia.* 1994, 49:158-63.
23. Solosko D. and Smith R. B. Hypertension following 10% phenylephrine ophthalmic. *Anesthesiology.* 1972, 36:187-9.
24. Khoo B. K. and Koh A. Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants. *J. Pediatr. Ophthalmol.* 2000, 37:15-20.
25. Hempel S. Senn P. and Pakdaman F. Perioperative circulatory side effects of topical 5% phenylephrine for mydriasis. *Eur. J. of Ophthalmol.* 2000, 10:127-137.
26. Hammond C. J. Factors affecting pupil size after dilatation: The twin eye study. *Br. J. Ophthalmol.* 2000, 84:1173-6.