

50
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

DETERMINACION DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS
AL CICLOPENTOLATO EN EL EXAMEN OFTALMOLOGICO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA

P R E S E N T A:

EL DR. SAMUEL PEÑA GARCIA



MEXICO, D. F.

1994

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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 QUEDO REGISTRADA EN LA DIRECCION
DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO S. S. CON CLAVE

DIC/87/FA/018/102 0/1/077
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.
M. Feb. 17 1992
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
CIENTIFICA



DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

FACULTAD
DE MEDICINA
 MAYO 29 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
CLH

RESPONSABLE

DR. SAMUEL PENA GARCIA
Residente del 3er. año
Servicio de Oftalmología
Hospital General de México, S. S.

TUTOR

DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO
Médico Adjunto
Servicio de Oftalmología
Hospital General de México, S. S.

INVESTIGADOR SECUNDARIO

DR. JOSE ANTONIO ROJAS RAMIREZ
Jefe de la Unidad de Farmacología Clínica
U. N. A. M.

A MI FAMILIA

A MI ESPOSA

A MIS MAESTROS

A MIS AMIGOS

INDICE GENERAL

INTRODUCCION		1
CAPITULO I	EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO	4
CAPITULO II	DROGAS ANTICOLINERGICAS	9
CAPITULO III	EL CICLOPENTOLATO	16
CAPITULO IV	DETERMINACION DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS AL CICLOPENTOLATO EN EL EXAMEN OFTALMOLOGICO.	24
	1) OBJETIVOS	
	2) MATERIAL Y METODOS	
	3) RESULTADOS	
	4) DISCUSION	
CONCLUSIONES		38
BIBLIOGRAFIA		41

INTRODUCCION

Las características farmacológicas del ciclopentolato favorecen su uso como auxiliar en los errores de refracción, en la valoración del estrabismo y ofrece ventaja frente a otros compuestos anticolinérgicos muscarínicos. Los efectos midriáticos y ciclopléjicos que produce la instilación de una gota de solución acuosa de cilopentolato en concentraciones de 0.5 % a 1.0 % son mayores que los provocados por otros agentes antimuscarínicos (1) (2). El efecto ciclopléjico máximo se produce entre los 25 y 75 minutos siendo hasta las 24 horas la recuperación completa del mismo. La latencia es menor que con atropina, comparable a la de la homatropina y escopolamina, pero mayor que la de la tropicamida. La recuperación es aproximadamente 10, 6 y 2 veces más rápida que después de las tres primeras respectivamente pero unas 4 veces más lenta que la tropicamida (1).

Se sabe que el uso de anticolinérgicos instilados en la conjuntiva provocan irritación local, visión borrosa, deslumbramiento y fotofobia como resultante de la acción de los mismos. Incluso como consecuencia de la absorción a través del saco lagrimal pueden manifestarse efectos generales tales como resequedad bucal y cutánea, enrojecimiento, taquicardia, irritabilidad, hipertermia, distensión abdominal, confusión, delirio y alucinaciones. Raramente se presentan convulsiones, coma y muerte (1).

En lo particular con el ciclopentolato existen evidencias de que produce diversas reacciones adversas tanto en niños como en adultos. En efecto, se ha reportado que en 10 de 66 pacientes (Un hombre y 9 mujeres), que recibieron una gota de ciclopentolato al 2 %, presentaron reacciones adversas que incluían debilidad, náusea, labilidad emocional y taquicardia (3). Otros autores reportan alteraciones conductuales y ataxia (4), epilepsia (5) y cambios gastrointestinales en niños prematuros (6), así como en recién nacidos a término (7). Por otra parte también se ha mencionado que los niños de complexión regular, con Síndrome de Down o con daño cerebral son más susceptibles a los anticolinérgicos (2) (8). La dosis para producir los efectos deseados es variable dependiendo de la edad y de la pigmentación del iris. Los niños menores de 3 años requieren 1 a 2 gotas de una solución al 1 %, siendo que una gota de la misma solución es suficiente para pacientes entre 6 y 16 años. Los niños con iris más pigmentados pueden requerir de la solución al 1 %, mientras que los que tienen el iris más claro bastará con la solución al 0,5 %. (9).

De este modo tenemos que la literatura (básicamente anglosajona), reporta principalmente casos aislados o bien se trata de estudios retrospectivos, siendo por tanto difícil precisar el tipo, la intensidad y el porcentaje de los efectos adversos al ciclopentolato, para lo cual el presente trabajo muestra el comportamiento del fármaco en una población infantil atendida en el Servicio de Oftalmología

del Hospital General de Mexico.

CAPITULO I

CAPITULO I

EL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Uno de los grandes y revolucionarios avances en farmacología ha sido el descubrimiento de la transmisión humoral de los impulsos nerviosos, aplicable tanto al sistema motor y sensorial como al sistema autónomo. (10)

El control nervioso de las actividades corporales fue descubierto a fines del siglo XIX en las investigaciones realizadas por Walter Holbroock Gaskell y John Newport Langley quienes trabajaron en Cambridge. El investigador en cuyos trabajos se basan la mayoría de los conocimientos acerca de la actividad del sistema autónomo es Sir Henry Hallet Dale, quien es uno de los más grandes y originales fisiólogos que han existido.

El sistema nervioso autónomo inerva involuntariamente músculos y glándulas (en oposición al sistema somático el cual determina las acciones voluntarias y reflejas del sistema músculo-esquelético), ha sido conocido desde hace mucho tiempo; su constitución y su división anatómica y funcional en dos sistemas antagonistas, el primero excitatorio y el otro esencialmente inhibitorio, se basa en las investigaciones de Gaskell y Langley. Ellos denominaron a la división toraco-lumbar con sinapsis en la cadena ganglionar paravertebral como "Sistema Simpático" y a la

división cráneo-sacra con sinapsis en los tejidos como "Sistema Parasimpático".

Al mismo tiempo Elliot, en 1904, llamó la atención acerca de lo parecido en la acción de los nervios simpáticos y la adrenalina, hecho el cual sugirió que esta sustancia normalmente era liberada en las uniones neuromusculares. La sustancia parasimpática paralela fue descubierta por Dale (1914) y fue la acetilcolina y entonces se clasificó el sistema autónomo desde el punto de vista funcional en adrenérgico y colinérgico. De esta manera desde el punto de vista farmacológico esta diferenciación es más satisfactoria que la división anatómica y así los nervios simpáticos actúan a través de la liberación de noradrenalina y los parasimpáticos a través de la liberación de acetilcolina en las uniones neuroefectoras. Ambas sustancias son sintetizadas y almacenadas en estructuras específicas en los axones de las fibras nerviosas. (10) (11)

La noradrenalina es destruida rápidamente en los tejidos por oxidación casi tan pronto como es liberada. De esta misma forma la acetilcolina es destruida por una enzima, la colinesterasa. Esto es seguido por una actividad simpática que puede ser incrementada por drogas las cuales estimulan la acción de la noradrenalina ó potenciada por drogas que previenen su destrucción como la cocaína. Así mismo la actividad parasimpática se puede incrementar por drogas que simulan la acción de la acetilcolina, como por ejemplo la

pilocarpina, o indirectamente por la inhibición de la acción de la enzima que la destruye y de esta manera permite su acción.

Estas reacciones humorales han sido ampliamente confirmadas en el ojo. Engelhart en 1931 demostró que la estimulación del III par craneal, incrementaba la cantidad de acetilcolina presente en el iris y cuerpo ciliar de gatos y conejos normales, mientras que después de la sección y degeneración de éste nervio, la sustancia estaba ausente.

Las drogas autónomas se dividen en 4 clases:

1) Drogas parasimpaticolíticas (Drogas anticolinérgicas): La atropina es el prototipo de estas drogas y actúan deprimiendo la acción del parasimpático por bloqueo de la acción de la acetilcolina.

2) Drogas parasimpaticomiméticas: Simulan la acción del parasimpático en forma directa (Drogas como la pilocarpina) o indirectamente neutralizando la colinesterasa (Drogas anticolinesterasa como la eserina).

3) Drogas simpaticolíticas: Simulan la acción del sistema simpático (Guanetidina, ergotamina).

4) Drogas simpaticomiméticas: Simulan la acción del sistema simpático teniendo una acción adrenergica (como la misma adrenalina) o potenciando su acción, previniendo

la destrucción de la noradrenalina (Cocaína y efedrina).

En términos generales la actividad colinérgica aumenta la actividad de la mayoría de los músculos lisos (con algunas excepciones como los esfínteres intestinales), inhibe la función del corazón y vasos sanguíneos, aumenta la secreción de glándulas inervadas centralmente y de todo tipo de ganglios autónomos y así también en sinapsis corticales. En el ojo es responsable de la contracción del esfínter pupilar y del músculo ciliar así como del incremento de la secreción lagrimal.

La actividad adrenergica es inhibitoria en la mayoría de los músculos lisos (pero aumenta la actividad de algunos elementos como los esfínteres intestinales y de dos músculos oculares), aumenta la actividad del corazón y vasos sanguíneos. En el ojo es responsable de la contracción del dilatador de la pupila y de todos los músculos de la órbita y además induce vasoconstricción. (1) (11)

CAPITULO II

CAPITULO II

DROGAS ANTICOLINERGICAS

Los alcaloides derivados de plantas solanáceas han sido conocidos como drogas desde tiempos remotos tanto en la civilización egipcia como la india, donde fueron usados principalmente como antiespasmódicos. En la edad media fué muy popular entre los hechiceros profesionales, quienes generalmente deseaban desaparecer antes que se despertara cualquier sospecha si el enfermo no curaba, y así mismo era muy popular entre las mujeres para usos cosméticos debido a la dilatación pupilar que producía. Dioscórides describió la hiosamina en su farmacopea en el año 77 antes de cristo, y esta era muy bien conocida en la medicina tradicional como un tranquilizante. El término de "Belladona" (mujer hermosa), fué usado en el siglo XVI en Venecia para describir su efecto ocular. Las propiedades midriáticas del extracto de belladona fueron mencionadas por el clérigo y botánico inglés John Ray en 1680 y su acción ciclopléjica por William Wells en 1811 en Londres, quien experimento por sí mismo la imposibilidad de enfocar objetos cercanos después de aplicar el extracto de belladona en sus ojos.

El uso topico de la belladona en la práctica

oftalmológica fue iniciada por Himly en 1801, quien instilaba extracto de belladona en el fondo de saco conjuntival con fines diagnosticos y así mismo fue usada en iritis por autores como Demours, Schmidt y Saunders en la primera década del siglo XIX. Sin embargo hasta los clásicos estudios de Von Graefe en 1856 la importancia de la midriasis en esta enfermedad fue suficientemente puntualizada. La acción de la atropina no fue adecuadamente estudiada por los oftalmólogos hasta los experimentos de Zehender y Donders en 1864.

Estos fármacos inhiben principalmente la acción de la acetilcolina sobre efectores autónomos inervados por nervios colinérgicos posganglionares y también sobre los músculos lisos que carecen de inervación adrenergica, esto es, antagonizan las acciones muscarínicas de la acetilcolina y por lo mismo se les conoce como fármacos anticolinérgicos ó antimuscarínicos. Como las acciones principales de estos fármacos son semejantes al mejor conocido de ellos, la atropina, también se les llama atropínicos. Asimismo han recibido otros nombres tales como antiparasimpáticos, parasimpaticolíticos, colinoíticos, antiespasmódicos y espasmolíticos. (10)

En términos generales, los agentes antimuscarínicos tienen poco efecto sobre las acciones de la acetilcolina en sitios receptores nicotínicos. En la unión neuromuscular, en la cual los receptores quizá sean exclusivamente nicotínicos, para demostrar cualquier tipo de bloqueo se necesitan dosis

muy altas de atropina o fármacos afines, siendo en estas circunstancias posible que el bloqueo dependa de acciones que no guarden relación con antagonismo específico en los sitios receptores de acetilcolina.

En el sistema nervioso central, la transmisión colinérgica es principalmente nicotínica en la médula espinal, predominantemente muscarínica en los niveles subcortical y cortical del cerebro. En consecuencia, muchos o la mayor parte de los efectos sobre el sistema nervioso central de los fármacos semejantes a la atropina sean atribuibles a las acciones anticolinérgicas centrales. Con grandes dosis los efectos tóxicos consisten en general en un estímulo seguido de depresión. (1)

Todas las uniones neuroefectoras parasimpáticas no son igualmente sensibles a los fármacos antimuscarínicos. El orden de sensibilidad de varios órganos con inervación parasimpática al bloqueo que producen los atropínicos varía poco entre los fármacos. En pequeñas dosis deprimen la secreción salival, bronquial y de sudor. En grandes dosis la pupila se dilata, se inhibe la acomodación del ojo y se bloquean los efectos del vago en el corazón de modo que aumenta la frecuencia cardíaca. En grandes dosis también se suprimen el control parasimpático de la vejiga urinaria y el tracto digestivo y así inhiben la micción y deprimen el tono y la motilidad intestinal.

Así tenemos que estos fármacos producen el equivalente funcional de la resección ó la parálisis de los nervios colinérgicos posganglionares. El resultado final con frecuencia simula subreactividad del sistema simpático, ya que el equilibrio entre el tono simpático y el parasimpático, con efectos opuestos en tantos órganos, se trastornan y predominan los impulsos simpáticos. Las acciones y efectos de los antimuscarínicos difieren solo en magnitud con los de la atropina, que se considera el prototipo del grupo. (1)

USOS EN OFTALMOLOGIA

En general estos medicamentos se administran por vía local para obtener midriasis ó cicloplejia. La cicloplejia no se produce sin midriasis, y para obtenerla se necesita una concentración mayor ó una aplicación más larga de determinado fármaco. Otro de los usos de este grupo de fármacos es la producción de midriasis para un exámen minucioso de la retina ó de la papila, así como el tratamiento de la iritis aguda, iridociclitis y queratitis.

Los midriáticos pueden alternarse con medicamentos mióticos para romper ó impedir la formación de adherencias entre el iris y el cristalino. En ocasiones también es necesario para obtener una cicloplejia completa en exámenes de refracción ó en el tratamiento de coroiditis.

Se aplican por lo general en el fondo de saco y se repiten según la necesidad para producir la intensidad y duración planeadas del efecto, lo cual puede variar por diversos factores como la duración del contacto con la mucosa o la susceptibilidad individual. Por ejemplo, aunque una sola gota de atropina en ojos sanos es muy duradera, en la inflamación aguda pueden necesitarse dos o tres instilaciones para obtener el efecto completo. Uno de los efectos indeseables de la atropina es que produce irritación local en el ojo, y en personas susceptibles puede causar tumefacción de los párpados y conjuntivitis, la cual se puede volver crónica.

Quando no se necesita producir midriasis ó cicloplejia duraderas ó cuando el efecto prolongado puede ser un peligro para el paciente, se sustituye por alcaloides de la belladona de acción más breve, como la homatropina, el ciclopentolato ó la tropicamida.

Estos medicamentos deben usarse con mucha precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo cerrado ó estrecho, ya que el uso oftálmico de cualquier fármaco antimuscarínico puede aumentar la presión intraocular y desencadenar un ataque agudo de glaucoma por bloqueo angular. En caso de glaucoma de ángulo abierto no causan aumento

peligroso de la presión intraocular. La midriasis dependiente de agentes de acción breve puede anularse por la aplicación local de pilocarpina al 4%, pero en los casos de midriasis por atropina y escopolamina solo se anula parcialmente incluso con el uso de fisostigmina al 0.25%.

Aunque la absorción hacia la corriente sanguínea a partir del saco conjuntival es mínima, puede haber toxicidad general producida por un antimuscarínico cuando llega por el conducto nasolagrimal a mucosas con mayor poder absorbente, pero este peligro puede reducirse al mínimo ejerciendo presión en el canto interno del ojo durante algunos minutos después de cada instilación. Esta precaución es importante sobre todo en niños quienes son más susceptibles a los efectos tóxicos de los alcaloides de la belladona. (1) (12)

CAPITULO III

CAPITULO III

EL CICLOPENTOLATO

El ciclopentolato es una potente droga parasimpaticolítica de gran valor en la inducción de cicloplejia y midriasis. Su efecto ciclopléjico es superior al de la homatropina, teniendo un inicio de acción más rápido, corta duración y gran intensidad. La aplicación de ciclopentolato al 0.5 % instilado en dos ocasiones con un intervalo de diez minutos puede llegar producir una cicloplejia máxima en un 40 % de pacientes de raza blanca en un periodo máximo de 15 minutos, sin embargo, un 22 % de los ojos tratados con ciclopentolato no obtienen el efecto máximo hasta 45 minutos ó más después de la aplicación. (13)

Es importante hacer notar que puede haber una acomodación residual de una dioptria ó aún más en muchos ojos, lo cual hace necesario medirlo en el momento de hacer la refracción ya que puede presentarse una anisometropía por un error en la prescripción, si esta falta de equilibrio en el efecto ciclopléjico no es reconocido. El efecto ciclopléjico del ciclopentolato generalmente desaparece dentro de las primeras 24 horas después de su aplicación, aunque la midriasis puede persistir por algunos días.

Los ojos tratados con homatropina e hidroxianfetamina obtienen el mismo grado de cicloplejia que los tratados con ciclopentolato pero más lentamente, y con una diferencia fundamental consistente en que el efecto de la homatropina frecuentemente es mayor de 24 horas, lo cual imposibilita al paciente para leer ó realizar cualquier actividad de cerca por un tiempo más prolongado. (13)

Una sola gota de ciclopentolato al 1 % puede producir un efecto cicloplejico suficiente para la mayoría de los propósitos refractométricos que se requieran. La instilación de tres gotas de ciclopentolato al 1 % con un intervalo de 10 minutos entre ellas nos dará valores retinoscópicos comparables a los obtenidos con la atropinización por tres días en niños.

Los ojos de pacientes de raza negra son resistentes al ciclopentolato así como a otros ciclopléjicos, y requieren de repetidas dosis del fármaco para dilatación, ó el uso de concentraciones mayores (14). En estos pacientes puede haber una residual de acomodación de hasta seis dioptrias.

Con el ciclopentolato se produce una excelente midriasis haciendo que la pupila no se contraiga aún cuando sea expuesta por largo tiempo a la intensa luz del oftalmoscopio indirecto ó durante un estudio fotográfico del fondo del ojo. Cuando se combina el ciclopentolato con fenilefrina se

obtiene una midriasis máxima, lo cual es de gran valor durante el examen de pacientes con alteraciones retinianas. El ciclopentolato en solución al 0,5 % se ha visto que es más potente que la homatropina al 5 %. En cien pacientes estudiados por Priestley (14), el promedio de acomodación residual después de la instilación de dos gotas de ciclopentolato fué de 1.25 D, mientras que con homatropina al 5 % fué de 2.0 D.

Veinte pacientes con alergia a la atropina fueron tratados exitosamente con ciclopentolato no encontrándose sensibilidad cruzada (15)(16). Si se utiliza en una iritis severa, puede ser necesario instilar el ciclopentolato tan frecuentemente como cada tres horas, ya que su duración no es tan larga como la atropina. Como pudiera esperarse, las medidas de la curvatura corneal no son afectadas por el uso de cicloplégicos. En series de cien ojos humanos se realizó queratometría antes y después del uso de ciclopentolato al 1 % y fenilefrina al 10 %, no habiendo una significancia estadística entre las lecturas queratométricas antes y después de la terapia (17). La implicación clínica es que la dilatación de las pupilas no interfiere con las queratometrías subsecuentes.

TOXICIDAD

Puede presentarse una considerable sensación de ardor en los ojos después de la instilación de ciclopentolato al 1 % ó 2 %. La solución al 0.5 % es considerablemente menos irritante. Esta sensación es transitoria y el paciente debe ser concientizado acerca de esto y explicarle que rápidamente desaparecerá. Los niños más frecuentemente se angustian por este hecho.

Las drogas como el ciclopentolato pueden aumentar la presión intraocular de la mayoría de los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto (18). La dilatación con cualquier droga, incluyendo al ciclopentolato, puede precipitar un ataque agudo de glaucoma en pacientes con predisposición, principalmente en aquellos con ángulos estrechos. (19)

TRANSTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La instilación de ciclopentolato puede causar trastornos del sistema nervioso central en niños. Se han reportado muchas variantes, la mayoría de las cuales son transitorias y no peligrosas. Suelen presentarse alteraciones de la conducta ó de la función cerebral con el uso de solución al 2 % ó después de dosis repetidas con concentraciones más débiles. (5) (12)

Después de la instilación de cuatro gotas de ciclopentolato al 1 % en un niño de 8 años, desarrolló

marcada ataxia, alucinaciones y habla incoherente. Algunos días después le fueron administradas nuevamente gotas de ciclopentolato durante quince minutos y nuevamente desarrollo la sintomatología mencionada. No se presentó rubor facial ni resequeidad de mucosas y tampoco se altero la temperatura, pulso y respiración. (20)

Una evaluación psiquiátrica fué realizada en cuarenta niños antes y después del uso de ciclopentolato al 2 % para un estudio refractométrico y se desarrolló una reacción psicótica en un 8 % de estos niños (21). Los síntomas se desarrollaron entre los 30 y 45 minutos después de la instilación de las gotas, incluyendo cansancio, deambulación sin sentido, conversaciones impertinentes, alucinaciones, pérdida de la memoria y desorientación en tiempo y espacio. Estas reacciones son mucho menos intensas ó no se presentan con el uso de soluciones al 1 %. Soluciones con homatropina al 1% ó hidroxianfetamina al 1 % no causan síntomas psicóticos ya que el ciclopentolato si contiene en su composición un grupo dimetilado el cual se encuentra en algunas drogas alucinógenas.

Existe el reporte de dos casos de convulsiones de gran mal asociadas al uso de ciclopentolato, el primer caso se trataba de un niño de once meses al cual se administró ciclopentolato al 2 % ya que presentaba endotropia. Una hora después de la administración del fármaco presentó

alteraciones en la conducta, fasciculaciones, estiramiento de miembros inferiores y giro de los ojos hacia atrás. Estos movimientos se incrementaron hasta convertirse en convulsiones tónico-clónicas. Se le dió tratamiento con fenobarbital y el episodio cedió en diez minutos. Como antecedente de importancia, el paciente era prematuro de 36 semanas con un peso de 2 300 gr. al nacer. El segundo caso se trataba de un niño de doce años el cual se conocía epiléptico y fue enviado para un estudio oftalmológico. Aproximadamente 30 minutos después de la instilación de ciclopentolato al 2 % inició un ataque convulsivo de gran mal con movimientos tónico-clónicos y desviación de los ojos, el cual cedió espontáneamente en dos minutos. Concluyendo el autor que factores de inmadurez del sistema nervioso central ó alteraciones del mismo como en el segundo caso predisponen al desarrollo de convulsiones con el uso de cualquier fármaco estimulante del SNC como el ciclopentolato. (5)

ALERGIA

Con el uso de ciclopentolato puede presentarse una respuesta alérgica muy severa. En ocasiones no es muy aparente y el oftalmólogo frecuentemente falla al reconocerla. En uno de cada tres casos, el paciente manifiesta las molestias después de la visita al oftalmólogo y persisten durante un día ó más, asumiéndolo el paciente como normal y tolerándolo. Las molestias incluyen irritación persistente de uno ó varios minutos después de la instilación

del medicamento, lagrimeo profuso, ojos rojos y prurito. La reacción es semejante cada vez que se utiliza el ciclopentolato. Los hallazgos biomicroscópicos típicos son lesiones epiteliales punteadas muy finas y uniformes en toda la superficie corneal. Hay reportes de que incluso algunos pacientes han desarrollado estenosis de puntos lagrimales, hasta casi desaparecer y posteriormente presentan epífora.

(1) (11)

CAPITULO IV

CAPITULO IV

DETERMINACION DE POSIBLES REACCIONES ADVERSAS AL CICLOPENTOLATO EN EL EXAMEN OFTALMOLOGICO

1. OBJETIVOS

A. Identificar las posibles reacciones adversas que se presenten en los pacientes que reciben ciclopentolato como parte del procedimiento para estimar los errores de refraccion y tipo de estrabismo.

B. Establecer la frecuencia de las reacciones identificadas.

C. Determinar las características de las reacciones adversas y las particularidades de los pacientes que las presentan.

D. En base a los resultados que se obtengan, emitir recomendaciones pertinentes sobre el mejor uso del ciclopentolato en estos pacientes.

2. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y observacional en el que se estudiaron 51 sujetos que acudieron al Servicio de Oftalmología del Hospital General de México, en los cuales se usó el ciclopentolato al 1% con fines diagnósticos tanto para medir los errores de refracción como valorar causas del estrabismo, durante el período del 17 de Septiembre al 31 de Octubre de 1991.

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos, con edades de 1 a 10 años, con integridad anatómica de ambos ojos, que no tuvieran antecedentes o alteraciones neurológicas y que no hubieran recibido el ciclopentolato con anterioridad.

Aquellos pacientes con mal estado general, con antecedentes de alteraciones sistémicas como asma, insuficiencia respiratoria, trastornos cardiovasculares como cardiopatía valvular o congénita, antecedentes epilépticos o psiquiátricos así como afecciones o alteraciones oculares activas fueron excluidos del estudio.

Las variables estudiadas fueron sexo y edad, color de iris, frecuencia cardíaca expresada en latidos por minuto, temperatura expresada en grados centígrados, cambios en el diámetro pupilar expresada en milímetros y cambios en la agudeza visual cercana, así como la presencia o no de ardor ocular y somnolencia. Durante el estudio se mantuvo atención

especial ante la aparición de cambios conductuales, ataxia, confusión, alucinaciones ó convulsiones, así como cualquier otra manifestación de intoxicación del sistema nervioso central, con el fin de identificar sus características, intensidad y duración, y en caso de requerirse, la instalación de algún tratamiento.

Mediante historia clínica general, haciendo un especial énfasis en los antecedentes patológicos, se determinaron las características de cada paciente. Para ello fué necesario el uso de un estetoscopio para cuantificar la frecuencia cardíaca, un termómetro de mercurio para la medición de la temperatura axilar, una escala milimétrica para medir el diámetro pupilar y una lámpara de luz blanca para la valoración de los cambios pupilares.

Mediante historia ocular se determinaron las condiciones oculares de los pacientes y se midió la capacidad de visión cercana con la "Cartilla de Rosenbaum". Para niños menores de 2 años se valoró el patrón de fijación en ambos ojos. Con la lámpara de luz blanca se determinó el estado de la conjuntiva y de la córnea de los pacientes, siendo el resto del segmento anterior explorado mediante biomicroscopía cuando la edad y cooperación del paciente lo permitieron.

Una vez realizado los exámenes anteriormente descritos y habiendo satisfecho el sujeto de estudio los criterios de

Inclusión, se aplicó ciclopentolato al 1 % (Refractyl 1 %, de Laboratorios Sophia de México) en ambos ojos, habiéndose instilado solo dos gotas en cada ojo con un intervalo de 10 minutos cada una.

Inmediatamente después de la aplicación de la primera gota de ciclopentolato (Tiempo "0"), se inició la vigilancia del sujeto, identificando los cambios locales y sistémicos provocados por el fármaco así como las posibles reacciones adversas. Estas observaciones se realizaron cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente una última observación a los 120 minutos, siendo anotados en una hoja expresamente diseñada para dicho propósito.

Una vez terminado el estudio se dieron de alta a los sujetos de estudio, recomendando a los familiares que continuasen la observación y que notificaran al médico investigador acerca de cualquier cambio.

3. RESULTADOS

Fueron estudiados 51 pacientes de los cuales 23 eran del sexo masculino y 28 del sexo femenino (Tabla 1).

El rango de edad de los sujetos de estudio fué de 1 a 10 años, siendo el promedio de edad de 7.5 años, con una desviación estandard de 2.02 años. (Tabla 2 y Gráfica 1).

La frecuencia cardíaca promedio al inicio del estudio fué de 83.5 latidos por minuto, observándose un aumento gradual a los 15 y 30 minutos, obteniendo un pico de 84.4 latidos por minuto a los 45 minutos y presentando posteriormente una recuperación paulatina hasta un promedio de 82.3 latidos por minuto al final del estudio (Tabla 3 y Gráfica 2).

La temperatura corporal no presentó gran variación, siendo el rango de 1.1 C (mínima 36 C , máxima 37.1 C). El promedio al inicio del estudio fue de 36.56 C, con una DE de 0.289. Este promedio se incrementó paulatinamente hasta 36.75 C a los 45 minutos y disminuyendo también en forma suave hasta promediar 36.66 C al final del estudio, lo cual nos muestra un incremento de la temperatura promedio aunque de forma mínima. (Tabla 4 y Gráfica 3).

La somnolencia fué una variable la cual se presentó en un momento dado en la mayoría de la muestra (46 pacientes), lo cual representa el 90.1 % de la misma. Al inicio del estudio solo dos pacientes la presentaban (3.92 %), y se incrementa fuertemente después de la instilación del fármaco a los 15, 30 y 45 minutos, llegando a presentarse en hasta un 74.5% de los sujetos a los 60 minutos. Al final del estudio había disminuido la presentación de este efecto a un 58.32 %. (Tabla 5 y Gráfica 4).

El ardor ocular se presenta desde la instilación de la primera gota del ciclopentolato, apreciándose que llega a tener su mayor frecuencia a los 30 minutos, presentándolo un 52.94 % de los sujetos. Este efecto tiende a desaparecer rápidamente, presentándose en solo un 3.92 % de la población al final del estudio. (Tabla 6 y Gráfica 5).

En cuanto al diámetro pupilar se puede observar que el inicio de la midriasis es patente desde la primera medición a los 15 minutos, incrementándose el tamaño de la pupila gradualmente en los primeros 60 minutos, momento a partir del cual la midriasis permanece prácticamente constante hasta el final del estudio en que se obtiene un promedio de dilatación de 8.5 mm . (Tabla 7 y Gráfica 6).

Por lo que toca a la agudeza visual cercana se puede apreciar claramente el efecto del ciclopentolato sobre la acomodación, ya que se observa una franca disminución de la misma desde el momento de la instilación del fármaco, llegando a ser la visión promedio de 20/223 ó menos en la mayoría de los pacientes a partir de los 45 minutos después de su administración. En dos pacientes, los cuales eran menores de 2 años, no se pudo valorar la visión cercana, sin embargo se pudo apreciar cierta alteración en su patrón para la fijación de la luz emitida por una lámpara de luz blanca. (Tabla 8 y Gráfica 7).

TABLA 1

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR SEXO

SEXO	MASC	FEM	TOTAL
NO.	23	28	51
%	45.1	54.9	100

TABLA 2

DISTRIBUCION DE LA POBLACION POR GRUPOS DE EDAD

EDAD	0 - 2	3 - 4	5 - 6	7 - 8	9 - 10
NO.	2	2	11	17	19
%	3.9	3.9	21.6	33.3	37.3

TABLA 3

PROMEDIO DE LA FRECUENCIA CARDIACA DESPUES DE
LA INSTILACION DE CICLOPENTOLATO AL 1%

TIEMPO (min)	PROMEDIO (Latidos/min.)	D.E. (Lat/min)
0	83.5	11.1
15	83.8	6.8
30	84.1	6.8
45	84.4	8.9
60	83.4	8.4
120	82.3	6.8

TABLA 4

PROMEDIO DE LA TEMPERATURA CORPORAL DESPUES
DE LA INSTILACION DE CICLOPENTOLATO AL 1%

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA (GRADOS °C)	D.E. (° C)
0	36.56	0.289
15	36.61	0.267
30	36.72	0.279
45	36.75	0.269
60	36.65	0.280
120	36.66	0.242

TABLA 5

PORCENTAJE DE SUJETOS CON SOMNOLENCIA DESPUES
DE LA INSTILACION DE CICLOPENTOLATO AL 1%

TIEMPO (min)	NO	%
0	2	3.92
15	12	23.52
30	22	43.13
45	34	66.66
60	38	74.50
120	29	58.32

TABLE 6

**PORCENTAJE DE SUJETOS CON ARDOR OCULAR DESPUES
DE LA INSTILACION DE CICLOPENTOLATO AL 1%**

TIEMPO (min)	NO	%
0	11	21.56
15	31	41.17
30	27	52.94
45	19	37.25
60	11	21.56
120	2	3.92

TABLA Z

PROMEDIO DEL DIAMETRO PUPILAR DESPUES
DE LA INSTILACION DE CICLOPENTOLATO AL 1%

TIEMPO (min)	DIAMETRO (mm)	D.E. (mm)
0	3.4	0.530
15	4.2	0.799
30	5.7	1.108
45	6.9	1.282
60	7.9	1.124
120	8.5	0.824

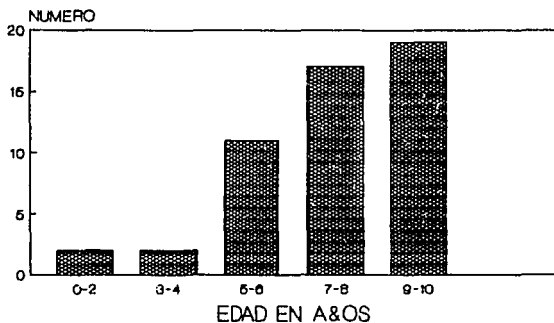
TABLA 8

**PROMEDIOS DE VISION DESPUES DE LA INSTILACION
DE CICLOPENTOLATO AL 1 %**

TIEMPO (MIN)	AGUDEZA (20/ PROMEDIO)	VISUAL D. E
0	20/26	9.67
15	20/74	55.21
30	20/168	126.18
45	20/223	128.92
60	20/268	123.18
120	20/300	116.50

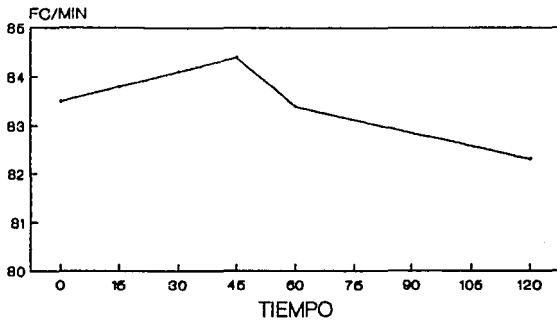
CICLOPENTOLATO

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD



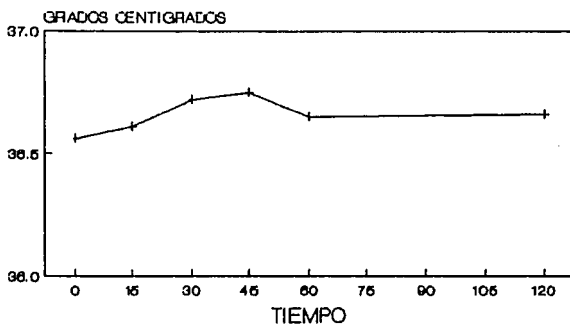
GRAFICA # 1

CICLOPENTOLATO FRECUENCIA CARDIACA



GRAFICA # 2

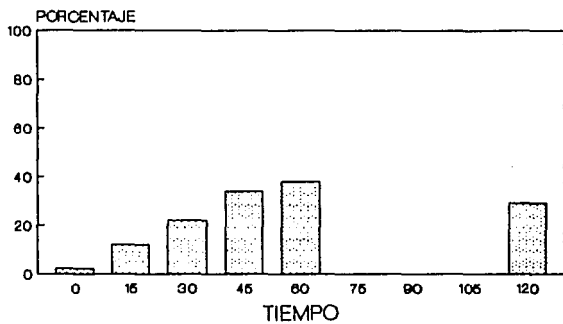
CICLOPENTOLATO TEMPERATURA



GRAFICA # 3

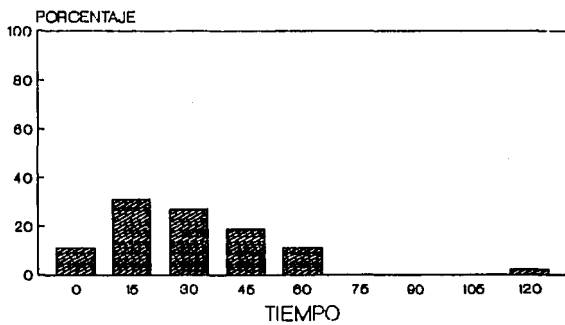
CICLOPENTOLATO

SOMNOLENCIA



GRAFICA # 4

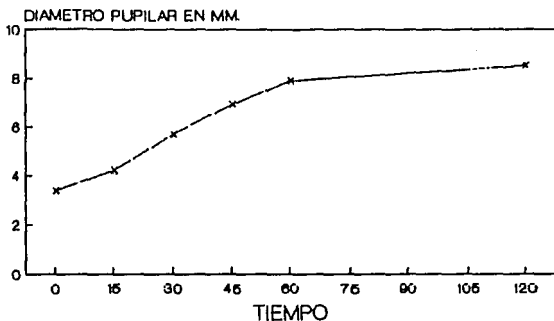
CICLOPENTOLATO ARDOR



GRAFICA # 5

CICLOPENTOLATO

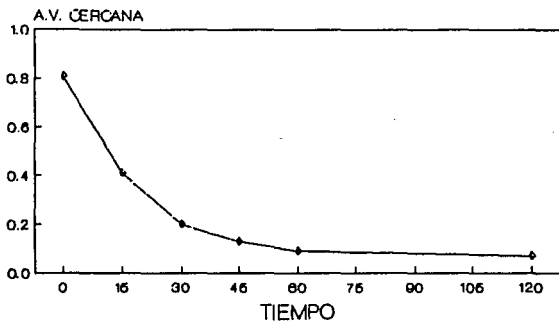
DIAMETRO PUPILAR



GRAFICA # 8

CICLOPENTOLATO

AGUDEZA VISUAL CERCANA



GRAFICA # 7

4. DISCUSION

El ciclopentolato ha sido ampliamente utilizado en la práctica oftalmológica desde su introducción en la década de los años cincuenta (21). Es quizá el fármaco más usado por los oftalmólogos en el estudio refractométrico en niños. (15) (21)

En el presente estudio se observaron la aparición e intensidad de algunos efectos farmacológicos del ciclopentolato, así como la probabilidad de presentación de efectos colaterales. Estos últimos no son muy comunmente reportados o estudiados en el uso de drogas para aplicación tópica ocular, quizá porque los niños no necesitan medicamentos oculares que tengan que ser usados por largos períodos. (22)

De entre los cambios a nivel sistémico que se estudiaron fueron la frecuencia cardíaca y la temperatura, variables que no se encuentran generalmente reportadas en las series de pacientes reportados en la literatura. Como se puede apreciar en las tablas 3 y 4, en ambas se aprecia un incremento

moderado constante desde el inicio del estudio hasta los 45 minutos, momento en el cual van retornando a la normalidad hacia el final del estudio.

Los efectos sistémicos generalizados incluyen cambios en la conducta e hiperemia cutánea generalizada, la cual es muy discreta ó poco aparente en pacientes con piel morena u obscura (20). En la mayoría de nuestros pacientes esta alteración no se presentó, siendo muy inconstante por lo cual no se tomó en cuenta como variable a estudiar.

Los cambios conductuales clásicamente descritos como hiperactividad, delirio (20), alucinaciones visuales, habla incoherente e inclusive psicosis (11) (21) (23), no se observaron en este estudio, solo teniendo hallazgos de cierta relevancia, aunque aislados, en tres pacientes. El primero de ellos, femenina de 7 años, presentó cefalea frontoparietal moderada al final del estudio; el segundo, masculino de 6 años, presentó mareo leve al final del estudio el cual cedió espontáneamente sin secuelas importantes en un término de 15 minutos y sin ser necesario instaurar ningún tratamiento. Finalmente la madre de una paciente femenina de 10 años reportó que en el transcurso de la tarde del día que se realizó el estudio, presentó un desvanecimiento con duración aproximada de un minuto, el cual cedió espontáneamente y después del cual no hubo ninguna alteración de la conducta. Esto a diferencia de los estudios en que reportan la

presencia de psicosis y en los cuales hablan del uso de ciclopentolato al 2 % (21), mientras que en nuestro estudio se realizo con concentraciones al 1 %.

Sin embargo es importante estar prevenido en casos con niños con antecedentes de daño neurológico ó epilepsia no controlada, en los cuales pueden presentarse ataques convulsivos como en los casos reportados por Kenerdell (5), en los cuales utilizó ciclopentolato en concentraciones de 2%. En el presente estudio esta situación fue prevenida ya que de la muestra observada se excluyeron pacientes con antecedentes epilépticos ó neuropsiquiátricos.

Por otro lado se pudo observar que se presentó somnolencia hasta en un 74.5 % de los sujetos de estudio durante la primera hora, disminuyendo hasta un 58.3 % a los 120 minutos en que se terminó el estudio, lo cual coincide con reportes que indican que es una reacción que se presenta después de la instilación del fármaco, pero que generalmente se autolimita en pocas horas. (11) (21) (23)

Una considerable sensación de ardor se presentó en la mayoría de los pacientes desde el inicio del estudio, lo cual se incrementó durante la primera media hora, siendo esta transitoria y desapareciendo casi por completo al final del estudio, de acuerdo a la mayoría de los autores con respecto a este efecto indeseable (10) (11) (12). Esta variable es muy subjetiva, ya que los pacientes pediátricos no son todo lo

cooperadores y confiables que se desearía para la valoración de estos parámetros, teniendo así que lo referían hasta un 21.5% de los pacientes aún y cuando no se les había administrado el medicamento. (Tabla 6).

El ciclopentolato es de gran valor en la inducción de cicloplejia y midriasis como lo demuestran estudios en los cuales mediante la instilación de dos gotas de ciclopentolato al 0.5 % con un intervalo de 10 minutos entre cada una, se produjo cicloplejia en un 40 % de los pacientes en 15 minutos o menos (14). En nuestro estudio a los 15 minutos de la instilación del medicamento solo 5 pacientes (10 %), no presentaron algun cambio en la visión cercana, siendo el promedio de visión al inicio del estudio de 20/25 y a los 15 minutos de 20/75. El efecto máximo se obtiene a partir de los 60 minuto, siendo el promedio al final de visión de 20/300, con una D.E. de 20/116.5. (Tabla 8 y Gráfica 7).

En cuanto al efecto midriático, se obtiene un excelente efecto con el ciclopentolato ya que las pupilas dilatadas no se contraen aun y cuando son expuestas a luces potentes durante el examen oftalmoscópico ó retinoscópico. El promedio en el aumento del tamaño pupilar es muy parecido al encontrado por Priestley (14), en pacientes con iris oscuros, color que se presentaba en el 100 % nuestros pacientes. En su estudio a los 30 minutos se encuentra un

diámetro pupilar de 6.1 mm y de 7.0 mm a los 60 minutos. En nuestro estudio se aprecia un aumento gradual y sostenido del diámetro pupilar dentro de los primeros 60 minutos en que se registra un promedio de 7.9 mm y se mantiene prácticamente igual hasta el final del estudio en que el promedio del diámetro pupilar es de 8.5 mm. (Tabla 7 y Gráfica 6).

Como es sabido el uso de drogas parasimpaticomiméticas puede aumentar la presión intraocular en pacientes con glaucoma crónico ó con predisposición a dicho padecimiento, pudiendose inclusive desencadenar un ataque agudo de glaucoma (19), condición que no fué observada en ninguno de los pacientes del estudio, sin embargo es un parámetro que es de gran importancia ser tomado en cuenta antes de usar este tipo de fármacos, con tal de pre-enir esta eventualidad.

Aunque el ciclopentolato es un fármaco ampliamente conocido y estudiado, el presente reporte reviste la importancia de haberse realizado en una población infantil mexicana sana, susceptible al uso del medicamento con fines diagnósticos, pudiendose observar que por su rápida acción, la persistencia necesaria del efecto para la realización de un estudio farmacológico adecuado, así como la aparición mínima, poco duradera de efectos tóxicos locales y sistémicos, se puede considerar al fármaco como seguro y eficaz para el uso en la práctica oftalmológica cotidiana,

estando en manos del oftalmólogo el uso adecuado del mismo, así como tratar de catalogar y reportar todos aquellos casos en que algún efecto indeseable se presente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El ciclopentolato es un fármaco anticolinérgico de gran utilidad para el estudio refractométrico y la valoración de algunas condiciones de estrabismo en niños.
2. El inicio de la acción del ciclopentolato al 1 % es rápida, ya que el efecto ciclopléjico y midriático se presenta en los primeros 45 minutos y además no es muy prolongado, lo que le confiere ventaja sobre otros fármacos como la atropina y la homatropina.
3. El efecto sistémico del ciclopentolato al 1 % es mínimo ya que en nuestro estudio se registraron incrementos leves en la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca.
4. La aparición de efectos locales al ciclopentolato al 1 %, como el ardor ocular es frecuente, aunque su severidad es poco importante y desaparece rápidamente.
5. Con el uso del ciclopentolato al 1 % se presenta somnolencia en la mayoría de los pacientes en algún momento del estudio, pero desaparece espontánea y

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Weiner, N. Atropine, Scopolamine and related antimuscarine drugs.- Goodman AG, Goodman LS, Murad F (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7 th ed. New York; McMillan Publishing Co., 1985, 130-44.
2. American Medical Association. Drug Evaluation. 6 th ed Philadelphia: WB Saunders Company, 1986, 343-53.
3. Awan KJ. Systemic toxicity of cyclopentolate hydrochloride in adults following topical ocular instillation. Ann Ophthalmol, 1976, 8 (7):803-6.
4. Mark, HH. Psychotogenic properties of Cyclopentolate. JAMA 1963; 186.
5. Kennerdell JS, Wucher FP.: Cyclopentolate associated with two cases of grand mal seizure Arch Ophthal (NY) 1972. 87. pp 634-5.
6. Isenberg SJ.: Effects of Cyclopentolate eyedrops on gastric secretory function in return infants. Ophthalmology. 1985. 92:698-700.
7. Hermansen MC, Sullivan LB.: Feeding intolerance following ophthalmologic examination. AM J Dis Chil 1985, 139: 367-8.
8. Remington's Pharmaceutical Sciences. 17 th ed., Eaton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1985, pp. 912.
9. Martindale. The Extra Pharmacopœia. 28 th ed., London: The Pharmaceutical Press. 1982, pp 297
10. Duke-Elder, S.: System of Ophthalmology. 8t.

Louis, Mosby, Vol 5, XIX,335-356.

11. Havener, William H.: Ocular Pharmacology. 3rd ed. The C.V. Mosby Company, 1974, pp 214-256.
12. Tasman, Williams; Jaeger, Edward.: Duane's Clinical Ophthalmology. J.B. Lippincott Company. 5:39, pp 10-12.
13. Milder, B. and Riffenburg, RS: Toxic effects of cyclopentolate. Am Journal Ophthal, 36:1724, 1953.
14. Priestley BS and Medine, MM: A new mydriatic and Cycloplegic Drug. Am Journal Ophthalmol. 34:572, 1951.
15. Gettes, BC: Three new cycloplegic drugs. Clinical report. Arch Ophthalmol. 51:467, 1954.
16. Gordon, DM, Ehrenberg, MH: Cyclopentolate Hydrochloride, a new mydriatic and cycloplegic agent. Am J Ophthalmol, 38:831, 1954.
17. Daily and Coe, R: Lack of effect of anesthetic and mydriatic solutions on the curvature of the cornea. Am J Ophthal, 53:49, 1962.
18. Schiameck and Lieberman WJ: The influence of cycloplegic and Neosynephrine on tonographic of miotic control in open angle glaucoma. Am Journal Ophthalmol 51:871, 1961.
19. Gartner S. and Billet: Mydriatic Glaucoma. Am J Ophthalmol, 51:871, 1961.
20. Simcoe, CW: Cyclopentolate (Cyclogil) toxicity. Arch Ophthalmol, 67:406, 1962.
21. Binkhorst, RD; Weinstein, GW; Baratz, RM: Psychotic reaction induced by cyclopentolate (Cyclogil). Am J Ophthalmol 55:1243, 1973.

22. Palmer, Earl: How safe are Ocular Drugs in Pediatrics. Ophthalmology. Aug, 1986, Vol 93, Num 8, 1038.
23. Praeger, DL; Miller, SN: Toxic effects of Cyclopentolate (Cyclogil), Am J Ophthalmol. 58:1060, 1964.