

Palidez peri orbitaria post aplicación de midriaticos en neonatos con hidrocefalia asociado a efectos sistémicos

Periorbital pallor post application of mydriatic in infants with hydrocephalus associated to systemic effects

Jorge Luis Alvarado Socarras^{a,b}, Sandra Consuelo Rodríguez^a

^aFundación Cardiovascular de Colombia. Departamento de Pediatría. Unidad de Neonatología. Floridablanca, Santander, Colombia

^bOLFIS. Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud

Recibido el 14 de octubre de 2015; aceptado el 19 de noviembre de 2016

Resumen

Una adecuada dilatación pupilar es necesaria para evaluar a neonatos con riesgo de desarrollar enfermedades oftalmológicas. Sin embargo, este procedimiento no está libre de efectos adversos locales o sistémicos. La vasoconstricción local posterior a la aplicación de midriáticos es una de estas complicaciones, existiendo además descritos efectos secundarios sistémicos. **Objetivo:** Presentar complicaciones asociadas al uso de midriáticos en 2 recién nacidos sometidos a evaluación oftalmológica. **Caso clínico 1:** Recién nacido de término con diagnóstico prenatal de restricción de crecimiento intrauterino e hidrocefalia. Al 5º día de vida se solicitó evaluación oftalmológica por presencia de opacidades corneales. Al realizar el procedimiento se evidenció palidez periorbitaria, al igual que taquicardia e hipertensión arterial en las siguientes 2 horas post procedimiento. Estos efectos secundarios se resolvieron espontáneamente pocas horas después del procedimiento. **Caso clínico 2:** Neonato de pretérmino de 27 semanas de gestación con antecedentes de síndrome de dificultad respiratoria, ductus arterioso persistente, hemorragia intraventricular grado III e hidrocefalia severa. Se solicitó examen oftalmológico a los 28 días de vida por sospecha de retinopatía del prematuro. A los 10 minutos post administración de midriáticos se observó palidez periorbitaria bilateral sin deterioro de signos vitales, presentando 24 horas después intolerancia a la alimentación y distensión abdominal. Se descartó enterocolitis necrotizante. **Conclusión:** Es necesario establecer protocolos clínicos en relación al uso de midriáticos para reducir efectos deletéreos en neonatos de alto riesgo, como son los prematuros y aquellos con hidrocefalia. Por lo tanto, la monitoría debería realizarse durante la evaluación.

Palabras clave:

Fenilefrina,
hidrocefalia,
prematuro,
midriáticos

Abstract

Adequate pupil dilation is needed to evaluate some neonates at risk of developing illness during this stage. However, this procedure is not free of adverse effects, either local or systemic. One of these complications is the local vasoconstriction of the preterm baby's skin following the application of mydriatic eye drops. **Objective:** To describe secondary local and systemic complications of pharmacological pupil dilation in 2 newborns. **Clinical case 1:** Full term baby with diagnosis of low-birth weight and hydrocephalia. An ophthalmological evaluation was performed at 5 days of age due to the presence of corneal opacities. Peri ocular pallor was observed during the procedure, as well as tachycardia and hypertension 2 hours later, spontaneously recovered. **Case 2:** Preterm newborn, 27 weeks of gestational age. Neonatal respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage and hydrocephalia were diagnosed at birth. At 28 days of life an ophthalmological evaluation was performed. After 10 minutes of mydriatic drops administration to evaluate preterm retinopathy, peri ocular pallor was observed, with spontaneous resolution; however, 24 hours later, the patient showed abdominal distention and feeding intolerance. Necrotizing enterocolitis was discarded, and symptoms were spontaneously recovered. **Conclusion:** The establishment of protocols in relation to the number of drops to apply for dilation is needed to reduce deleterious effects on high risk infants, such as premature babies and those with hydrocephalus. Therefore this monitoring practice should be performed during the evaluation.

Keywords:
Phenylephrine,
hydrocephalus,
preterm,
mydriatic drops

Introducción

La valoración oftalmológica es un procedimiento necesario en neonatos por el riesgo de retinopatía de la prematuridad y evaluación de otras alteraciones oftalmológicas. El examen es obligatorio para todos los neonatos en riesgo, por considerarse hoy la retinopatía de la prematuridad la principal causa de ceguera en países desarrollados y en vías de desarrollo, condición que está asociada principalmente al peso y a la edad gestacional¹. Sin embargo, otras patologías pueden necesitar de valoraciones oftalmológicas, como infecciones perinatales congénitas del grupo TORCH. Para lograr un adecuado examen se requiere de una midriasis óptica, que se logra con la aplicación local de midriáticos como fenilefrina, tropicamida, ciclopentolato, los cuales no están libres de eventos adversos locales y sistémicos². Dentro de éstos, ha sido reportada la vasoconstricción periorbitaria, relacionada con la absorción cutánea de la fenilefrina, secundaria a la inmadurez de la piel propia de la prematuridad³. La fenilefrina no es un medicamento de acción selectiva sobre las estructuras oculares. Si bien lo que se busca es un efecto local como la midriasis, este fármaco puede llevar a otros efectos locales y ser absorbido vía conjuntival, produciendo efectos sistémicos.

El objetivo de esta comunicación es presentar 2 casos de vasoconstricción periorbitaria y probables efectos sistémicos post aplicación de midriáticos, en recién nacidos portadores de hidrocefalia.

Caso clínico N° 1

Neonato producto de madre de 32 años, primigestante, embarazo controlado, con diagnóstico prenatal de hidrocefalia y restricción del crecimiento. No se detectaron otras alteraciones anatómicas. Adaptación neonatal sin complicaciones, con peso de 2.260 g, talla de 42 cm, Ballard de 38 semanas de edad gestacional y perímetro cefálico (PC) 42 cm. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo mostró hidrocefalia supratentorial, con mínimo manto cortical. Se realizaron estudios complementarios para infecciones congénitas TORCH, los cuales fueron negativos. Se solicitó valoración por oftalmología por evidencia de opacidades corneales. Al quinto día de vida se efectuó examen oftalmológico, para lo cual se realizó aplicación de midriáticos, basados en nuestro protocolo, evidenciándose a los 15 minutos post administración del segundo ciclo, palidez y leve edema periorbitario de forma bilateral (figura 1). El protocolo de dilatación pupilar aplicado consistió en proparacaina (una gota en cada ojo), 10 segundos después se aplicó una gota de fenilefrina al 2,5% seguido de una gota de tropicamida, se esperó diez minutos y se repitió el ciclo de fenilefrina y tropicamida. Se revaloró en 10 minutos si había dilatación. Si no se lograba una adecuada midriasis se realizaba un tercer ciclo de la medicación descrita.

El paciente presentó además alteración de los signos vitales, taquicardia de 190 latidos por minuto asociada a hipertensión arterial 121/78/95 mmHg (basal



Figura 1. Palidez periorbitaria bilateral, post aplicación de midriáticos. Además se observa opacidad corneal izquierda.



Figura 2. Gran edema periorbitario marcado, asociado a palidez cutánea periorbitaria.

80/42/53 mm/hg), en las siguientes 2 horas post procedimiento. La palidez se resolvió unas horas después de la aplicación, junto con estabilización de las variables hemodinámicas.

Caso clínico N° 2

Neonato de pretérmino de 27 semanas de gestación, con antecedentes de síndrome de dificultad respiratoria, remitido para cierre de ductus. A su ingreso con peso de 1.300 g, PC 27 cm. Se realizó ecografía cerebral que reportó hemorragia intraventricular grado III. Durante su estancia hospitalaria, se evidenció aumento del PC por lo cual se solicitó TAC de cráneo, la cual demostró hidrocefalia severa, por lo cual se realizó una derivación ventriculoperitoneal. Se solicitó valoración por oftalmología, para evaluar desarrollo de retinopatía de la prematuridad, la cual se realizó a los 28 días de vida. Se evidenció a los 10 minutos post aplicación de midriáticos, en el momento de valoración previa al segundo ciclo, palidez cutánea y edema periorbitario de forma bilateral, sin deterioro de los signos vitales (figura 2). La palidez y el edema se resolvieron en las 2 horas posteriores al procedimiento. Sin embargo, 24 horas después de la valoración presentó intolerancia a la alimentación por vía oral y distensión abdominal, que se interpretaron como sepsis y sospecha de enterocolitis. Se estudió con radiografía de abdomen que mostró distensión de asas sin otras alteraciones, hemograma con leucocitos de 7.560, plaquetas de 256.000 y Hb de 11,5. Hemocultivos negativos al quinto día de vida. Se descartó sepsis y/o enterocolitis.

Discusión

La valoración oftalmológica realizada en neonatos no está libre de reacciones adversas. Estas pueden estar relacionadas con la manipulación realizada durante el examen oftalmológico, o con la medicación usada para generar midriasis^{5,6}. Estos efectos secundarios, pueden presentarse de forma inmediata, como son alteración de signos vitales, cambios en la frecuencia cardíaca, tensión arterial, eventos de apneas, hipoxemia entre otros⁷. Sin embargo, existe riesgo de alteraciones tardías como pueden ser retardo del vaciamiento gástrico, intolerancia de la vía oral e incremento de parámetros ventilatorios⁸.

Se reportan 2 neonatos con antecedentes de hidrocefalia, quienes presentaron vasoconstricción periorbitaria post aplicación de midriáticos, además de efectos sistémicos, posiblemente por la suma de asociación de efectos farmacológicos de las medicaciones utilizadas para provocar midriasis y el procedimiento como tal, de la manipulación durante el examen oftalmológico. La vasoconstricción periorbitaria, ha sido reportada previamente, principalmente en relación a las características de la piel del neonato prematuro, los cuales son la población más susceptible³. Sin embargo, en este informe, uno de los casos reportados es un neonato a término, que en teoría presentan un menor riesgo, por una piel menos inmadura.

La aplicación ocular de fenilefrina al 2,5%, puede llevar a vasoconstricción cutánea principalmente en prematuros secundario a la inmadurez cutánea⁹. Esta condición no se había generado en ninguno de nuestros pacientes a la fecha, usando el protocolo institu-

cional de dilatación. De ahí, que puede haber otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de vasoconstricción periorbitaria. Ambos pacientes presentaban hidrocefalia, como variable diferente a nuestras habituales valoraciones, pero a la fecha no hay datos de que esta se comporte como un factor de riesgo para vasoconstricción cutánea periorbitaria, en neonatos expuestos a midriáticos.

Adicional a los efectos locales oculares, la droga presenta absorción conjuntival lo que lleva a efectos sistémicos, como puede ser alteración de la presión arterial y frecuencia cardíaca¹⁰. Es claro que el grupo de neonatos, especialmente los prematuros por características cutáneas, son la población de mayor riesgo para complicaciones locales y sistémicas, pero creemos que deben existir otros factores asociados en esta población. Lo anterior por los casos de Alpay y cols.³, quienes informan evento similar de vasoconstricción en un neonato a término, el cual no estaba asociado a hidrocefalia, pero tampoco aclaran que factor pudo desencadenarla.

Por otro lado, la absorción sistémica de la medicación, está relacionada con alteraciones tempranas tales como hipertensión arterial o síntomas tardíos como intolerancia de la vía oral, como fueron presentadas en el caso 1 y 2 respectivamente. Los síntomas gastrointestinales, pueden ser interpretados como sepsis o enterocolitis, generando conductas no óptimas en estos pacientes.

Creemos que estos efectos se deben a la acción anticolinérgica y alfa adrenérgica de la medicación. Nuestro protocolo incluye el uso de fenilefrina al 2,5% y tropicamida. La tropicamida tiene muy baja afinidad por receptores muscarínicos sistémicos y nula ocupación de receptores, lo que explica la baja incidencia de efectos sistémicos secundarios a este fármaco¹¹. Por lo anterior, pensamos que los efectos reportados están relacionados con la fenilefrina al 2,5% usada en estos casos. Es de anotar, que otras medicaciones no usadas en nuestro protocolo como el ciclopentolato, está asociado a otras complicaciones, como crisis mioclónicas¹².

Existen igualmente otros factores diferentes a la aplicación de midriáticos que se asocian a efectos secundarios, igualmente relacionados al procedimiento, el cual genera dolor y el reflejo óculo-cardíaco, los cuales pueden condicionar apnea, bradicardia, cambios en la saturación de oxígeno, pulso y presión arterial^{6,13}.

La medicación utilizada para obtener midriasis, requiere una adecuada concentración y dosis. Sin embargo, la dosificación para lograr una óptima midriasis no está basada en evidencias fuertes, pero parece que la cantidad de gotas para lograr una midriasis adecuada, puede estar condicionada por el sexo, color del iris, edad post menstrual y severidad de la retinopatía¹⁴. El protocolo usado en nuestro Centro parece seguro

por reportes previos, pero no escapa a reacciones adversas¹⁵. Pese a su aplicación local, el riesgo de efectos locales secundarios y sistémicos se minimiza, más no se evita del todo. Se estima que más del 90% de una aplicación tópica oftálmica puede ser una dosis potencialmente disponible para actuar de forma sistémica⁴, sin embargo, se plantea que el cierre palpebral propio de la edad, parpadeo mínimo y realizar una compresión del saco lacrimal por 1 a 2 minutos después de la aplicación de las gotas, para así ocluir la vía lagrimal, evita el paso del medicamento por esta vía y el aumento de la absorción sistémica. Cabe aclarar que estas técnicas se aplican rara vez, por la poca frecuencia aparente de absorción sistémica y la no generalización de esta práctica por el riesgo de daño en neonatos prematuros³.

Por lo descrito, la valoración oftalmológica debe mantener un protocolo establecido, que incluya administración secuencial de los midriáticos, adecuada concentración del medicamento, la mínima dosis necesaria para lograr una adecuada midriasis, además de un monitoreo pre, durante y post procedimiento.

Conclusión

El examen oftalmológico, que es un examen seguro y necesario, no está libre de efectos secundarios, los cuales afortunadamente son ocasionales. Estas reacciones adversas están relacionadas con el procedimiento mismo y los fármacos utilizados para generar midriasis. Por otro lado, se debe optimizar el manejo del dolor que se genera durante el mismo y la analgesia debe ser parte del protocolo. Por lo anterior, se debe tener un conocimiento de las eventuales complicaciones y llevar un registro de las mismas. Cada servicio debe ser conocedor de los eventos adversos presentados y buscar las acciones que conlleven a minimizarlos.

Adicionalmente se recomienda que los niños egresados que requieran nuevos controles, estos se realicen bajo las mejores condiciones de seguridad, dada la inestabilidad potencial de estos pacientes, asociado al estrés que supone la exploración y los fármacos utilizados para producir midriasis. Lo ideal es asociar bloqueadores parasimpáticos (tropicamida al 1%), con simpaticomiméticos. Cada institución debe establecer el protocolo a utilizar según estudios que demuestren eficacia y seguridad¹⁶.

Además debe informarse a los padres sobre posibles alteraciones, cuando estas valoraciones se realicen de forma intrahospitalaria o ambulatoria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación hu-

mana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento in-

formado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Bancalari MA, Schade YR, Peña ZR, Pavez PN. Intravitreal bevacizumab as single drug therapy for retinopathy of prematurity in 12 patients. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2014;112:160-3.
- Kwon KT, Kazzi AA. Second place winner. Absorption of topical ophthalmic medications presenting as lethargy and apnea in an infant. *J Emerg Med*. 2002;23(4):371-4.
- Alpay A, Ermis B, Ugurbas SC, Battal F, Sagdik HM. The local vasoconstriction of infant's skin following instillation of mydriatic eye drops. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(11):1161-4.
- Baiza Durán LM, González JR, Tornero Montaña R. Estudio clínico comparativo de la eficiencia de tres concentraciones de fenilefrina tópica oftálmica en población pediátrica. *Rev Mex Oftalmol*. 2005;79(4):211-4.
- Kleberg A, Warren I, Norman E, et al. Lower stress responses after Newborn Individualized. *Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study*. *Pediatrics*. 2008;121:1267-78.
- 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* 2004;24(2):242-5.
- Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. *Adv Neonatal Care* 2011;11(4):291-7.
- Belda S, Pallas CR, De la Cruz J, Tejada P. Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful? *Biology of the Neonate*. 2004; 86:195-200.
- Mancini AJ. Skin. *Pediatrics* 2004;113:1114-9.
- Chew, C, Rahman RA, Shafie SM, Mohamad Z. Comparison of mydriatic regimens used in screening for retinopathy of prematurity in preterm infants with dark irides. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42(3): 166-73.
- Gray C. Systemic toxicity with topical ophthalmic medications in children. *Paed Perinat Drug Ther* 2006;7:23-9.
- Büyükcım A, Celik HT, Korkmaz A, Yurdakök M. Myoclonic seizure due to cyclopentolate eye drop in a preterm infant. *Turk J Pediatr*. 2012;54(4):419-20.
- Young TE. Topical mydriatics: The adverse effects of screening examinations for Retinopathy of Prematurity. *NeoReviews*. 2003; 4:163.
- 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(4):365-9.
- González-Romero M, Juárez Echenique JC, Ordaz Favil JC. Confiabilidad y eficacia de la combinación de tropicamida y fenilefrina para midriasis en recién nacidos prematuros. *Rev Mex Oftalmol*. 2005;79(6):326-31.
- Ferrer Novella C, González Viejo I, Pueyo Royo V, et al. Programa del cribado para retinopatía del prematuro en España. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(5):184-8.