

Xabier Rodríguez-Alonso¹
Sara Gutiérrez-Jorrín¹
Cristina Bonnin-Arias^{1,2}
Sandra Rubio-Corgo³
Carlota Arregui-Olaizola¹
Johnny Quezada-Sánchez¹
María Inés López-Ibor^{3,4}
Celia Sánchez-Ramos^{1,2}

Reflejo pupilar mesópico en pacientes tratados con fluoxetina

¹Departamento de Optometría y Visión, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

²Grupo de Investigación en Neuro-Computación y Neuro-robótica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

³Clínica López Ibor, Madrid, España

⁴Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Patología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Introducción. Actualmente el tratamiento de enfermedades mentales mediante antidepresivos es muy frecuente. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los antidepresivos más prescritos a nivel mundial y han sido asociados con alteraciones en la acomodación o la pupila. El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la fluoxetina sobre el reflejo pupilar y la acomodación en población joven.

Metodología. El grupo de estudio contó con siete pacientes diagnosticados de depresión y tratados con fluoxetina; como grupo control se incluyeron 22 sujetos. Se evaluaron los reflejos pupilares y el estado acomodativo mediante el pupilómetro Power Refractor II. Se midieron 5 fases de 3 segundos cada una. En la fase 2 se produjo un deslumbramiento con una luz blanca.

Resultados. Para el diámetro pupilar se han obtenido valores máximos y mínimos mayores en el grupo de pacientes tratados con fluoxetina que en el control en todas las fases de medida. Para el grupo control se observa una contracción pupilar máxima en la fase de deslumbramiento, sin embargo, en el grupo de estudio se observa en la fase tras el deslumbramiento. En cuanto a la acomodación no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones. En pacientes tratados con fluoxetina existen alteraciones pupilares observándose diámetros pupilares mayores y menor velocidad de contracción pupilar. La falta de resultados concluyentes en cuanto a la acomodación no significa que no existan cambios relacionados con esta, cuya detección requerirá de futuros estudios utilizando diferentes metodologías y con un tamaño muestral mayor.

Palabras clave: Reflejo Pupilar Mesópico, Fluoxetina, Depresión, Sistema Visual, Indicador Predictivo

Correspondencia:
Xabier Rodríguez-Alonso MSc, G00
Facultad de Óptica y Optometría
Universidad Complutense de Madrid
C/ Arcos de Jalón, 118
28037 Madrid España
Tel.: +3461990124
Correo electrónico: xabierro@ucm.es

Actas Esp Psiquiatr 2020;48(2):47-53

Mesopic pupillary reflex in patients treated with fluoxetine

Introduction. currently the treatment of mental illness by antidepressants is very frequent. Selective serotonin reuptake inhibitors are the most prescribed antidepressants worldwide and have been associated with alterations in accommodation or pupil. The objective of this study is to evaluate the effects of fluoxetine on the pupillary reflex and the accommodation in young population.

Methodology. The study group included seven patients diagnosed with depression and treated with fluoxetine; 22 subjects were included as a control group. The pupillary reflexes and the accommodative state were evaluated using the Power Refractor II pupilometer. Five phases of 3 seconds each were measured. In phase 2 there was a glare with a white light.

Results. For the pupil diameter, maximum and minimum values were obtained in the group of patients treated with fluoxetine than in the control in all the measurement phases. For the control group, a maximum pupillary contraction is observed in the glare phase, however, in the study group it is observed in the phase after glare. As for the accommodation, there are no significant differences between the two groups.

Conclusions. In patients treated with fluoxetine there are pupillary alterations like a bigger pupillary diameters and slower pupillary contraction. The lack of conclusive results in terms of accommodation does not mean that there are no changes related to it, whose detection requires future studies with different methodologies and with a larger sample size.

Keywords: Mesopic Pupillary Reflex, Fluoxetine, Depression, Visual System, Predictive Indicator

INTRODUCCIÓN

Actualmente el tratamiento de enfermedades mentales mediante antidepresivos es muy frecuente, afectando a muchos millones de personas. Estas enfermedades mentales afectan a individuos de cualquier rango de edad y de cualquier estatus sociocultural.

Las distintas formas de depresión han sido englobadas en el DSM-5 en un grupo denominado trastornos del estado de ánimo (TEA), que se caracterizan porque la persona presenta un estado de ánimo decaído y un grupo de alteraciones emocionales, cognitivas, conductuales y fisiológicas relacionadas con la condición diagnóstica principal. Incluso se expresa una cierta ausencia de estados afectivos positivos en las personas, que se expresan en la pérdida de interés cognitivo y comportamental en las actividades de la vida cotidiana¹.

La depresión se puede iniciar a cualquier edad, aunque su mayor prevalencia se produce entre los 15 y 45 años, por lo que tiene un gran impacto en la educación, la productividad, el funcionamiento y las relaciones personales².

Para el tratamiento de la depresión existen diferentes tipos de fármacos que se agrupan en cuatro familias: tricíclicos, tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminooxidasa. Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina (Prozac) es uno de los más prescritos actualmente.

Los medicamentos psicotrópicos tienen el potencial de inducir efectos oculares adversos no deseados. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los antidepresivos que más se prescriben a nivel mundial y han sido asociados con alteraciones en la acomodación, midriasis y otros posibles factores pupilares.

La pupila es el orificio dinámico que se encuentra situado en el centro del iris. Tiene diversas funciones: regular la entrada de luz que alcanza la retina en el ojo, aumentar la profundidad de foco, reducir las aberraciones cromáticas y esféricas.

Los cambios en el diámetro pupilar vienen regulados, de forma automática y simétrica, por el balance entre el músculo esfínter de la pupila y músculo dilatador del iris en respuesta al nivel de luz y convergencia, así como emociones o dolor. La contracción pupilar (miosis) está controlada por el músculo esfínter, cuya inervación es parasimpática (vía aferente). La luz que incide en los fotorreceptores retinianos origina la excitación de los axones de las células ganglionares, viajan por la vía visual y hacen sinapsis con el núcleo pretectal mesencefálico. Esta estructura se conecta bilateralmente en los núcleos de Edinger-Westphal, emiten fibras

parasimpáticas y viajan por el III par craneal hasta alcanzar el ganglio ciliar en la órbita. Los nervios ciliares cortos inervan el músculo esfínter originando la contracción pupilar.

El mecanismo contrario (midriasis), está regulado por el músculo dilatador del iris, cuya inervación es simpática (vía eferente). Las fibras que provienen del hipotálamo posterior descienden por el tallo cerebral, alcanzan y sinaptan con las neuronas de la médula espinal. Estas fibras prosiguen, hacen sinapsis en el ganglio cervical superior y sus fibras postganglionares cursan con la carótida interna hasta alcanzar los nervios ciliares largos³.

La contracción y dilatación pupilar puede producirse de forma anómala por la presencia de diversas alteraciones pupilares o por el consumo de determinados fármacos. Al iluminar uno de los dos ojos, si ambas vías funcionan correctamente la miosis detectada en ese ojo se denomina reflejo directo mientras que la miosis del ojo contralateral se denomina reflejo consensual. De igual manera, al retirar la iluminación, la midriasis se deberá al reflejo directo y la del ojo contralateral al consensual⁴.

En cuanto al proceso de acomodación, cuando un observador transfiere la fijación binocular de un objeto situado a una distancia de fijación a otro que se encuentra a una distancia de fijación más próxima, se producen cambios en el estado refractivo del ojo en las posiciones relativas de los ejes visuales para poder mantener una imagen nítida. Es decir, cuando un sujeto fija binocularmente un objeto situado a una cierta distancia, a medida que el objeto se acerca, los ojos tienen que aumentar su poder refractivo cada vez más para poder mantener la imagen de este objeto nítida en la retina. Al mismo tiempo, el ángulo que forman los ejes visuales aumenta para que la imagen del objeto permanezca en ambas fóveas. El proceso mediante el cual se altera el poder refractivo de los ojos para asegurar una imagen retiniana nítida se denomina acomodación. El aumento del ángulo de los ejes visuales se conoce como convergencia. Además, las pupilas se contraen debido a la fijación en visión próxima. La asociación entre la acomodación, convergencia y constricción pupilar durante la fijación en visión próxima se le denomina sincinesia.

El mecanismo básico que induce la acomodación es la imagen retiniana borrosa lo que hace que el cristalino modifique su forma aumentando su espesor central y curvatura a medida que el objeto se acerca al individuo⁵. Cuando la borrosidad se detecta, la información se envía a través del fascículo óptico al área 19 de Brodmann y de ahí al núcleo de Edinger-Westphal. Después la información pasa por el III par craneal al cuerpo ciliar donde se produce la respuesta⁶.

El estudio del reflejo pupilar en condiciones mesópicas no sólo es importante en la práctica clínica para evaluar el estado del sistema visual del paciente y poder prevenir los

posibles efectos secundarios de su tratamiento; sino que puede aportar una ayuda clínica en las consultas de psiquiatría para poder controlar y ajustar la dosis en base a una medida objetiva (indicador predictivo).

Por tanto, el objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la fluoxetina sobre el reflejo pupilar en condiciones mesópicas y la acomodación en población joven.

METODOLOGÍA

La muestra se formó con pacientes de la Clínica López Ibor diagnosticados de trastornos del estado de ánimo siguiendo los criterios del DSM-5.

En el grupo de estudio se contó con siete pacientes (5 mujeres y 2 hombres) entre 18 y 37 con una media de 26 ± 4 años diagnosticados de depresión y tratados únicamente con una dosis media de 20 mg de fluoxetina al día sin presencia de medicación concomitante. En el grupo control se incluyeron 22 sujetos (4 hombres y 18 mujeres) entre 22 y 28 años.

Los criterios de inclusión fueron: edades comprendidas entre 18 y 40 años y, en el caso del grupo de estudio, estar en tratamiento con fluoxetina durante al menos seis meses.

Los criterios de exclusión fueron: patologías y/o cirugías oculares, patologías sistémicas, mujeres embarazadas y, en el caso del grupo de estudio, estar tratados con otros fármacos diferentes a la fluoxetina.

Las pruebas se realizaron en la Clínica López-Ibor de Madrid tras contar con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos. Todas las pruebas fueron realizadas siguiendo la Declaración de Helsinki y previa firma de un consentimiento informado por parte de cada uno de los participantes.

Material

El instrumento utilizado para evaluar los reflejos pupilares fue el pupilómetro dinámico binocular Power Refractor II (Plusoptix, Alemania). Este instrumento es válido para diámetros pupilares entre 4-8 mm con una precisión de 0,1 mm y con un error $\pm 0,3$ mm, determina también la distancia interpupilar con una precisión de 1 mm y proporciona datos sobre la refracción monocular que permite evaluar el estado acomodativo. Valora ametropías esféricas en un rango comprendido entre +5,00 D y -7,00 D en pasos de 0,25, con un error de $\pm 0,25$ D. Además, realiza una medida cada 0,04 segundos, lo que supone una toma de 25 imágenes por segundo⁷.

Este instrumento consta de tres componentes: una cámara infrarroja que permite la grabación dinámica de la pupila; un adaptador de señal que transforma las señales binarias enviadas por la cámara en imagen digital y el software Plusoptix, el cual se encuentra incorporado en el propio pupilómetro y permite el registro y extracción de los datos obtenidos por la cámara infrarroja. El software Plusoptix registra y procesa los cambios en el diámetro pupilar a lo largo del tiempo, compilando los valores requeridos en archivos CSV.

La imagen digital, junto con todos los registros numéricos asociados a las variables relacionadas con la refracción y el diámetro pupilar, se presentan en la pantalla del ordenador portátil conectado al adaptador. La frecuencia medida del aparato Power Refractor II es de 25 Hz⁷.

La principal ventaja de este pupilómetro frente a métodos más tradicionales es que permite la medida de los reflejos pupilares en condiciones mesópicas. De esta manera se logra evaluar la respuesta de la contracción pupilar frente a un estímulo luminoso partiendo de su estado de máxima dilatación.

Método

La pupilometría se ejecutó con el sujeto sentado a un metro de distancia del pupilómetro, tras haberse adaptado a la oscuridad, en condiciones mesópicas (< 10 cd/m²). Una vez se situó cómodamente y fijando de forma binocular el estímulo de la cámara infrarroja se comenzó a medir los cambios en el reflejo pupilar y la refracción; durante los 3 primeros segundos sin deslumbramiento (Fase 1), seguidamente con deslumbramiento durante otros 3 segundos (Fase 2) y finalmente el resto de la prueba también sin deslumbramiento (Fase 3, 4 y 5). El deslumbramiento se hizo desde la posición del pupilómetro con una linterna de luz blanca, proporcionando una iluminación de 0,3 cd/m². La realización de toda la prueba fue de 15 segundos para cada individuo.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos obtenidos en el estudio se utilizó el programa estadístico SAS 9.4. En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva de las variables numéricas, obteniendo la muestra útil, media, desviación estándar, valor mínimo, mediana y valor máximo. En cuanto a la normalidad de las variables numéricas, en los grupos a comparar, se evaluó con el test de Shapiro-Wilks. Para las variables que presentaron importantes desviaciones de la normalidad se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon y para el resto se aplicó el test de la t-Student.

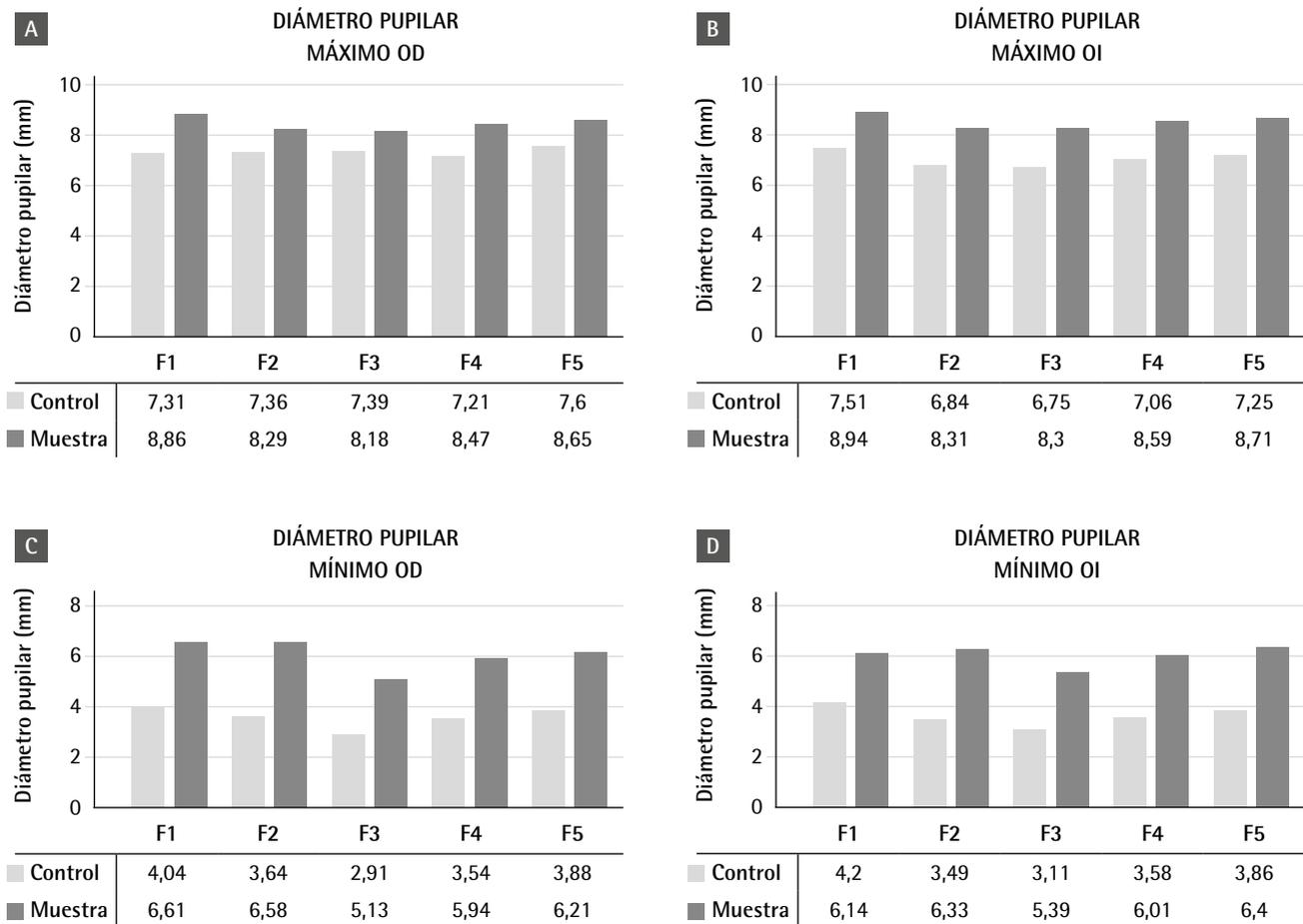


Figura 1

Diámetros pupilares máximos y mínimos para cada una de las cinco fases de medida. (a) y (b): Diámetros pupilares máximos del grupo control y de la muestra para el ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente. (c) y (d): Diámetros pupilares mínimos del grupo control y de la muestra para el ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente

RESULTADOS

Reflejo pupilar

En la Figura 1 se muestran los valores máximos y mínimos del diámetro pupilar para las cinco fases medias. En el caso del diámetro pupilar máximo, se puede observar que para ambos ojos y en todas las fases de medida, los valores obtenidos para el grupo tratado con fluoxetina son entorno a 1 mm superiores a los obtenidos para el grupo control. En cuanto a los diámetros mínimos, estas diferencias mostraron nuevamente valores superiores para el grupo tratado, en este caso superiores a los 2 mm.

Los valores medios del diámetro pupilar se observan en la Figura 2. Se han obtenido diferencias estadísticamente

significativas ($p < 0,01$) entre el grupo tratado con fluoxetina y el grupo control para todas las fases de medida. En la segunda fase (segundos entre 3" y 6"), momento en el que se produce el deslumbramiento, el grupo control muestra una contracción pupilar máxima. Sin embargo, la miosis máxima para el grupo de estudio se da en la tercera medida (F3).

Acomodación

En la Figura 3 aparecen reflejados los resultados en Dioptrías de la acomodación puesta en juego por los participantes durante la toma de medidas realizadas a una distancia de 1 metro del pupilómetro. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores acomodativos entre el grupo control y la muestra de estudio.

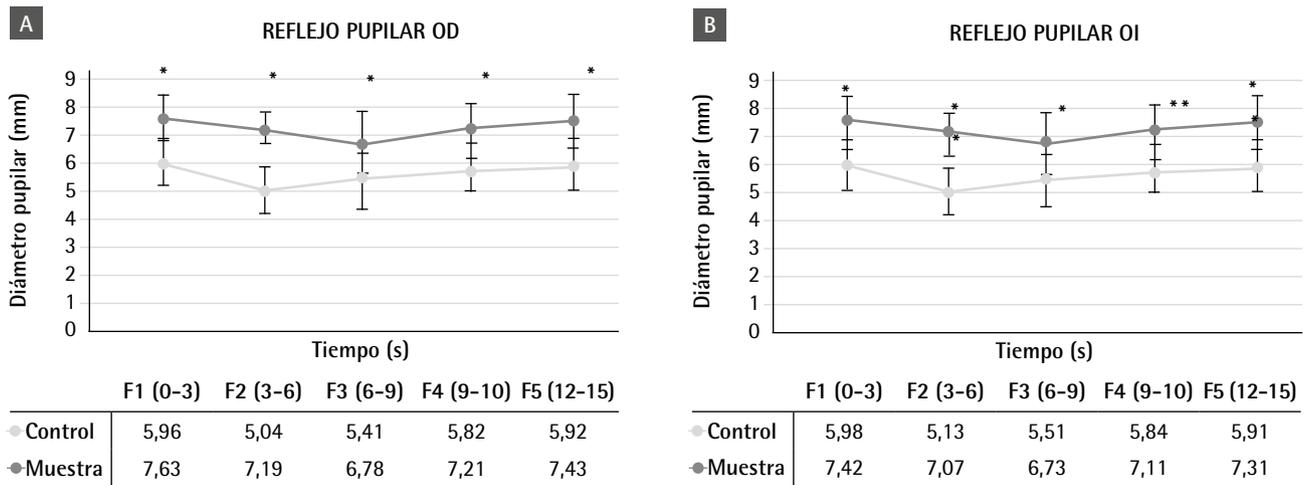


Figura 2 Valores medios del diámetro pupilar en cada fase de medida (F1, F2, F3, F4 y F5) y su desviación estándar. Valores para el ojo derecho (gráfica a). Valores para el ojo izquierdo (gráfica b)

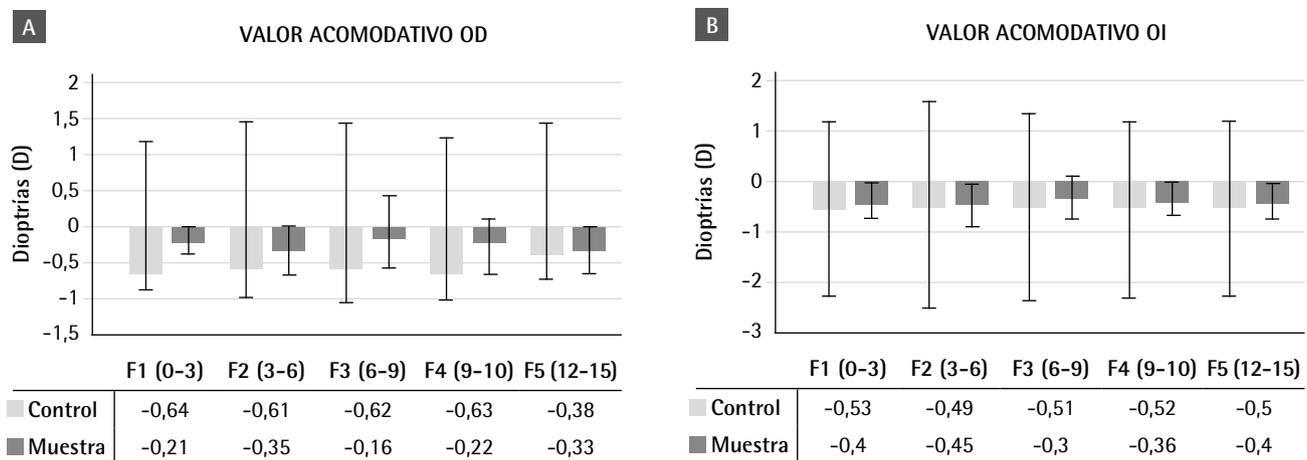


Figura 3 Evolución del valor de la refracción media en las cinco fases (F1, F2, F3, F4, F5) de la pupilometría para el ojo derecho (gráfica a) y ojo izquierdo (gráfica b)

CONCLUSIONES

En el presente estudio se exponen los resultados obtenidos referentes al reflejo pupilar y la acomodación en pacientes jóvenes medicados con fluoxetina y sujetos sanos. En la literatura se han encontrado algunos estudios que relacionan los cambios que producen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el diámetro pupilar. En el estudio clásico realizado por Ramaekers et al. se concluyó un efecto midriático con un aumento del 50% del rango total de los diámetros pupilares, las medidas se realizaron en pacientes tratados con paroxetina (ISRS)⁸. Schmitt et al. en 2002 también encontraron un aumento significativo en el

diámetro pupilar de sujetos tratados con sertralina y citalopram (ISRS)⁹. En un estudio más reciente el diámetro pupilar fue significativamente mayor en pacientes tratados con ISRS que en el grupo control¹⁰. En este estudio se ha encontrado un aumento en el diámetro pupilar basal, coincidente con los estudios mencionados anteriormente. Este resultado puede ser debido al efecto anticolinérgico y adrenérgico de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que, aunque es relativamente débil, puede influenciar en el iris o músculo ciliar¹¹.

Las anomalías de la función pupilar se han reportado en una amplia gama de trastornos, incluyendo el alcoholismo,

alteraciones de la salud mental tales como trastornos afectivos estacionales, esquizofrenia y ansiedad, entre otros. La latencia de respuesta pupilar describe el retraso en la contracción de la pupila después del inicio de un estímulo de luz. Este periodo se debe a un retraso en la contracción del músculo liso del iris y, en menor medida, a la dinámica temporal de las vías de salida e inervación de la retina¹².

Diversos estudios recientes han encontrado una disminución en la respuesta pupilar en las personas depresivas¹³⁻¹⁵. Mestanikova et al. encontraron una disminución del reflejo pupilar a la luz en un ojo en adolescentes con depresión mayor. Estos fueron examinados antes de la farmacoterapia. En este estudio, los pacientes tratados con 20 mg de fluoxetina al día, han mostrado una disminución significativa ($p < 0,01$) en el tiempo de reacción pupilar a la luz, con una contracción máxima en la Fase 3, al finalizar la estimulación luminosa¹⁶. Por otro lado, en el estudio realizado por Mestanikova, los diámetros pupilares iniciales eran similares para el grupo control y el grupo con depresión mayor, mientras que en el caso de este estudio existen diferencias significativas en el diámetro basal que se podrían deber a la presencia de tratamiento con fluoxetina, ausente en dicho estudio.

Existen otras investigaciones que también prueban la relación entre depresión y reflejo pupilar mediante el uso de estímulos luminosos con diferentes intensidades y longitudes de onda (rojo y azul)^{17,18}. A diferencia de este estudio, en su caso las diferencias encontradas entre los sujetos depresivos y los controles se centran en una reducción de la constricción pupilar y no de un retardo en el reflejo o una diferencia en el diámetro basal. Esto podría deberse al hecho de que en el presente estudio todos los sujetos están tratados con un mismo fármaco, mientras que en estos estudios los tratamientos son variables entre sujetos, lo que podría alterar la respuesta pupilar.

La contracción pupilar es un mecanismo necesario para una correcta respuesta acomodativa. En este estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de acomodación para el grupo control y el grupo de estudio. Estos resultados no concuerdan con la hipótesis de una posible afección del sistema acomodativo dado el efecto anticolinérgico y adrenérgico de los antidepressivos que puede afectar al músculo ciliar^{11,19}. Aunque estos resultados se basan en una medida objetiva de la acomodación, existen otros parámetros evaluados subjetivamente referentes a esta, como son la flexibilidad acomodativa o la amplitud de acomodación, que deberían ser medidos antes de descartar una posible alteración causada por este tipo de fármacos.

La limitación más importante de este estudio es el reducido tamaño muestral, debido a que la elevada restricción de los criterios de inclusión limita los posibles candidatos

a participar en el estudio, planteándose esta investigación como un estudio preliminar. Por otro lado, la confidencialidad de los datos de los pacientes no nos permite conocer más allá del diagnóstico de depresión de los participantes a nivel psiquiátrico y de sintomatología.

En conclusión, se ha encontrado que, en pacientes jóvenes tratados con fluoxetina, el diámetro pupilar basal de ambos ojos es superior. El reflejo pupilar a la luz en condiciones mesópicas, para ambos ojos, presenta diferencias significativas retardándose en la Fase 3 la miosis máxima. Este hecho indica una menor velocidad de contracción pupilar frente a un estímulo luminoso. En cuanto a la acomodación, las medidas realizadas no son suficientes para determinar que exista alguna alteración derivada del uso de fluoxetina.

Estos resultados permiten pensar en el diseño de un instrumento que, mediante la valoración del reflejo pupilar mesópico, facilite la práctica clínica controlando la idoneidad de la dosis prescrita a cada paciente, así como sus efectos secundarios visuales sobre el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-5. Editorial Medica Panamericana; 2014.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014.
3. Muñoz-Negrete FJ. Neuro-Ophthalmology Review Manual. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2004;79(8):415-6.
4. Martín R, Vecilla G. Manual de optometría. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
5. Von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility. Theory and management of strabismus. 1990.
6. Borràs García MR, Gispets Parcerisas J, Ondategui Parra JC. Visión binocular. Diagnóstico y tratamiento: Universitat Politècnica de Catalunya. Iniciativa Digital Politècnica; 2004.
7. Rincón L-LL, Roda CS-R, Cespedosa AM. Pupílometría dinámica mesópica: valores patrón y su variación con el efecto del alcohol. Universidad Complutense de Madrid; 2015.
8. Ramaekers JG, Muntjewerff N, O'Hanlon J. A comparative study of acute and subchronic effects of dothiepin, fluoxetine and placebo on psychomotor and actual driving performance. Br J Clin Pharmacol. 1995;39(4):397-404.
9. Schmitt JA, Riedel WJ, Vuurman EF, Kruizinga M, Ramaekers JG. Modulation of the critical flicker fusion effects of serotonin reuptake inhibitors by concomitant pupillary changes. Psychopharmacology. 2002;160(4):381-6.
10. Gündüz GU, Parmak Yener N, Kılıncel O, Gündüz C. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on intraocular pressure and anterior segment parameters in open angle eyes. Cutan Ocul Toxicol. 2018;37(1):36-40.
11. Chen VC-H, Ng M-H, Chiu W-C, McIntyre RS, Lee Y, Lin T-Y, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on glaucoma: A nationwide population-based study. PloS One. 2017;12(3):e0173005.

12. Hall CA, Chilcott RP. Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics. *Diagnostics*. 2018;8(1):19.
13. Wang J, Fan Y, Zhao X, Chen N. Pupillometry in Chinese female patients with depression: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(2):2236-43.
14. Oguro H, Suyama N, Karino K, Yamaguchi S. Pupillary response to auditory stimuli in depressive state. *J Neurol Res*. 2016;6(1):8-11.
15. Jones NP, Siegle GJ, Mandell D. Motivational and emotional influences on cognitive control in depression: A pupillometry study. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. 2015; 15(2):263-75.
16. Mestanikova A, Ondrejka I, Mestanik M, Cesnekova D, Visnovcova Z, Bujnakova I, et al. Pupillary light reflex is altered in adolescent depression. *Physiol Res*. 2017;66(Suppl 2):S277-s84.
17. Lorenzo SA, Kardon R, Ledolter J, Poolman P, Schumacher AM, Potash JB, et al. Pupillary response abnormalities in depressive disorders. *Psychiatry Res*. 2016;246:492-9.
18. Berman G, Muttuvelu D, Berman D, Larsen J, Licht R, Ledolter J, et al. Decreased retinal sensitivity in depressive disorder: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(3):231-40.
19. Richa S, Yazbek J-C. Ocular adverse effects of common psychotropic agents. *CNS drugs*. 2010;24(6):501-26.