

11234

45

29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE LA ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO

" USO TOPICO DE ASPIRINA EN EL OJO HUMANO "

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO OFTALMOLOGO

PRESENTA

DR. CARLOS EDUARDO MARTINEZ FRANCO

MEXICO , D. F .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

USO TOPICO DE ASPIRINA EN EL OJO HUMANO : PRIMERA PARTE.

DR. CARLOS MARTINEZ FRANCO. , DR. HUGO QUIROZ MERCADO.

RESUMEN: Las Prostaglandinas son las responsables de los principales procesos inflamatorios , y conociendo la existencia de fármacos que bloquean su síntesis, se realiza el presente estudio que utilizando aspirina tópica en el ojo se intentará comprobar su potente efecto. En esta primera parte se inicia aplicando aspirina tópica en ojos de conejo a tres diferentes concentraciones 0.5%, 1 y 2 % para así encontrar efectos tóxicos, colaterales y sus características físico-químicas, dosis y vehículos. No encontrando efectos tóxicos significativos a concentraciones de 0.5 y 1%, en un vehículo y pH aceptables. Por lo tanto podrá continuarse con nuestro protocolo en ojos humanos para posteriormente comprobar varias hipótesis en fenómenos mediados por las Prostaglandinas.

INTRODUCCION : Partiendo de la base que la mayor parte de los procesos inflamatorios sistémicos y oculares son producidos por la presencia de prostaglandinas y conociendo sus vías bioquímicas y mecanismos de acción, se han encontrado varios medicamentos con los que contamos actualmente, que administrados por varias vías inhiben o bloquean la síntesis de prostaglandinas , tal es el caso de los esteroides, bloqueando la enzima lipoxigenasa y los antiinflamatorios no esteroideos que bloquean la ciclooxigenasa. Todos conocemos por teoría y práctica que los esteroides nos son útiles para procesos antiinflamatorios , pero existen sin número de complicaciones que nos impiden su uso así como el hecho de no tener función en algunos fenómenos oculares mediados por Pgs. como la riosis transoperatoria.

Nuestro presente estudio será el de encontrar un medicamento oftálmico de uso tópico con poder antiinflamatorio de tipo no esteroideo. El medicamento que se usará será la aspirina , ácido acetil salicílico, siendo actualmente el medicamento más usado en todo el mundo.

Estudios previos han demostrado, como lo es el caso del Dr. Perkins desde 1965, pasando por decenas de trabajos publicados hasta los del Dr . Gimbel en 1988, todos estudiando el potente efecto antiinflamatorio de los medicamentos no esteroideos, como lo son la indometacina, y el Flurbiprofén, pero muy pocos son los que hablan de la aspirina , el mejor de todos es el publicado por el Dr. Prasad en Arch. de Ophth. en el año de 1985, en el que compara el efecto antiinflamatorio de la aspirina ,indometacina y flurbiprofen, administrado tópicamente en conejos a dosis del 0.5 % en solución salina encontrando efectos antiinflamatorios muy importantes al bloquear la ciclooxigenasa en diferentes tejidos oculares, como iris, cuerpo ciliar, coroides y humor acuoso, siendo la aspirina la más potente comparada con los otros dos medicamentos.

OBJETIVOS : Por lo tanto nuestro estudio será el de encontrar un medicamento de uso oftálmico, por vía tópica, con efecto potente antiinflamatorio no esteroideo, de fácil adquisición y aplicación, que sea económico, de pocos efectos colaterales, pocos o ningún efecto tóxico, con gran espectro de indicaciones en padecimientos en donde esta bien sabido y comprobado la intervención de las Pgs.

Por lo tanto nuestro protocolo estará orientado en un futuro en continuar en demostrar su efecto o actividad antiinflamatoria en entidades tales como :

- Quirúrgicos.
- Traumáticas.
- Inmunológicas.
- Infecciosas.
- Idiopáticas.

Así como el de buscar efectos sobre la proliferación fobrovascular y factor angiogénico en la retinopatía diabética y en la vascularización corneal.

También el de mantener la midriasis transoperatoria durante la cirugía de EECC con implante de LIO., y muchos otros objetivos , usos e indicaciones con la aspirina tópica.

En esta primera parte del protocolo tenemos la finalidad de encontrar una dosis , con dilución adecuada, en un vehículo tópico, con una posología , así como el de encontrar sus efectos tóxicos, colaterales, características químicas, inicialmente administradas en conejos y posteriormente en humanos.

MATERIAL Y METODOS : Inicialmente se busco la dilución adecuada de la aspirina , y en base a los estudios previos del Dr. Prasad se enfoco a obtener diluciones a concentraciones del 0.5, 1 y 2%.

Las diluciones fueron realizadas de la siguiente manera:

ASPIRINA	SOL. SAL. FISIOLÓGICA	%
1000 g.	1000 ml.	100%
10 g.	10 ml.	100%
1 g.	10 ml.	10%
500 mg.	10 ml.	10%

SOLUCION SALINA CON ASPIRINA AL 10% (SSA)

El vehículo que se utilizó , conociendo su buena tolerancia y experiencia previa fué el alcohol polivinílico (APV).

Obteniendo una dilución de alcohol polivinílico con aspirina en tres diferentes dosificaciones, al 0.5, 1 y 2 %.

ml. SSA	0.5	1	2
ml. APV	9.5	9	9
ml. APV c/A	10ml al 0.5%	1%	2%

Se utilizaron 15 conejos hembras de las mismas características y de pesos y edades semejantes, se les agrupo en tres diferentes grupos , grupo I se les aplico la solución al 0.5%, grupo II al 1 %, y grupo III al 2 %. Las dosis aplicadas fueron de dos gotas en el ojo izquierdo cada cuatro horas durante una semana, mientras que el ojo derecho se conservo como el control. Al octavo día se revisaron con microscopio y lámpara de hendidura todas las estructuras del segmento anterior simple y a tinción a fluoresceína.

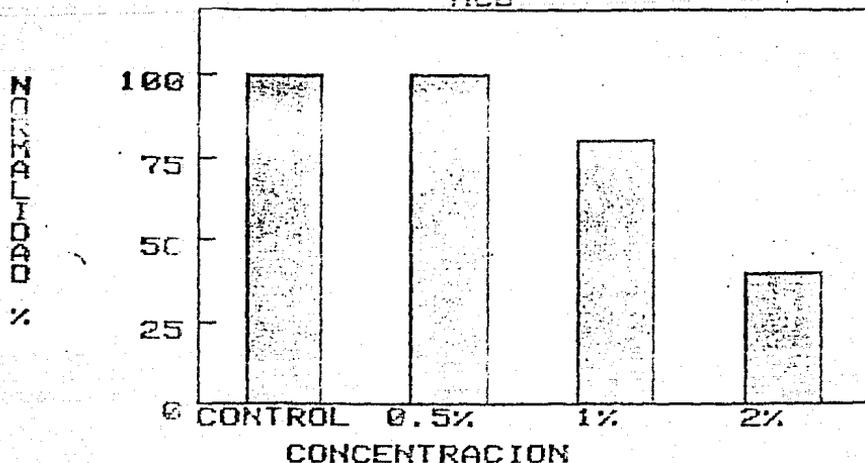
RESULTADOS : Al término de una semana de administración de alcohol polivinílico con aspirina a concentraciones de 0.5, 1 y 2 %, se revisaron al octavo día tomando los siguientes parámetros:

- 1.- Hiperemia Conjuntival Bulbar----- HCB
- 2.- Hiperemia Conjuntival Tarsal ----- HCT
- 3.- Reacción Ciliar ----- RC
- 4.- Tinción Corneal ----- TC
- 5.- Reacción en Cámara Anterior ----- RCA

	Gpo I		Gpo II		Gpo III	
	0.5%		1%		2%	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1.-	N1	N1	N1	N1	N1	N1
2.-	N1	N1	N1	HCB	N1	HCB
3.-	N1	N1	N1	N1	N1	HCB+TC
4.-	N1	N1	N1	N1	N1	HCB
5.-	N1	N1	N1	N1	N1	N1

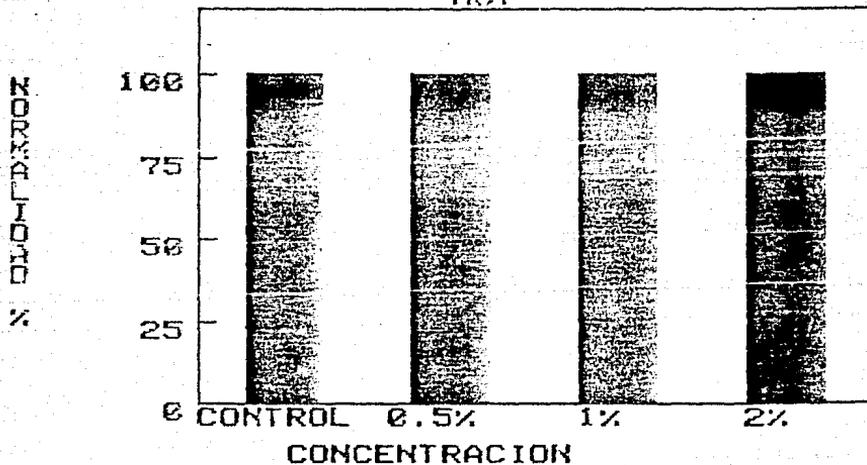
Según los datos anteriores, aunque la muestra es pequeña podemos observar que los conejos a los cuales se les administró aspirina al 0.5% y al 1% ninguno presentó daño a excepción de un ojo al 1% que presentó Hiperemia conjuntival Bulbar y el resto siendo completamente igual que su ojo control, es decir solamente fue del 20%. Mientras los conejos que se les aplicó al 2% sí presentaron irritación de tal manera que el 40% fue normal igual que

HCB

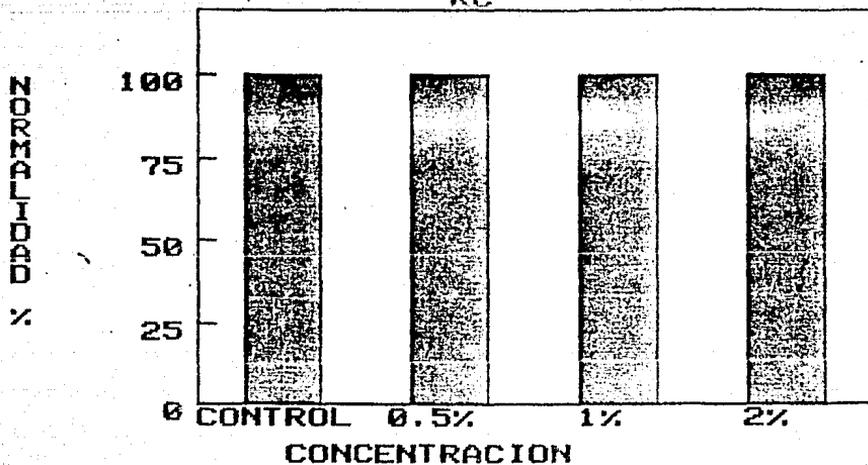


HIPEREMIA CONJUNTIVAL TARSAL

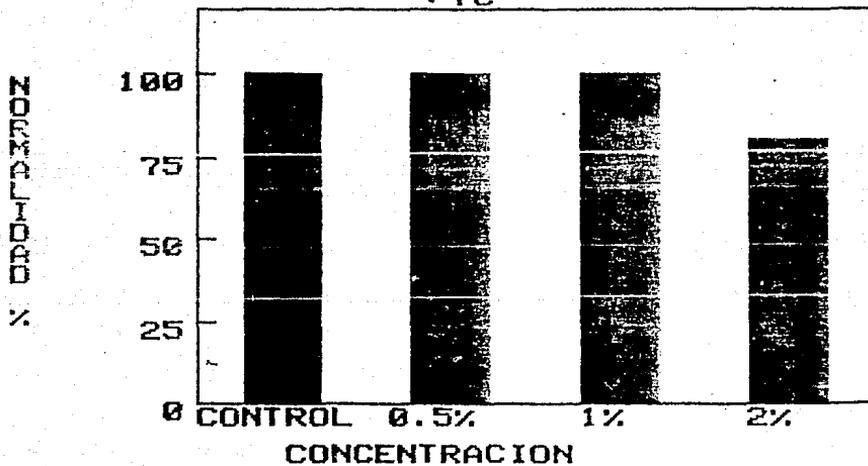
HCT



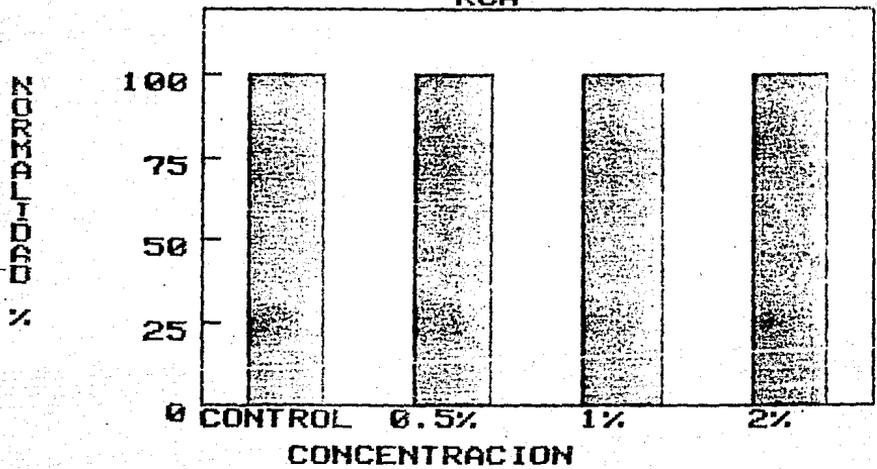
REACCION CILIAR RC



TINCION CILIAR TC



REACCION EN CAMARA ANTERIOR
RCA



su control y el 40% con hiperemia conjuntival bulbar, y el 20% con Hiperemia conjuntival Bulbar y Tinción a Fluoresceina con puntilleo corneal difuso.

Grupo	I	100%	Normales.
Grupo	II	80%	Normales.
		20%	HCB .
Grupo	III	20%	Normales.
		60%	HCB.
		20%	HCB + TC.

DISCUSION : Como dijimos anteriormente la muestra es pequeña (15 conejos) , pero los datos encontrados son suficientes para afirmar que entre mayor porcentaje o concentración de aspirina , mayores son los datos de irritación, los cuales pueden ser debidos a dos razones principalmente , según nuestra explicación . La primera es debida al pH encontrado en las concentraciones de 2% las cuales fueron mucho más ácidas que las otras dos concentraciones es decir 4.5 pH de la dilución al 2% a diferencia del 4.3 que presento al 1% y con 4.5 pH la dilución al 0.5% y por sí solo el alcohol polivinílico fué de 5.5%.

Otra razón por la cual nos explicamos la irritación y el puntilleo corneal es que las soluciones obtenidas con aspirina siempre permanecen con un sedimento que no alcanza a disolverse debido a que está saturada la solución , y este sedimento hace las veces de cuerpo extraño y mecánicamente puede producir daño corneal.

CONCLUSIONES : La primera parte de este protocolo fué exitoso, ya que el uso tóxico de aspirina con vehículo de alcohol polivinílico al 0.5% y al 1% fueron seguros ; no encontrando daño importante por lo cual se podrá pasar a la siguiente etapa del protocolo que será el mismo pero ahora buscando los mismos efectos en el ojo humano.

El único inconveniente será la posible molestia sintomatica , en el momento inmediato de la aplicación del medicamento ya que se observó que al aplicarlo en los conejos presentaban molestias al parecer de ardor y de dolor sobre todo con la concentración al 2% , pero esto no lo contemplamos durante los resultados ya que son muy subjetivos. Esto mismo se podrá valorar y cuantificar un poco mas objetivo cuando lo apliquemos al ojo humano.

**USO TOPICO DE ESPIRINA EN EL OJO HUMANO
SEGUNDA PARTE**

" TOXICIDAD : MODELO HUMANO "

ESTUDIO DE TOXICIDAD DE ASPIRINA EN OJOS SANOS CON TRES CONCENTRACIONES

DR. CARLOS MARTINEZ FRANCO. DR. HUGO QUIROZ.

RESUMEN :

La aspirina es uno de los agentes antiinflamatorios No esteroideos más potentes que se conocen. Apoyandonos en estudios previos que confirman su efecto a nivel ocular por vía tópica , nos hemos propuesto el comprobar su amplia gama terapeutica en el campo Oftalmológico . Este estudio, tiene como objetivo el elaborar un producto con características adecuadas a la vía tópica de administración, y determinar si existen efectos tóxicos y/o colaterales utilizando 30 ojos control y 30 ojos problema de humanos sanos. Encontrando que nuestro producto Acetilsalicilato de lisina en alcohol polivinílico al 1% no presento toxicidad alguna y sólo como efecto colateral ardor debido a su pH ácido. Por lo tanto continua el campo libre en la investigación de la aspirina tópica en el ojo humano.

PALABRAS CLAVES :

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AAINE), Vía ocular tópica, Aspirina , Acetilsalicilato de Lisina.

INTRODUCCION :

Partiendo de la base que la mayor parte de los procesos inflamatorios tanto sistemicos como oculares, se encuentran mediados por la presencia de Prostaglandinas y conociendo su ciclo bioquímico , enzimático que intervienen en su síntesis así como los diferentes medicamentos que bloquean su producción como es el caso de los Agentes antiinflamatorios NO esteroideos (AAINE), entre ellos la Aspirina

Indometacina, Flurbiprofen y recientemente el Ketoralac los cuales actúan inhibiendo a la ciclooxigenasa y por lo tanto la síntesis de prostaglandinas. No hemos propuesto usar uno de ellos y estamos hablando de la ASPIRINA, que como todos sabemos es el medicamento más usado mundialmente, el cual después de cumplir un siglo desde su descubrimiento (1890), continúa con la misma presentación y dosis, se ha calculado que si se unieran todas las tabletas de aspirina que se han producido desde su descubrimiento alcanzarían a dar la vuelta a la tierra hasta en dos ocasiones.

A nivel ocular que es lo que ahora nos interesa lo comprueba el Dr. Prasad Kulkarni de la Universidad de Columbia en N.Y. EUA. en su publicación de 1985 en Arch. Ophthal. En el que compara el uso tóxico de tres AINE, como Aspirina, Indometacina y Flurbiprofen en ojos de conejo y posteriormente después de sacrificarlos cuantificaba la producción de Prostaglandinas (PGE2) en diferentes tejidos oculares, encontrando resultados favorables en los tres medicamentos, siendo la aspirina a dosis del 5% la más potente.

De todo lo anterior nació el interés de crear un medicamento de uso oftálmico, administrado por vía tópica, con efecto antiinflamatorio potente de tipo no esteroideo, de fácil adquisición, fácil aplicación, que sea económico, de pocos efectos colaterales, pocos o ningún efecto tóxico y con una gran gama de indicaciones y usos en padecimientos en donde está bien comprobado la intervención

de las Prostaglandinas , los cuales serán motivo de estudio en subsecuentes protocolos de investigación.

OBJETIVOS :

Este estudio de investigación tiene dos objetivos principales. El primero es el de buscar los posibles efectos tóxicos y/o efectos colaterales en ojos de pacientes humanos sanos usando aspirina tóptica modificada a tres diferentes concentraciones . El segundo Objetivo es el de elaborar un producto con solución de aspirina que no tenga el problema del estudio anterior , pues era una solución en la que persistían residuos de la tableta de aspirina que al molerse siempre persistía su excipiente quedando suspendida en el alcohol polivinílico y hacia la función de cuerpo extraño y producía erosión en la cornea (epitelio).

MATERIAL Y METODO :

Para esta segunda parte de nuestro estudio , buscamos un producto que tuviera Acido Acetil Salicilico y que se pudiera diluir en forma completa y que no quedaran residuos , y encontramos un producto que esta a la venta en forma comercial para uso intravenoso como analgesico y antipiretico y por cada gramo de este medicamento 0.9 gr corresponden a Acetilsalicilato de lisina , equivalente

a 500 mg. de ácido acetil salicílico y 0.1 g. de glicina la cual tiene una función de amortiguador .

Con este medicamento se realizaron diluciones hasta obtener concentraciones de 0.5% , 1% y 2%,. en un vehículo muy bien conocido por todos y que es muy bien tolerado , además basándonos en que es el vehículo de muchos de los medicamentos que utilizamos oftalmológicamente , y nos estamos refiriendo al alcohol polivinílico, en frascos de 15 ml. formando así un medicamento llamado ASL/APV.

Se eligieron pacientes de la consulta externa con los siguientes criterios de elección : cualquier paciente

- Cualquier sexo.
- Cualquier Edad.
- Sin patología ocular ni sistémica.
- Pudiendo o no tener error refractivo.
- No estar bajo ningún régimen terapéutico ni local ni sistémico.
- Sin antecedentes de Patología Ocular .

Todos los pacientes fueron revisados el primer día del estudio bajo la rutina habitual de la Consulta Externa de primera Vez: Interrogatorio, Agudeza Visual, Fondo de Ojo y Biomicroscopia Bajo Lámpara de Hendidura sin y con Fluoresceína. Después de lo anterior si llenaban los criterios anteriores se ingresaban al protocolo de investigación

Fueron 45 pacientes que se ingresaron ; 17 masculinos y 28 femeninos , con edades de 4 a 69 años y como media 28.4 años.

Fueron divididos en tres grupos dependiendo de su momento de ingreso :

Grpo I	0.5%	5 masc.	10 Fem.
Grpo II	1 %	8 masc.	7 Fem.
Grpo III	2 %	3 masc.	12 Fem.

A cada paciente se le dió el medicamento en un frasco de 15 ml a la concentración que correspondia el grupo al que pertenecia. Se les indico a todos la misma dosis de dos gotas tres veces al día con intervalo de seis horas entre cada aplicación y solamente en el ojo derecho pues el ojo izquierdo siempre permanecio como control. Teniendo que seguir su aplicación diaria y sin suspender durante una semana.

Despues de una semana de administrarse el medicamento ASL/APV fueron revisados los pacientes bajo Lámpara de Hendidura sin y con fluoresceina , en busqueda de alguno o algunos de los siguientes parametros para evaluar nuestros resultados.

- 1.-Hiperemia conjuntival Bulbar. H.C.B.
- 2.- Hiperemia Conjuntival Tarsal . H.C.T.
- 3.- Reacción Ciliar. R.C.
- 4.- Tinción Corneal. T.C.

5.- Reacción en Cámara Anterior

R.C.A.

A diferencia del estudio de la primera parte aquí se agregó un sexto parámetro de evaluación y es: el sintomático, referido por el paciente en función del ardor durante la aplicación de las gotas, y representada de la siguiente forma :

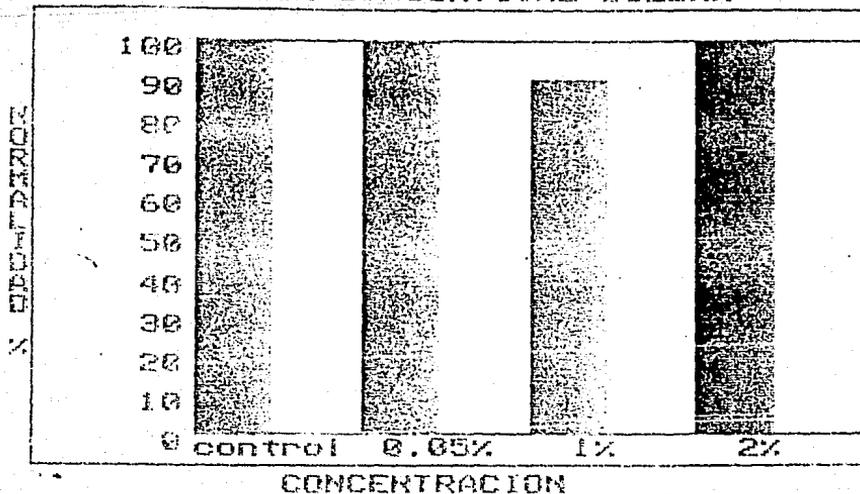
NADA	0
LEVE	X
MODERADA	XX
SEVERO	XXX

RESULTADOS :

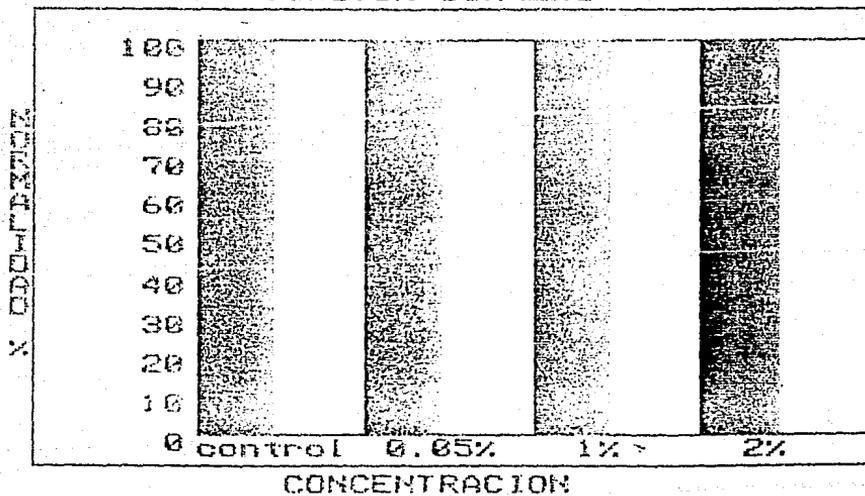
Al finalizar el estudio de los tres grupos y al haberse aplicado el medicamento durante una semana, fueron acudiendo los pacientes de tal forma que iniciando 15 de cada grupo, solamente acudieron a revisión 13 de gpo I, 12 del gpo II y 10 del gpo III.

Del Gpo I tres de los pacientes no se lo aplicaron pues uno de ellos perdió el fco. del medicamento y dos los suspendieron durante los primeros cuatro días del estudio. Del gpo II uno lo suspendió al tercer día por molestias, y entonces decidimos eliminar un paciente al azar, quedando entonces los tres grupos con diez pacientes cada uno. De tal manera que quedaron 30 ojos derecho problema y 30 ojos control izquierdos. Obteniendo los siguientes resultados :

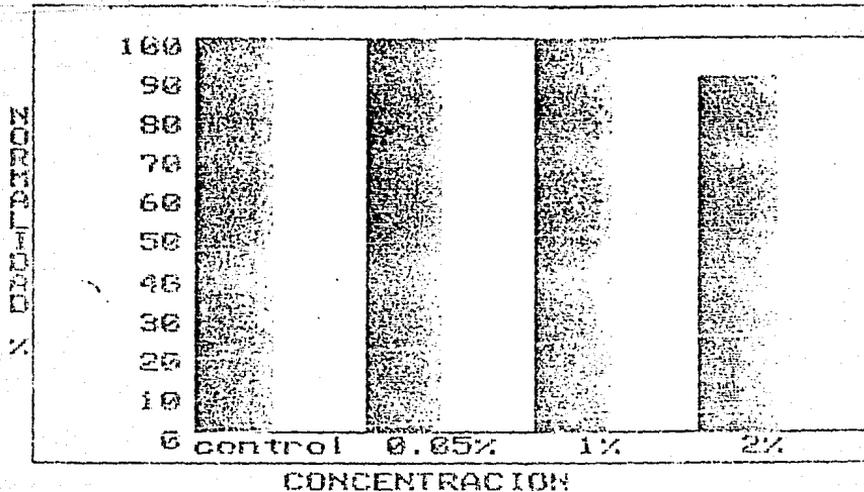
HIFEREMIA CONJUNTIVAL DULBAR



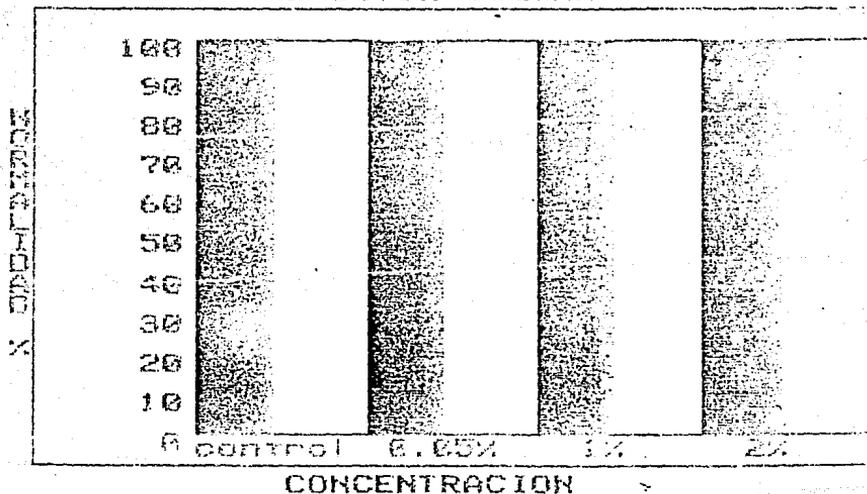
TINCION CORNEAL



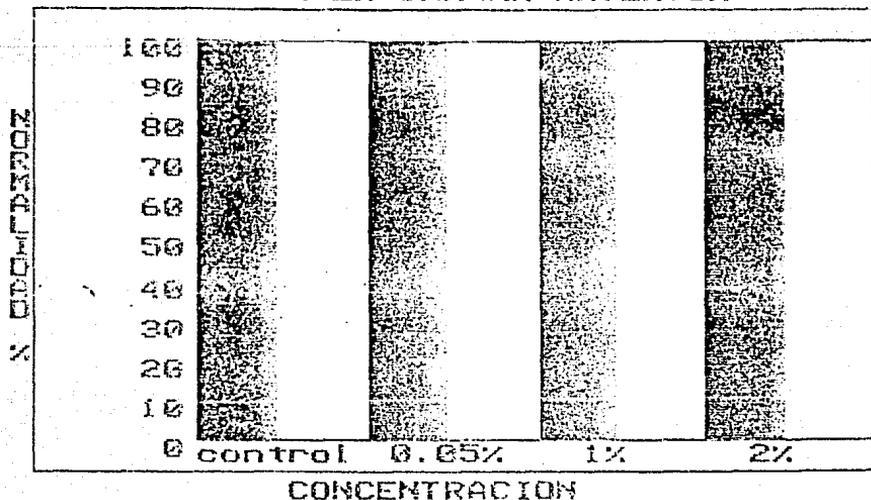
HIPEREMIA CONJUNTIVAL TARSAL



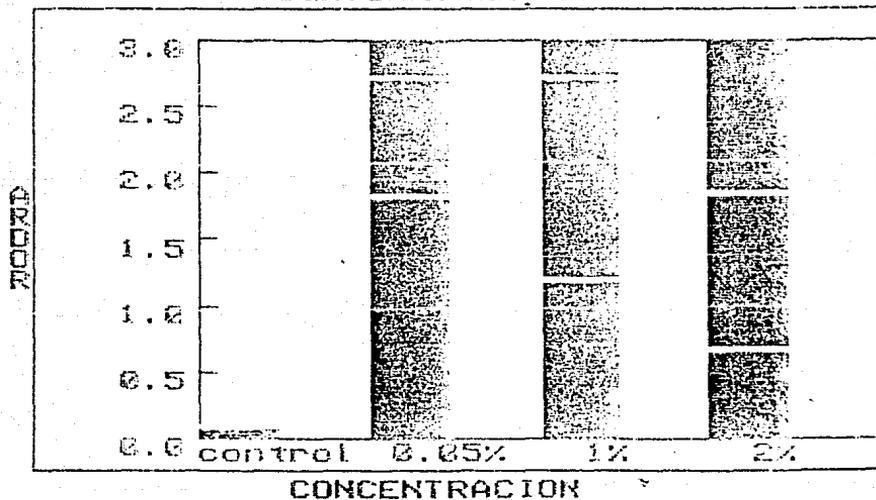
REACCION CILAR



REACCION EN CAMARA ANTERIOR



SINTOMATOLOGIA



Con respecto a los resultados Obtenidos al producir un nuevo medicamento , obtuvimos una solución y un producto con dilución perfecta de Acetilsalicilato de Lisina en unvehiculo de alcohol polivinilico sin ningún resto o sedimento que estuviera en suspensión , pues como inicialmente lo mencionamos es un producto fabricado inicialmente para administración I.V. , con características de un líquido claro, de aspecto transparente, sin variar la densidad y viscosidad original del alcohol polivinílico.

Se midió el pH inmediatamente después de su elaboración siendo:

Grupo I	0.5 %	-----	5 pH.
Grupo II	1 %	-----	4.6 pH.
Grupo III	2 %	-----	4.2 pH.

ANALISIS Y DISCUSION :

Como podemos observar en nuestros resultados el comportamiento del medicamento a nivel tópico fué totalmente inocuo en lo que respecta a la toxicidad , pues de los 5 parametros objetivos , ninguno de ellos fue significativamente de importancia pues solo un paciente del GPO II y un paciente del GPO I presentaron una leve a mederada hiperemia conjuntival tarsal y bulbar. No existiendo la tinción corneal como fue el caso de nuestro estudio anterior en que usamos otro tipo de medicamento.

Lo que sí es de importancia y completamente significativo es el aspecto sintomatológico, pues la presencia de ardor siempre se

presento , siendo muy leve en el grupo I , moderada en el grupo II y severo en el grupo III, todo esto fué debido a un muy bajo pH, es decir acidéz. Algo que no estuvo en nuestros resultados es el hecho de que casi el 70% de nuestros pacientes afirmaron que conforme pasaban los días el ardor al administrarse las gotas se intensificaba, por lo cual despertó curiosidad, volviendo analizar el medicamento de ASL/APV una semana después de elaborado, encontrando sorprendentemente que el pH disminuía en una forma importante que comparada a los datos iniciales :

Gpo I ---- 0.5% ---- 4 pH.

Gpo II ---- 1% ---- 3.5 pH.

Gpo III --- 2% ---- 3 pH.

En base a lo anterior decidimos consultar con un químico ,y al exponerle el problema el piensa que el producto elaborado por nosotros es muy inestable pues continua su reacción química en la que por hidrólisis continua liberando hidrogeniones y a su vez disminuyendo el PH, Acidificandose.

Por lo mismo buscando las posibles soluciones al problema encontramos , que nuestro producto podrá ser utilizado no más alla de tres días después de su elaboración , como será el caso de nuestro siguiente estudio, que será el aplicarlo dos horas antes de la cirugía extracapsular de catarata con implante de LIO como mantenedor de la midriasis y el de limitar el proceso inflamatorio.

Otra de las posibles soluciones a nuestro problema de acidez del producto es el de utilizar un amortiguador o Buffer como sería el caso de la Glicina , y con esto mantener nuestro producto más estable durante más tiempo y así lo podremos utilizar en estudios que requieran de mayor duración.

CONCLUSIONES :

Al finalizar nuestro estudio y despues de analizar nuestros resultados , podemos concluir que los objetivos propuestos se llevaron acabo , es decir que nuestro medicamento no causo ningún efecto toxico que no impida o limite su uso en subsecuentes protocolos y que si tiene efectos colaterales como lo es el ardor al aplicarse, sobre todo conforme aumenta el tiempo desde su elaboración hasta su aplicación.

Las posibles soluciones a nuestros problemas serán el de no usar el producto más alla de tres días de su elaboración y usar el producto a concentraciones de 0,5 % y al 1 %.

Hasta el momento continuamos siendo los únicos en usar aspirina topica en ojos humanos y ya teniendo un respaldo y bases firmes tanto en modelo experimental en animales y en humanos ahora podremos iniciar diferentes estudios y así comprobar su gran efecto terapeutico que tiene la aspirina en el ojo humano.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Yannuzzi, L.A : Incidence of aphakic cystoid macular edema with topical Indometacin. *Ophthalmol*, 1981; 88: 947-954.
- 2.- Neufeld, A.H. Aspirin prevents the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. *Nature*, 1972; 238: 158-159.
- 3.- Miller, J.D. : Release of prostaglandins E2, like activity into the aqueous humor after paracentesis in its prevention by aspirin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1973; 12: 939-942.
- 4.- Prasad S. : Comparative in vivo inhibitory effects of nonsteroidal antiinflammatory agents on prostaglandins syntesis in ocular rabbit tissues. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 103-106.
- 5.- Green, K. : Penetration of topical indometacin into aphakic rabbit eyes. *Arch. ophthalmol.* 1983; ,101 ; 284-288.
- 6.- Keats, R.H. : The effectas of the indometacin ophthalmic solution to mantain during lens surgery. *Brit. J. Ophthalmol.* 1987 16:1116-1121.
- 7.- Exra, D.GB. : Neovasculogenesis . Triggering factors and possible mecanism. *Survey Ophthalmol.* Nov-Dic. 1979; 24: 167-176.

8.- Podos. S.M. : Prostaglandins , Nonsteroidal antiinflammatory agents and eye disease, Trans, Am Ophthalmol. 1977;74; 637-660.

9.-Bhattacharles, P. : Inhibition of prostaglandins synthetase systems in ocular tissue by indometacin. Br. J. Ophthalmol. 1974; 40;227 461.

10.- Ben Ezra, D. : Neovascuogenic , ability of prostaglandins grown factors and synthetic chemottractants, Am. J . Ophthalmol. 1978; 86 :455-461.

11.- Robin. JH.B. : The histopathology of corneal Neovasculariza- tion inhibitor effects. Arch. Ophthalmology, 1985;103 284-287.

12.- Anderson, J.A. : Disposition of topical Flurbiprofen in normal and aphakic rabbit eye. Arch. Ophthalmol. 1982; 100. 642-645.

13.- Hanna, C. Sharp, D. : Ocular absorption of indomethacin by the rabbit . Arch, Ophthalmol. 1972; 88: 196-198.