

11234
32
ES

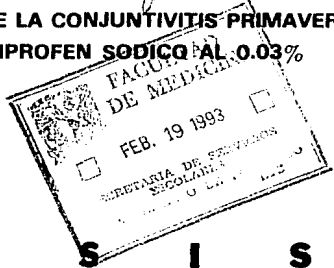


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

[Handwritten signature]

TRATAMIENTO DE LA CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL
CON FLURBIPROFEN SODICO AL 0.03%



T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO OFTALMOLOGO
P R E S E N T A :
DR. OCTAVIO DE MORAES BENITEZ



H.O.N.S.L. MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	39
OBJETIVOS.....	40
PACIENTES Y METODOS.....	41
RESULTADOS.....	45
GRAFICAS Y TABLAS.....	51
CONCLUSIONES.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	61

INTRODUCCION.

CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL.

La conjuntivitis primaveral es una inflamación crónica, severa, bilateral, no infecciosa y de origen alérgico, que se caracteriza por remisiones intermitentes que frecuentemente son estacionales (1); es decir, que ocurren en relación con las estaciones del año (Siendo en Primavera y Verano la mayor incidencia) aunque puede manifestarse a través de todo el año. Esta entidad se caracteriza por una hipertrofia papilar llamada en adoquín, que generalmente aparece en la conjuntiva tarsal superior; y por una discreta hipertrofia papilar confluyente en la conjuntiva limbar. Ocasionalmente se puede encontrar unos pequeños puntos blancos en el área limbar llamados puntos de Horner-Trantas. El síntoma principal es el prurito; otras manifestaciones acompañantes son el lagrimeo, fotofobia y el ardor o sensación de cuerpo extraño. Debido a su cronicidad y sus características, esta enfermedad puede ser incapacitante y previene a sus víctimas de vivir una vida normal (2).

INCIDENCIA.

La distribución de la conjuntivitis primaveral es

mundial y consta del 0.1 al 0.5% de los pacientes con problemas oculares (2). Se le considera una enfermedad de niños y adultos jóvenes y raramente aparece antes de los 3 años de edad y después de los 25 años de edad. La mayoría de los pacientes son menores de los 14 años de edad y la edad promedio de inicio de la enfermedad es a los 5 años de edad (3); con una predominancia en el sexo masculino de 2:1 en relación al sexo femenino. Se han notado diferencias geográficas en la prevalencia de la conjuntivitis primaveral y se cree que también pueden contribuir factores genéticos y ambientales (1). Aunque a esta entidad se le ha considerado como una enfermedad atópica desencadenada en pacientes susceptibles por alérgenos comunes en el aire o por el uso de lentes de contacto; evidencias recientes sugieren que más de un solo mecanismo inmune pueden estar involucrados en el origen de esta patología (1).

Con cierta frecuencia se encuentran historias familiares positivas a alérgias atópicas en estos pacientes, y en un buen número de casos, éstas atopias son encontradas en los mismos pacientes en asociación con su conjuntivitis (2).

La duración de la enfermedad es en promedio de 4 a 10 años y generalmente tiende a la remisión total en la edad adulta (autolimitada), aunque ocasionalmente se continúa en la 3a., 4a. e incluso 5a. década de la vida; en estas edades tiende a ser más severa (2).

MANIFESTACIONES PATOLOGICAS.

Existen dos formas principales de la enfermedad: la palpebral y la limbar, las cuales difieren principalmente en su localización.

En su forma palpebral, el epitelio puede crecer en algunas partes y atrofiarse en otras. Cambios importantes y severos ocurren en la sustancia propia. En los estadios iniciales, el tejido se infiltra con linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y basófilos; conforme la enfermedad progresa, se acumulan más células y hay síntesis de colágena, resultando en grandes nódulos de tejido proveniente de la placa tarsal. Asociado a estos cambios, existe también, una considerable formación de nuevos vasos sanguíneos. El aumento en la cantidad de colágeno inicia temprano y se va incrementando paulatinamente.

En la forma limbar de la enfermedad, los mismos cambios ocurren: proliferación de tejido fibroso, aumento del colágeno, infiltración estromal con células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y basófilos (4).

El uso de nuevas técnicas de tinción, así como el uso del microscopio electrónico, han permitido observaciones adicionales. Un hallazgo constante en la enfermedad, son los basófilos que aparecen tanto en el epitelio como en la sustancia propia. Aunque los mastocitos son un componente normal de la sustancia propia, en el epitelio conjuntival normal están ausentes. En la conjuntivitis primaveral, los mastocitos

son rutinariamente vistos en el epitelio. Se piensa que un número máximo de células inflamatorias se encuentran frecuentemente presentes en la conjuntiva normal; es por eso, que para poder acomodar más células como se requiere en el proceso inflamatorio de la conjuntivitis primaveral, el tejido crece incrementando la cantidad de colágena y vasos sanguíneos.

Diversos estudios sugieren que en la patogénesis de esta enfermedad pueden estar involucrados mecanismos inmunes mediados tanto por inmunoglobulinas IgE como por IgG; que la síntesis local de anticuerpos ocurre en la superficie de tejidos oculares; y que aquellas personas con exámenes cutáneos negativos contra los alérgenos del aire pero con conjuntivitis primaveral, pueden tener una enfermedad relacionada con anticuerpos IgG y otros mecanismos, en lugar de con anticuerpos IgE (5).

Raspados conjuntivales de la áreas afectadas han mostrado muchos eosinófilos y gránulos eosinofílicos. Más de 2 eosinófilos por 25 del campo del objetivo, es patognomónico de conjuntivitis primaveral; ninguna otra patología de la superficie ocular acumula eosinófilos a ese nivel. En términos generales, podemos decir que la conjuntivitis primaveral se caracteriza por la siguiente triada: Mastocitos en el epitelio y basófilos y eosinófilos en el tejido. Esta patología muestra una predilección importante por la conjuntiva palpebral superior y con cierta frecuencia afecta a la córnea.

PATOGENESIS.

Aunque las características clínicas y la patología de la conjuntivitis primaveral están ampliamente descritas, la patogénesis específica es desconocida.

La alergia de algún tipo, es la causa más frecuentemente propuesta para esta enfermedad. Sin embargo, la evidencia unicamente es por acumulación de observaciones. La evidencia clínica en favor de alergia es considerable, incluyendo la tendencia a atacar a los jóvenes, la incidencia estacional de los ataques y el tipo de secreción con presencia de eosinófilos. La teoría alérgica es respaldada además por la historia familiar de enfermedades atópicas y la positividad de las pruebas cutáneas a un sinnúmero de antígenos del aire, de la tierra y de los pólenes. Las similitudes entre la conjuntivitis primaveral y la fiebre de heno (una conocida enfermedad atópica), también sugieren una etiología alérgica. Las dos condiciones ocurren estacionalmente y son más comunes en los jóvenes; ambas producen prurito alrededor de los ojos, no dejan cicatriz y son mejoradas sintómicamente por la aplicación tópica de esteroides y cromoglicato de sodio.

De alguna manera, la conjuntivitis primaveral recuerda a otra entidad alérgica: el eczema atópico. Aproximadamente el 70% de los familiares de pacientes con conjuntivitis primaveral o eczema atópico, tienen fiebre del heno o asma (2). La infiltración celular y el daño del tejido subepitelial caracterizan a las dos

entidades, así como la eosinofilia local más elevada incluso que en la misma fiebre de heno.

Las evidencias muestran que varios mecanismos inmunológicos operan simultáneamente en la conjuntivitis primaveral. Sin duda, los mecanismos anafilácticos tienen un papel, debido a su incidencia en Primavera y la presencia de anticuerpos reaginicos en estos pacientes. Sin embargo, la coincidencia de los basófilos en los tejidos, mastocitos aumentados en número, daño de endotelio capilar generalizado y un enorme incremento en la masa del tejido, y agregado a esto, un aumento en el número total de linfocitos y células plasmáticas en todo el tejido del párpado; nos habla que existen otros mecanismos más allá de la anafilaxia.

Una hipótesis razonable podría ser que los basófilos cutáneos de los mecanismos de hipersensibilidad, están presentes y que éstos resultan en una atracción de basófilos de la conjuntiva tarsal superior, un aumento en el número de mastocitos en el tejido y un aumento en la cantidad de colágena. En adición, hipersensibilidad inmediata y anticuerpos del tipo IgE están presentes y se adhieren por ellos mismos a un aumentado número de células que contienen aminas vasoactivas (mastocitos y basófilos) en la conjuntiva tarsal superior. Antígenos del aire como los polenes, se disuelven en la película lagrimal, pasan dentro de la conjuntiva, se combinan con anticuerpos IgE adheridos a mastocitos y basófilos y resulta en una enorme

liberación de mediadores tóxicos que causan prurito, inflamación y daño corneal y también nos conlleva a un acúmulo de más células en un sitio ya inflamado.

Se ha reportado un síndrome que se desarrolla en los usuarios de lentes de contacto y que se asemeja a la conjuntivitis primaveral; su apariencia morfológica de papilas gigantes puede ser indistinguible. Histológicamente, el cuadro es similar excepto de que en este síndrome existen menos eosinófilos. Los pacientes que sufren de éste síndrome, padecen mucho menos prurito y exceso de moco que los pacientes con conjuntivitis primaveral, pero puede ser suficiente como para provocar intolerancia a los lentes de contacto. Se piensa que pueden ser antígenos adheridos a la superficie de los lentes los que induzcan a este síndrome. Por esto, esta entidad, pudiera ser un modelo humano de la conjuntivitis primaveral.

Otras teorías sobre la causa de esta patología, como la del imbalance endócrino (debido a que más hombres que mujeres padecen esta enfermedad) o la infecciosa (que un microorganismo sea la causa); se han perdido debido a falta de evidencias.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Como se mencionó anteriormente, la conjuntivitis primaveral es una enfermedad bilateral aunque puede existir mayor afectación en alguno de los ojos (asimetría). Las dos formas de presentación: la

palpebral y la limbar, generalmente ocurren juntas, es decir, en presentación mixta aunque alguna puede predominar, desconociéndose el porqué existen variaciones en el grado de afectación de un área determinada.

El cuadro clínico de la conjuntivitis primaveral es muy florido y consta de signos y síntomas característicos que en general se presentan casi constantemente.

El prurito, es el síntoma más frecuente (se puede decir que si no hay prurito no es conjuntivitis primaveral); esto debido no solamente al aumento de tejido, sino a la liberación de mediadores dentro de éste. Un signo de presentación puede ser una pequeña ptosis (2-3 mm.) que generalmente suele ser asimétrica. La secreción es característica: se trata de bandas gruesas de material amarillo sucio que se retira de por detrás de los párpados varias veces al día; al despertar por las mañanas, existe acumulación de este material en los cantos internos. Los párpados generalmente no amanecen pegados a menos que exista una infección bacteriana agregada. El lagrimeo es un problema importante; se trata de lágrimas claras que se acumulan en los cantos e incluso corren por las mejillas.

La palabra irritación de los ojos es una forma que los pacientes usan para describir la sensación inconfortable, caliente y con hiperemia de sus ojos y que algunas veces llegan a describir como ardor y/o

sensación de cuerpo extraño.

La fotofobia en su estricto significado indica dolor a la luz y puede indicarnos que la córnea está dañada; pero en muchos casos se usa el término de fotofobia para describirnos la intolerancia tan intensa a la luz que padecen los pacientes con esta patología.

La forma palpebral ataca esencialmente a la conjuntiva tarsal superior. Los cambios en el párpado inferior son ligeros si es que están presentes. La conjuntiva del párpado superior puede presentar una hipertrofia papilar leve o moderada, pero aún en estas etapas iniciales muchos eosinófilos están presentes. Sin embargo, por lo general, se desarrollan papilas gigantes que pueden ser escasas y aisladas o abundantes y confluentes; generalmente el área más afectada, es el borde superior del tarso. Las papilas pueden ser rojas o pálidas y conforme se van desarrollando van adquiriendo su clásica configuración: aplanadas (presumiblemente por la presión de la córnea) hasta adoptar la forma en mosaico o adoquín. Sobre este adoquín se puede extender una secreción lechosa que al querer retirarla con un cotonete teniendo el párpado evertido, presenta características sui generis que generalmente no se presenta en otras patologías conjuntivales. El exudado amarillo grisáceo muy adherente también puede encontrarse en los fondos de saco inferior. Histológicamente, este exudado contiene moco, células epiteliales muertas, polimorfonucleares, mononucleares y

una gran cantidad de eosinófilos y gránulos eosinofílicos.

La forma limbar se caracteriza por un engrosamiento amplio y opacificación gelatinosa del limbo superior; los cambios sobrepasan la córnea como un arco semioptico de no más de 3 mm. de grosor (en la mayoría de los casos). Ocasionalmente, el limbo en su totalidad puede presentar cambios pero generalmente son más marcados en la parte superior. Uno o varios nódulos pueden aparecer en el limbo engrosado; estos pueden confluir y el cuadro se hace difícil de diferenciar con uno de foliculos limbares; la diferencia puede existir en que los foliculos en la conjuntivitis primaveral tienen pequeños vasos centrales (papilas), mientras que en los foliculos limbares, estos tienen vasos en los lados de la elevación y no en el centro.

Los llamados puntos de Trantas, que se dice son patognomónicos de la enfermedad, son unos puntos blanquecinos "como de gis" que crecen sobre las masas (hipertrofia) del limbo y que solo en una tercera parte de los pacientes pueden ser observados. Estos puntos son concentraciones de eosinófilos, que pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad y que desaparecen por ellas mismas.

Los hallazgos corneales son comunes y por lo general son la causa de las manifestaciones más molestas. La forma más común es una queratitis puncada superficial. Otra forma es la queratitis epitelial

primaveral de Togby, en la cual, pequeños parches o zonas grises de epitelio necrozado son visibles en el sincitio superficial de una o dos terceras partes de la córnea superior; el epitelio afectado tiñe con fluoresceína. En casos severos, la córnea puede aparecer como si hubiese sido polvoreada con harina.

La úlcera corneal primaveral o úlcera en escudo, es afortunadamente una manifestación menos frecuente; se caracteriza por ser oval transversalmente y hallarse en la parte superior de la córnea; es muy estrecha y generalmente no se vasculariza. Se observa en estas úlceras un borde blanco grisáceo mal definido de células epiteliales muertas en conjunto con detritus necróticos en su centro. El estroma superficial adyacente, está infiltrado; la úlcera es indolora, no tiende a crecer y puede permanecer por espacio de varias semanas a pesar del tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.

La conjuntivitis primaveral es una entidad autolimitada y que por lo general muy raramente sobrepasa la edad adulta.

En base a esto, y debido a que no existe un tratamiento etiológico, se considera que el tratamiento de los síntomas debería de ser buscando beneficio a corto tiempo pero sin provocar daño a largo plazo.

La administración tópica de esteroides, es sin duda, el tratamiento más efectivo para mejorar la

sintomatología de esta enfermedad más que ninguna otra terapéutica hasta ahora usada, pero sus ya ampliamente conocidas complicaciones (glaucoma, formación de catarata ,empeoramiento de úlceras corneales, etc.); pueden ser muy marcados en estos pacientes, sobre todo, por los periodos tan frecuentes y prolongados con que se requieren para el control de la sintomatología tan intensa en esta entidad. Una vez que los pacientes experimentan el mejoramiento de su cuadro con el uso de esteroides, desean continuar con ellos a pesar de las restricciones médicas, por lo que es de vital importancia para el Oftalmólogo que lleve un estricto control de estos pacientes. Es importante tratar de convencer a los pacientes para que aprendan a tolerar molestias moderadas y leves para así poder usar otras formas menos peligrosas de terapéutica tópica para control y mantenimiento del cuadro (ejem. cromoglicato de sodio, lodoxamida, antihistaminicos, etc.).

El uso de antihistaminicos tópicos e incluso sistémicos, dan un alivio temporal y/o parcial en el control de la histamina que solo es uno de los muchos mediadores involucrados en el complejo proceso de las reacciones alérgicas.

Los estabilizadores de los mastocitos, como lo son el cromoglicato de sodio al 2% y 4%, así como el más recientemente propuesto, la lodoxamida al 0.1% en solución oftálmica, pueden ser medicamentos invaluableles en la profilaxis y tratamiento de la conjuntivitis

primaveral debido a que evitan la degranulación de los mastocitos y hasta la fecha no han sido asociados a reacciones adversas de importancia. Así, se considera que una vez que la sintomatología aguda ha sido mejorada con esteroides, la droga de elección para el tratamiento a largo plazo de esta enfermedad es el cromoglicato de sodio al 4%; este medicamento tiene una toxicidad mínima y puede mantener la sintomatología bajo razonable control con su aplicación 4 a 6 veces al día disminuyéndolo inclusive hasta 2 veces al día. Su uso a largo plazo parece disminuir el número de ataques agudos de la conjuntivitis primaveral.

Otras formas de terapia tópica que pueden dar cierto alivio, son las compresas frías usadas por 10 minutos varias veces al día. Los astringentes tópicos con o sin antihistaminicos proveen cierto alivio.

Resulta obvio que la mejor terapia es la eliminación del antígeno causal o al menos disminuir su efecto. El cambio de un clima caluroso a un clima más templado, generalmente se acompaña de un mejoramiento de los síntomas; no se sabe si esto sea debido a la misma baja temperatura o a una disminución en el número de gránulos de polen en estas temperaturas.

En la conjuntivitis de la fiebre del heno, la hiposensibilización mejora los síntomas en un 80% de los casos. Si algunos de los síntomas de la conjuntivitis primaveral son dependientes de reagentes, la hiposensibilización debería de ser útil en estos

pacientes.

Los pacientes que mejoran con tratamiento antialérgico general y con inyecciones de alérgenos parece ser que son los que asocian su cuadro conjuntival con otras formas de enfermedades atópicas mayores. Un estudio alérgico completo y la hiposensibilización deberían de ser tomados como último recurso debido a su bajo porcentaje de éxito.

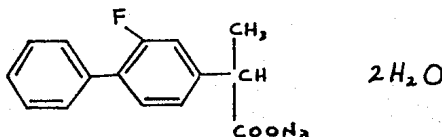
El pronóstico para una recuperación eventual es excelente; cuando la recuperación se presenta, generalmente es completa.

FLURBIPROFEN SODICO.

El flurbiprofen sódico es uno de una serie de ácidos fenilalcanóicos que han dado muestras de tener actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria en enfermedades inflamatorias de los animales.

Se trata de un sólido particulado blanco a blanco cremoso con un rango de fusión con descomposición a 235gC-239gC.; apenas soluble en medio acuoso a pH bajo pero libremente soluble a pH superior a 7. Relativamente soluble en solventes orgánicos comunes a excepción de petróleo ligero a temperatura ambiente; ligeramente soluble en aceite de araquina, parafina líquida y glicol etilénico. Con un peso molecular de 302,28.

Su nombre químico es 2-(2-fluoro-4-bifenililo) ácido propiónico, sal sódica, dihidrato. Su fórmula estructural es la siguiente:



Se cree que su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima Ciclooxygenasa que es esencial

para la biosíntesis de las prostaglandinas.

Se ha demostrado en muchos modelos animales que las prostaglandinas son mediadoras de ciertos tipos de inflamaciones intraoculares. En estudios realizados en ojos de animales, se ha demostrado que las prostaglandinas producen un trastorno de la barrera hematoacuosa, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, leucocitosis y un aumento de la presión intraocular. Asimismo, parece ser que las prostaglandinas desempeñan un papel en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular mediante la constricción del esfínter del iris, independientemente del mecanismo colinérgico. En estudios clínicos, se ha demostrado que el flurbiprofen sódico inhibe la miosis inducida durante la cirugía de catarata.

Los resultados de estudios clínicos indican que el flurbiprofen sódico no tiene efectos significativos sobre la presión intraocular.

El flurbiprofen sódico al 0.03% (F.S. 0.03%) en solución oftálmica estéril, se recomienda para la inhibición de la miosis transoperatoria; está indicado también para el tratamiento de la inflamación postoperatoria del segmento anterior y posterior a la trabeculoplastia por láser.

El F.S. 0.03% está contraindicado en casos de queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica) y para individuos hipersensibles a cualesquiera de los componentes del medicamento.

Existe la posibilidad de que haya sensibilidad cruzada al ácido acetilsalicílico y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Por consiguiente, se debe tener cuidado al tratar a individuos que hayan mostrado sensibilidad previa a esos medicamentos.

El uso de agentes antiinflamatorios tópicos puede enmascarar infecciones agudas del ojo. El F.S. 0.03% no posee ninguna actividad antibacteriana inherente. Se debe controlar atentamente su empleo con un medicamento antiinfeccioso en presencia de infecciones oculares. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con historia de queratitis herpética. Su uso puede retrasar la cicatrización de las heridas.

Interacciones con otros medicamentos: Aunque los estudios clínicos con cloruro de acetilcolina y los estudios animales con cloruro de acetilcolina y carbacol no han revelado ninguna interferencia y no se conoce ninguna base farmacológica para una interacción, hay informes que afirman que el cloruro de acetilcolina y el carbacol no son efectivos cuando se utilizan con pacientes tratados con F.S. 0.03% que hayan sido sometidos a una intervención quirúrgica.

Las reacciones adversas más frecuentes que se mencionan debido al uso del F.S. 0.03%, son un ardor y escozor transitorios después de la instilación y otros síntomas menores de irritación ocular.

Se sabe que se produce cierta absorción sistémica de medicamentos aplicados al ojo, y se ha demostrado que

los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos hacen aumentar el tiempo de sangrado porque obstaculizan la aglomeración de los trombocitos. Se ha informado que la aplicación ocular de F.S. 0.03% puede aumentar la tendencia a la hemorragia de los tejidos oculares en casos en que se haya realizado una operación quirúrgica. Se recomienda el uso del medicamento con precaución en los pacientes que hayan sido sometidos a una cirugía con tendencias a sufrir hemorragias o que estén tomando otros medicamentos que puedan prolongar la duración de las mismas.

DOSIS Y ADMINISTRACION.

Para la inhibición de la miosis transoperatoria, se debe administrar un total de 4 gotas del medicamento en el ojo a operar, instilando una gota cada media hora, iniciando dos horas antes de la cirugía.

Se recomienda la dosis de una gota cada 4 Hrs. en el fondo de saco conjuntival durante una semana después de trabeculoplastia por láser o por 2 o 3 semanas en el postoperatorio de otro tipo de cirugía ocular.

RESUMEN DE FARMACOLOGIA.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS PRIMARIOS Y MODO DE ACCION.

1) Inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas y la migración de los leucocitos polimorfonucleares en el ojo.

Se ha demostrado que el flurbiprofen inhibe la síntesis de prostaglandinas en el tejido ocular. Se

compararon los efectos de la indometacina, el flurbiprofen y el acetato de prednisolona sobre la biosíntesis de las prostaglandinas conjuntivales y sobre la migración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) posterior a la herida corneal en el conejo (6). En trabajos previos de Srinivasan y Kulkarni (7) se demostró que los PMN se encuentran en el fluido lagrimal de conejos dentro de 2 a 5 Hrs. posterior a la denudación corneal central. El pretratamiento tópico e intraperitoneal con indometacina inhibió la aparición de los PMN así como la producción de actividad conjuntival parecida a la PgE de manera dosis-dependiente. El flurbiprofen al 0.06% exhibió un efecto inhibitorio sobre la migración de los PMN y la síntesis de prostaglandinas. La prednisolona al 1% también inhibió la migración de PMN y la producción de actividad parecida a la PgE, pero una concentración inferior (0.1%) no tuvo efecto sobre la respuesta PMN (6).

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas E2 por el flurbiprofen y otros agentes antiinflamatorios se estudió en los ojos de conejos.

Podos y Becker (8) compararon el efecto inhibitorio de 14 compuestos antiinflamatorios no esteroideos administrados tópicamente, sobre la elevación de la presión intraocular y de la proteína del humor acuoso posterior a la administración tópica de ácido araquidónico al 5%. Los compuestos se probaron a concentraciones de 0.01%, 0.1%, 1.0% y 2%. Los

inhibidores más efectivos de la síntesis de prostaglandinas E2 en este modelo fueron indoxole suspendido en polisorbato 80 y la solución de flurbiprofen. Las concentraciones necesarias para producir una inhibición al 50% de la respuesta de la PIO al ácido araquidónico tópico se estimaron de ser de 0.03% para indoxole en polisorbato 80 y de 0.06% para el flurbiprofen. Estos dos fármacos también produjeron la mayor inhibición de la respuesta de la proteína del humor acuoso al ácido araquidónico.

2) Inflamación ocular.

Bhattacharjee et al (9) compararon la actividad ocular antiinflamatoria de compuestos corticoesteroides y no corticoesteroides en un modelo rata. Midieron la inhibición de acumulación de leucocitos y la vasodilatación ocular posterior a la inyección subcutánea de lipopolisacáridos. Administrado por vía oral, el flurbiprofen significativamente inhibió tanto las respuestas de los leucocitos como las respuestas vasculares, en especial cuando el tratamiento fue extendido a 48 Hrs., pero fue menos potente que dosis comparables de dexametasona.

La administración tópica de flurbiprofen a 1.25 microgramos y 2.5 microgramos/ojo, produjo una significativa inhibición de acumulación de leucocitos cuando se le comparó con el control ($p < 0.05$). La administración tópica de 2.5 microgramos/ojo también produjo una significativa inhibición de la

vasodilatacion ocular ($p < 0.05$).

La actividad t6pica del flurbiprofen se evalu6 por Allergan empleando tres modelos: uveitis inmunog6nica inducida por adyuvante, inflamacion producida por endotoxinas y un modelo arthus reverso de inflamaci6n. Todos los modelos proporcionaron evidencia de que el flurbiprofen posee actividad antiinflamatoria en el ojo.

El flurbiprofen se compar6 con el acetato de prednisolona empleando un modelo de uveitis inducida por un adyuvante . Concentraciones variables de las dos drogas se administraron cuatro veces al d'ia a los ojos de conejos posterior a la inyeccion de micobacteria. Tanto la prednisolona al 1% como la prednisolona al 0.12% causaron una disminuci6n en todos los par6metros de uveitis. El flurbiprofen fu6 tan efectivo contra la uveitis anterior como la prednisolona a una dosis inferior por la unidad logaritmica empleando este modelo.

La permeabilidad vascular alterada se estudi6 en un modelo con inflamaci6n inducida por endotoxinas (10). Los vasos sanguineos oculares, especialmente del tracto uveal, son especialmente sensibles a los efectos que alteran la permeabilidad de la lipopolisac6rida (LPS) endotoxina bacteriana empleada. La desintegraci6n de la barrera ocular hematoacuosa (BHA) inducida por LPS se utiliz6 como modelo para cuantificar la actividad antiinflamatoria ocular del flurbiprofen. La desintegraci6n de la BHA se midi6 de manera no invasiva

con un fluorofotómetro coherente. A conejas albinas hembras se les administro primero dextran marcado con isotiocianato de fluoresceina (ITCF), seguido en 30 min. por una dosis de endotoxina inyectada en la vena marginal del oido. Posterior a la inyección, la concentración de dextran marcado con ITCF aumentó al paso del tiempo en la cámara anterior. Se observó la desintegración completa de la BHA a los 90 minutos, cuando la concentración en la cámara anterior fué igual a la concentración en el plasma (10).

Para ensayar la actividad tópica ocular antiinflamatoria del flurbiprofen, se administró una gota de 50 microlitros a intervalos de 30 min. empezando 60 min. antes de la estimulación con endotoxina, con vehiculo administrado en el ojo contralateral como control. Un estudio sobre la respuesta a la dosis se realizó con flurbiprofen sódico al 0.01%, 0.03% y 0.1% en solución salina. Los porcentajes de inhibición de derrame de dextran-ITCF producida por las 3 concentraciones fueron $36 \pm 9\%$, $63 \pm 9\%$ y $82 \pm 4\%$ respectivamente. El producto formulado (flurbiprofen al 0.03% en vehiculo de alcohol polivinilico) se comparó con el flurbiprofen disuelto en salina y proporcionó una inhibición de $87 \pm 4\%$ a los 90 minutos.

Un modelo de reacción arthus reversa se empleó para determinar la eficacia tópica del flurbiprofen en una inflamación alérgica inducida. Conejos hembras fueron preparadas para el experimento por inyección

intravítrea con gamaglobulina anti-bovino (anti-BGG). Después de 7 días, cuando disminuyó el trauma inicial, se les administró a las conejas una inyección intravenosa de dextran-ITCF y de gamaglobulina bovino (BGG). El tiempo transcurrido de la acumulación de dextran-ITCF en la cámara anterior fué parecido a aquel en el modelo endotoxino. La inhibición por el producto formulado fue: 37 +- 10%, 72 +- 6%, 66 +- 13% y 71 +- 7% (N = 7 a 8 animales) a los 30, 60 90 y 120 minutos respectivamente.

También se hizo una comparación con indometacina 1% a los 30, 60, 90 y 120 minutos no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en las curvas de acción cronométricas antiinflamatorias del flurbiprofen o de la indometacina.

3) Miosis.

La miosis inducida por trauma quirúrgico es un problema frecuente durante la cirugía de catarata extracapsular, y el flurbiprofen también se ha estudiado para determinar su efecto inhibitorio sobre la miosis. En cirugía experimental en conejos, Duffin, et al. (11) compararon los inhibidores de la ciclooxigenasa (F.S. 0.03%, sol. acuosa de indometacina al 1%), anestésicos locales, capsaicina, agentes simpaticomiméticos y agentes anticolinérgicos para determinar sus efectos inhibitorios sobre la constricción pupilar.

El pretratamiento de 14 conejos con flurbiprofen al

0.03% significativamente inhibió la miosis inducida por cirugía comparado con el control (0.8 mm diferencia promedio en diámetro pupilar postoperatorio, $p < 0.005$). En 8 conejos pretratados con indometacina al 1%, no hubo inhibición significativa de la miosis (0.3 mm, $p < 0.15$) Estos resultados sugirieron que el flurbiprofen podría ser útil en el control del tamaño de la pupila durante la cirugía de catarata.

ESTUDIOS DE ACTIVIDADES RELACIONADAS CON ACTIVIDAD TERAPEUTICA SECUNDARIA.

1) Efecto sobre la presión intraocular (PIO).

El flurbiprofen al 0.1% aplicado tópicamente en un ojo de 9 conejos albinos, no produjo aumento en la PIO durante 18 días de tratamiento cuatro veces al día. El acetato de prednisona al 1.0%, administrado al 10o. día del periodo de descanso sin medicamento en el mismo ojo del grupo anterior de conejos, no produjo ningún cambio significativo en la PIO durante 18 días de tratamiento cuatro veces al día.

2) El uso de flurbiprofen para inhibir la neovascularización corneal.

Cooper, et al. (12) compararon las capacidades del acetato de prednisona y del flurbiprofen para inhibir la neovascularización corneal. El flurbiprofen a concentraciones de 0.01%, 0.03% y 0.1% redujo significativamente, en forma dosis-dependiente, la tasa de crecimiento de los vasos comparado con los vehículos

de control, tanto en el modelo de neovascularización corneal por cauterización con nitrato de plata como en el modelo por aloxán en la cámara anterior. La prednisolona al 1% inhibió la neovascularización en el último modelo pero fué ineficaz en el anterior. Se concluyó que el flurbiprofen al 0.1% es equipotente a la prednisolona al 1% como inhibidor de la neovascularización corneal. Se desconoce el mecanismo, pero es probable que sea via la inhibición de la formación de las prostaglandinas y/o la inhibición de la infiltración por leucocitos.

3) Efecto sobre la cicatrización de heridas corneales.

Existe evidencia que sugiere que los agentes antiinflamatorios no esteroideos interfieren menos con la cicatrización de heridas corneales que los agentes esteroideos. Srinivasan y Kulkarni (13) compararon los efectos de estos dos tipos de agentes sobre la re-epitelización posterior al denudamiento epitelial corneal parcial o total en ojos de conejo.

Flurbiprofen al 0.01%, indometacina al 0.5%, acetato de prednisolona al 1%, dexametasona al 0.1% o fluorometalona al 0.1% se administraron tópicamente una vez antes de la denudación, y dos (indometacina, flurbiprofen) o tres veces (acetato prednisolona, dexametasona, fluorometalona) al día durante 4 días después de la denudación. Se emplearon controles salinos o de vehículo.

En las córneas totalmente denudadas, el

flurbiprofen y la indometacina no retardaron el curso de la re-epitelización cuando se comparó con los ojos de control, mientras que cada uno de los esteroides retardaron la re-epitelización cuando fueron observadas 72 Hrs. posterior a la denudación. En las corneas parcialmente denudadas, no hubo diferencias significativas en la re-epitelización ni para los fármacos esteroideos como para los no esteroideos.

Miller et al. (14) investigaron los efectos del flurbiprofen al 0.03%, la prednisolona al 1% y sus vehiculos sobre la cicatrización de las heridas corneales en conejos mediante la medición de la presión a la que las heridas de incisiones oculares de 4mm reventarían. El tratamiento consistió en una gota 4 veces al día, comenzando un día antes de cirugía, y continuando hasta el final del experimento. La resistencia de la herida se midió en el 10o. día P.O.

Los datos sugieren que el flurbiprofen y la prednisolona no son diferentes en cuanto sus efectos sobre tanto la inflamación P.O., como sobre la cicatrización P.O. de las heridas. Sin embargo, cuando se les comparó con sus vehiculos, las presiones a las cuales las heridas revientan, resultaron significativamente reducidas en los grupos de tratamiento de cada fármaco. De igual manera, ambos grupos de ojos tratados con el vehiculo mostraron mayor inflamación P.O. que los ojos tratados con flurbiprofen.

El flurbiprofen posee notables propiedades

antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas; en este respecto es uno de los agentes no esteroideos más potente reportado hasta la fecha con uso en humanos

Los estudios farmacológicos han demostrado que la administración ocular tópica de flurbiprofen inhibe la síntesis de prostaglandinas y que produce una variedad de efectos antiinflamatorios. La concentración al 0.03% de F.S. escogida para uso humano como fármaco oftálmico, está dentro de una gama de concentraciones que mostraron buena actividad desinflamatoria en estudios farmacológicos. Los resultados de los estudios farmacológicos son consistentes con estudios clínicos subsecuentes.

METABOLISMO Y FARMACOCINETICA DEL FLURBIPROFEN.

Farmacocinética ocular.

La absorción y distribución del ¹⁴C-flurbiprofen (isótopos radioactivos), aplicados tópicamente se determinó en conejos de Nueva Zelandia (15). F.S. al 0.03% se aplicó en forma de gota de 50 microlitros. El porcentaje de dosis aplicada encontrada en los tejidos oculares al momento pico después de la dosificación, 30 minutos, fue 4.25% ± 1.30. Las concentraciones corneales fueron substancialmente más elevadas que en cualquiera de los otros tejidos, incluyendo los tejidos exteriores, ejem: esclerótica, conjuntiva, membrana nictiliar, etc. durante las 6 Hrs. ensayadas. Las siguientes concentraciones más elevadas se localizaron en el humor acuoso, seguido por el área coroides-retina, iris y cuerpo ciliar. Las concentraciones en el cristalino y en el cuerpo vítreo fueron bajas y los nervios ópticos no mostraron radioactividad significativa durante los estudios. Las concentraciones corneales elevadas sugieren que la córnea posiblemente actúa como reserva para el fármaco aplicado tópicamente. La constante de la velocidad de eliminación de flurbiprofen del humor acuoso determinada en estos estudios, fué mucho menor que la velocidad de cambio del humor acuoso normal reportada; esto puede ser indicativo de alguna secuestación o ligación del fármaco en los tejidos oculares.

Las biodisponibilidades oculares y sistemicas del flurbiprofen aplicado tópicamente se determinaron en estudios adicionales en conejos . Se midieron los niveles de plasma y de humor acuoso de flurbiprofen mediante un ensayo específico y sensible de cromatografía líquida de alta presión (CLAP). La biodisponibilidad ocular se midió en el H. acuoso mediante su comparación con una dosis intracameral de referencia, que se definió como la dosis completamente biodisponible. El tratamiento tópico con gotas de 50 microlitros de flurbiprofen al 0.3% y 0.15% en solución salina, resultó en biodisponibilidades oculares de 10% de la dosis de 75 microgramos y de 7% de la dosis de 150 microgramos. Estos resultados indicaron que la absorción ocular de flurbiprofen no era proporcional a la dosis.

Metabolismo Ocular.

El metabolismo ocular del flurbiprofen no se detectó en varios estudios utilizando métodos tanto in vitro como in vivo (15). En un estudio, el fármaco radioactivo se aplicó tópicamente y el material radioactivo extraído de la córnea y del H. acuoso a los 30 minutos y a las 3 Hrs. después del tratamiento fué sometido a cromatografía en capa delgada. Solamente un solo punto de material radioactivo, con la misma movilidad que el flurbiprofen, se observó. Puesto que los metabolitos conocidos del flurbiprofen están bien separados en este sistema cromatográfico, los resultados indicaron que no hubo metabolismo del fármaco.

Muestras del H. acuoso de ojos tratados 30 minutos antes con fármaco no radioactivo se analizaron por CLAP (15). Esta recuperación del fármaco pariente equivalente al material total absorbido descubierto en estudios previos, apoya la conclusión de que no hay metabolismo del flurbiprofen en los tejidos oculares.

Puesto que una de las indicaciones para el uso del flurbiprofen es en el tratamiento de la inflamación P.O. posterior a la extracción de la catarata, se estudiaron los efectos de la extracción del cristalino sobre la distribución y metabolismo ocular de éste fármaco. La distribución ocular del flurbiprofen se determinó en cuatro grupos de conejos afáquicos.

El metabolismo de la droga se examinó en estos conejos dos semanas después de la cirugía y 30 minutos después del tratamiento con el fármaco.

Como en el caso de los ojos normales de conejos, no se observó ningún metabolismo ocular de flurbiprofen en los ojos afáquicos. Concentraciones más altas del fármaco se encontraron en el segmento posterior de éstos ojos, las diferencias de las concentraciones del H. acuoso fueron estadísticamente significativas en los animales tratados más de 2 semanas posterior a la cirugía. Sin embargo, la mayor parte del fármaco absorbido apareció en la córnea y el segmento anterior de los ojos afáquicos, en un patrón de distribución parecido al visto en ojos normales.

El efecto del pretratamiento sobre la distribución

ocular del fármaco, se ha estudiado en varios diferentes protocolos experimentales. Los animales recibiendo tratamientos con el fármaco radioactivo, 4 gotas al día durante 2 días y 4 días, mostraron niveles más elevados de radioactividad en varios tejidos cuando se compararon con animales recibiendo un solo tratamiento. Los aumentos mayores se encontraron en la córnea y en la conjuntiva, con aumentos menores en los tejidos vascularizados. Cuando se compararon las concentraciones del fármaco en los tejidos después del tratamiento tópico con una, tres, seis y doce gotas, se encontró que las concentraciones en todos los tejidos se podían aumentar suficientemente para alcanzar los niveles esperados para ser inhibitorios de la síntesis de prostaglandinas. Estos resultados demuestran que mayores cantidades del fármaco pueden lograrse en los tejidos oculares mediante un programa de pretratamiento.

La absorción en los ojos humanos del fármaco aplicado tópicamente en pacientes con cataratas, fué examinada. Un grupo de pacientes fué tratado con F.S. 0.03% o con placebo durante 3 días previo a la cirugía con una gota cada 4 Hrs. durante las horas de vigilia y una gota una hora antes de la cirugía. Otro grupo fué tratado con F.S. 0.03% una gota cada media hora antes de la cirugía durante 2 horas previas. Se extrajeron muestras del H. acuoso durante la cirugía y fueron analizadas para flurbiprofen mediante

cromatografía líquida de alta presión. La concentración promedio fué ligeramente más alta en los pacientes del grupo tratados con gotas 2 Hrs. antes que los tratados 3 días previos; sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa y no es tan grande como el aumento observado después de un programa similar de dosificación múltiple en conejos.

El metabolismo sistémico y la eliminación del fármaco después del tratamiento tópico o intravenoso fué estudiado en conejos (15). La dosis aplicada ocularmente fué casi enteramente absorbida sistémicamente y no se observaron diferencias en los metabolitos urinarios debidos a la vía de administración. El material radioactivo, fué rápidamente eliminado en la orina; no se encontró material radioactivo en las heces. Después de la administración ocular, un 25.3% \pm 3.6% del material radioactivo estaba presente en la orina en forma de flurbiprofen inalterado

Después de la inyección intravenosa, un 23.7% \pm 0 estaba presente en la forma del fármaco inalterado. Con ambas vías de administración, la mayor parte del material radioactivo restante, estaba presente en la forma de ácido propiónico.

Las diferencias entre las constantes de la velocidad de eliminación no fueron estadísticamente significativas.

La farmacocinética del fármaco en sujetos humanos a los que se les dió hasta 200 mg. diariamente durante

varios meses, no mostraron evidencia de acumulaci3n del fármaco. Las dosis orales fueron mucho más elevadas que aquellas que se recibirían con tratamiento ocular. La absorci3n de la droga administrada oralmente fué rápida en todas las especies estudiadas. Las concentraciones máximas en el suero se observaron entre los 50 min. a 1 hora y media después de la administraci3n de una sola dosis en el rat3n, la rata, el mandril y el hombre. Más del 99% del fármaco se ligó al suero humano después de la incubaci3n in vitro (ligado a la albúmina sérica). Las concentraciones séricas resultaría en < del 10% de sitios primarios.

RESUMEN DE TOXICOLOGIA OCULAR.

Estudios de irritación aguda ocular fueron realizados con soluciones de flurbiprofen al 0.03%, 0.1% y 1%. Todas las soluciones de prueba resultaron ser atóxicas para los ojos de los conejos.

En un estudio de un día con flurbiprofen al 1% la solución de prueba fué instilada en el OI de 3 conejos albinos hembras, con régimen de dosificación de 2 gotas por minuto durante 5 minutos, luego 2 gotas por hora durante 5 Hrs. Dos de los tres conejos mostraron signos de molestias moderadas en la aplicación inicial y un conejo otra vez mostró signos de molestias moderadas en la octava aplicación. Ninguna reacción ocular desfavorable fué notada durante las observaciones generales o durante la examinación biomicroscópica.

En un estudio similar, flurbiprofen al 0.1%, fué comparado con una solución vehiculo de control (placebo) 3 conejos recibieron la solución de prueba y 3 conejos la solución control en el OI, con el OD permaneciendo sin tratamiento como un control. Una gota fué aplicada cada minuto durante 5 minutos, luego, una por hora durante 5 Hrs.

En el grupo de animales recibiendo la droga activa, 2 conejos mostraron signos de ligeras a moderadas molestias por menos de 10 segundos de duración después de cada aplicación "por minuto" excepto la primera. Una observación general reveló ligera hiperemia en las últimas dos aplicaciones "por minuto" en un conejo y una

ligera descarga ocular en otro conejo en la 4a. aplicación por hora. Dos conejos mostraron una ligera descarga ocular bajo biomicroscopia despues de la última aplicación. Ningunas otras reacciones oculares adversas fueron observadas. En el grupo vehiculo de control, un conejo mostró una ligera descarga ocular bajo biomicroscopia. No hubo otras reacciones oculares desfavorables.

En un estudio con flurbiprofen al 0.03% y una solución placebo con grupos similares de 3 conejos cada uno y una dosificación de una gota en el OI cada hora durante 8 Hrs. Ningún signo de molestias o reacciones oculares adversas fueron observadas en ningún conejo de ambos grupos de tratamiento en ninguna instilación o durante la examinación biomicroscópica.

Estudios de toxicidad ocular subaguda fueron realizados con flurbiprofen sódico en concentraciones de 0.1% y 1.1%. El régimen de dosificación para cada estudio fué idéntico y consistió en tres niveles de dosificación con 3 conejos en cada nivel: Dosis alta = 2 gotas tres veces al día; Dosis media = 2 gotas dos veces al día; y Dosis baja = 2 gotas una vez al día.

En cada estudio los conejos se revisaron por biomicroscopia al inicio del estudio y en los dias 7, 14 y 21. Adicionalmente, reacciones oculares generales fueron controladas diariamente a cada periodo de instilación. Se practicó exámen patológico en los ojos de los conejos en el grupo de alta dosificación en ambos

estudios. En el estudio con flurbiprofen al 0.1%, signos de ligeras molestias pasajeras (< de 10 seg.) fueron exhibidas por animales en todos los grupos de dosificación. Observación general reveló ligera hiperemia conjuntival en el día 9 en un conejo del grupo de alta dosis y una ligera descarga mucóide en el día 21 en un conejo del grupo de baja dosis. Ningunas otras reacciones oculares adversas fueron notadas.

En el estudio con flurbiprofen al 1.1% animales en cada grupo de prueba mostraron signos de ligeras a moderadas molestias durando de 15 segundos a 2 minutos después de la aplicación del fármaco. Una ligera hiperemia palpebral conjuntival pasajera posterior a la aplicación de la gota fué notada en animales en todos los grupos de dosificación. El estudio biomicroscópico reveló ligera congestión de la conjuntiva en el día 14 en un conejo del grupo de alta dosis. No hubo otras reacciones oculares desfavorables.

En base a estos estudios se puede concluir que el flurbiprofen no parece ser tóxico para los ojos de conejos en concentraciones tan altas como 1.1%, administradas a una tasa de 2 gotas tres veces al día durante 21 días consecutivos.

Un estudio de un año de toxicidad ocular tópica fué conducido con 96 conejos albinos hembras de Nueva Zelanda. Los signos clínicos y observaciones oculares generales fueron registrados diariamente. También muestras de sangre fueron recogidas para

evaluaciones hematológicas y bioquímicas en los días 0, 49, 92, 182, 273 y 359. Basados en los resultados que originó este estudio, se concluyó que el flurbiprofen no parece ser tóxico cuando es administrado tópicamente a los ojos de los conejos en dosificaciones tan altas como al 1.0% hasta por una año. Datos oculares y sistémicos no indican efectos relacionados con la solución debido a la administración de flurbiprofen.

Para finalizar esta sección, haré mención de un pequeño resumen del trabajo reportado por Bishop et al. que es uno de los pocos y más recientes trabajos publicados de estudios en humanos (16). En su trabajo, los autores compararon la eficacia del F.S. 0.03% en solución oftálmica estéril con su vehículo en sujetos con conjuntivitis alérgica inducida (CAI) por antígenos tópicos. Para obtener un grupo confiable de personas con respuesta alérgica, los individuos fueron expuestos dos veces al antígeno antes de iniciar el tratamiento con el fármaco en estudio. Siguiendo la segunda exposición al antígeno, cada sujeto fue asignado al azar para recibir F.S. 0.03% en solución oftálmica estéril en un ojo, y en el otro ojo el vehículo cada 15 minutos para un total de cuatro gotas en una hora. A los 15 minutos y a las cuatro horas de la última instilación del medicamento, cada sujeto fué expuesto nuevamente al antígeno. Los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica fueron evaluados a intervalos seguidos de las exposiciones. Los resultados de este estudio mostraron que los ojos

tratados con F.S. 0.03% tuvieron mucho menos hiperemia conjuntival, ciliar y episcleral así como prurito ocular, que aquellos tratados únicamente con el vehículo; siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estos hallazgos sugirieron que el F.S. puede afectar el desarrollo de la reacción ocular alérgica. Debido a que el flurbiprofen no empeoró los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, parece que la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (con el esperado aumento de la síntesis de leucotranes), no empeora los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica.

J U S T I F I C A C I O N

Es necesario encontrar nuevas alternativas terapéuticas para la mejoría de los síntomas de la conjuntivitis primaveral; que sean efectivas y sin efectos colaterales adversos, ya que en la actualidad, los esteroides son los únicos medicamentos que controlan en una forma importante la sintomatología de esta enfermedad, pero como ya es sabido, su uso conlleva a una serie de riesgos y efectos secundarios muy perjudiciales al ojo.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico con Flurbiprofen sódico al 0.03% en solución oftálmica estéril (Ocufen) en pacientes con Conjuntivitis Primaveral.

Secundario:

Conocer la incidencia y morbilidad de la Conjuntivitis Primaveral en el Departamento de Consulta Externa del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo directo; obteniéndose pacientes del Departamento de Consulta Externa del Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz, con el diagnóstico clínico de Conjuntivitis Primavera; entre los meses de Junio y Noviembre de 1992

Prevía explicación completa sobre el estudio a realizar, se obtuvo consentimiento escrito de los padres de los pacientes y/o de los pacientes mismos.

El tratamiento consistió en la aplicación tópica de la solución oftálmica estéril de Flurbiprofen Sódico al 0.03% (Ocufen) a una dosis de una gota cada 4 Hrs. (horas de vigilia) en ambos ojos durante un mes.

Se realizó una revisión inicial (por biomicroscopia) donde se evaluaron cada uno de los signos y síntomas; además se hicieron revisiones a la 1a., 2a., 3a. y 4a. semanas posteriores al inicio del tratamiento, donde además de evaluar los signos y síntomas, se hizo una evaluación general del cuadro en cada una de ellas.

VARIABLES.

Las variables a estudiar fueron las siguientes:

Edad, sexo, lugar de procedencia, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma, forma clínica de presentación, antecedentes alérgicos, Agudeza visual inicial y final; Presión intraocular inicial y final; signos y síntomas y evaluación general del cuadro.

Los signos a evaluar fueron:

Papilas en conjuntiva tarsal superior; cambios en conjuntiva bulbar y tarsal inferior; depósitos de pigmento en conjuntiva bulbar; puntos de Trantas; alteraciones corneales asociadas y secreción.

Los síntomas a evaluar fueron:

Prurito; lagrimeo; ardor y/o sensación de cuerpo extraño y fotofobia.

Se evaluó también las molestias subjetivas referidas por los pacientes, así como los posibles efectos secundarios imputables al uso del medicamento.

•• Cabe aquí mencionar, que en caso de asimetría en el cuadro clínico entre uno y el otro ojo, se anotó la evaluación del ojo más afectado; al igual que en la evaluación general del cuadro, se tomó en cuenta al ojo más afectado; tomándose el mismo criterio para la evaluación de los efectos secundarios por el uso del medicamento.

CLAVES DE EVALUACION

Se usaron las siguientes claves para la evaluación tanto de signos y síntomas individualmente, como la evaluación general del cuadro:

Clave de evaluación individual de signos y síntomas:

- 0 = Ausente
- 1 = Muy leve
- 2 = Leve
- 3 = Moderado
- 4 = Severo

Clave de evaluación general del cuadro:

- 0 = Totalmente asintomático
- 1 = Muy mejorado
- 2 = Mejorado
- 3 = Sin cambio
- 4 = Peor

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Diagnóstico clinico de Conjuntivitis Primavera que no estuvieran bajo ningún tipo de tratamiento tópico y/o sistémico o con un mínimo de 7 días sin tratamiento alguno.

- Pacientes sin patologia ocular agregada y sin antecedentes de cirugía ocular.

- Pacientes con consentimiento escrito firmado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que no concluyeran el tratamiento y/o con un seguimiento incompleto.

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula del medicamento en estudio.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 29 pacientes; de los cuales cinco de ellos fueron excluidos: 4 por seguimiento incompleto y un paciente por presentar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica) al medicamento al segundo día de iniciado el tratamiento; presentando quemosis conjuntival y palpebral y un aumento importante de su sintomatología, por lo que se suspendió el tratamiento de inmediato, y se inició tratamiento con esteroides tópicos, antihistaminicos y estabilizadores de los mastocitos (cromoglicato de sodio al 4%), presentando mejoría de su cuadro, al segundo día de iniciado este último tratamiento.

El universo total del estudio fue de 24 pacientes.

La edad de los pacientes varió en un rango de 4 a 16 años; con un promedio de 9.27.

Respecto al sexo de los pacientes, 20 fueron del sexo masculino contando para un 69% de los casos; mientras que solo 9 pacientes fueron del sexo femenino, es decir, un 31% de los casos; lo que nos da un índice de 2 : 1 para el sexo masculino. (Gráfica # 1).

Con respecto al lugar de procedencia, 17 de los pacientes, o sea el 58.6%, procedían del área metropolitana de la Ciudad de México; mientras que 12 pacientes, el 41.3%, procedían de la provincia. (Gráfica # 2).

La edad de inicio del padecimiento, varió en un rango de 1 a 11 años, resultando un promedio de 5.79

El tiempo de evolución tuvo un rango de 3 meses a 11 años; con un promedio de 3.49 años.

Los antecedentes alérgicos fueron referidos positivos en 11 pacientes o sea, en el 38% de los casos; y negativos en 18 pacientes (62%). (Gráfica # 3).

La forma clínica de presentación fué mixta en 23 de los pacientes, es decir, en el 79.3% de los casos; con presentación palpebral, 3 pacientes (10.3%) y con presentación limbar, 3 pacientes (10.3%). (Gráfica #4)

La AV inicial y final en promedio fué de 20/30; es decir, que la AV no sufrió modificación alguna en el transcurso del tratamiento.

La PIO inicial por aplanación en promedio fué de 13.4 mm de Hg. y la PIO final en promedio fué de 14.1 mm

de Hg.; es decir, durante el tiempo de tratamiento hubo un ligero aumento de la PIO (promedio 0.7 mm de Hg.) el cual es mínimo y estadísticamente no significativo ($p < 0.0001$).

La evolución de los signos durante el tratamiento, se resume en la Tabla No. 1.

Con respecto a las papilas en conjuntiva tarsal superior, se encontró que en promedio fueron de leves a moderadas (2.5); desde la 1a. semana de tratamiento hubo una mejoría (aunque muy leve) para así sucesivamente disminuir, para al final del tratamiento, (4a. semana) ser en promedio muy leves (1.29).

Los cambios en la conjuntiva tarsal inferior (generalmente cambios de tipo folicular), se modificaron en forma más importante: en promedio, en la revisión inicial fueron cambios leves (2.1); para el final del tratamiento prácticamente desaparecer (0.7).

Los cambios hipertróficos de la conjuntiva bulbar, también se modificaron favorablemente con el medicamento: de ser moderados a leves (2.5) al inicio; a la 4a. semana de tratamiento, en promedio, fueron muy leves (1.0).

Con respecto a los depósitos de pigmento en la conjuntiva bulbar (un hallazgo común en estos pacientes), en promedio al inicio fueron leves (2.1); al final del tratamiento prácticamente era nulos a muy leves (0.8).

Un signo que también mejoró sustancialmente fué la Secreción tan característica en estos pacientes: al inicio la secreción era de leve a moderada (2.4); para ir disminuyendo paulatinamente hasta practicamente desaparecer (0.5) al final del tratamiento.

Con respecto a los puntos de Trantas, éstos se encontraron unicamente en el 25% de los casos (6 pacientes) los cuales desaparecieron por completo desde la 1a.-2a. semana de tratamiento.

La única alteración corneal asociada que se encontró fue la de Queratitis punteada superficial; esto estuvo presente en 10 pacientes (34%); esta QPS desapareció en todos los casos desde la 1a.-2a.semana de tratamiento.

La evaluación de los síntomas durante el tratamiento se resume en la Tabla No. 2.

El síntoma principal de la enfermedad, el prurito, se evaluó como severo (3.7) desde la revisión inicial; se observó una importante disminución de éste síntoma, a leve (2.0) desde la 1a. semana de tratamiento, para así ir disminuyendo y hacerse muy leve (1.0) al final del tratamiento.

El lagrimeo también se mejoró importantemente, siendo leve (2.0) al inicio y prácticamente desaparecer desde la misma 1a. semana de tratamiento continuándose así hasta el final (0.2).

El ardor y/o sensacion de cuerpo extraño referido con frecuencia por los pacientes como "irritación", de ser leve a moderado (2.5) al inicio del estudio, mejoró desde la primer semana a muy leve (1.1) y desaparecer al final del tratamiento (0.2).

La fotofobia, que como se mencionó anteriormente, se consideró como intolerancia a la luz, tambien tuvo un cambio benéfico con el tratamiento ya que siendo moderado (2.9) al inicio; disminuyó desde la 1a. semana de tratamiento a leve (1.9) y prácticamente ser muy leve (0.9) a la 4a. semana de tratamiento.

La evaluación general del cuadro, obtenida a partir de la 1a. semana de tratamiento, se resume en la Tabla No. 3 en la cual las cifras que se dan son en No. de pacientes.

Desde la 1a. semana de tratamiento, vemos que 20 pacientes se encontraron mejorados (2) y que 4 pacientes estuvieron muy mejorados (1) para hacer el total de 24 pacientes con que constó el estudio.

Para la 2a. semana de tx., 15 pacientes estaban mejorados (2); 8 pacientes muy mejorados (1) y un solo paciente se encontró totalmente asintomático (0). A la 3a. semana de tratamiento, 9 pacientes continuaban mejorados (2); aumentó el número de pacientes muy mejorados (1) a un número de 13 pacientes y hubo ya 2 pacientes totalmente asintomáticos (0).

Al final del tratamiento, es decir, a la 4a. semana;

unicamente persistieron 4 pacientes mejorados (2); la gran mayoría, 15 pacientes, estaban muy mejorados (1) y 5 pacientes finalizaron el estudio totalmente asintomáticos (0). Estos datos nos indican que el 100% de los casos mejoraron su sintomatología desde la misma 1a. semana de tratamiento, para al final del tratamiento, 16.6% de los casos estuvieron mejorados; el 62.5% de los casos finalizaron muy mejorados y un 20.8% de los pacientes terminaron el estudio totalmente asintomáticos.

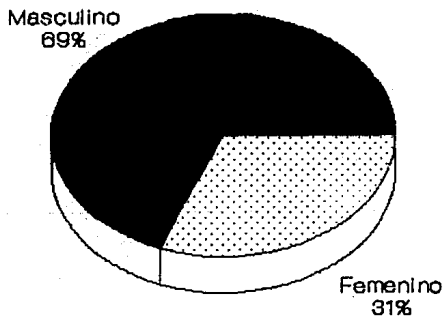
Con respecto a la evaluación de los efectos secundarios, éstos se resumen, en la Tabla No. 4.

Las únicas molestias o efectos adversos encontrados, se tradujeron a 2 de tipo local: ardor e hiperemia conjuntival posterior a la instilación de las gotas; estas molestias, aunque al inicio importantes, fueron transitorias y conforme avanzó el tratamiento fueron disminuyendo paulatinamente aunque el ardor transitorio nunca desapareció en la mayoría de los casos.

Obviamente, se debe tomar muy en cuenta el caso de reacción alérgica al medicamento y/o alguno de sus componentes, que se tuvo en este estudio; y aunque se trató de un solo caso, en nuestro estudio significó el 3.4%.

Grafica # 1

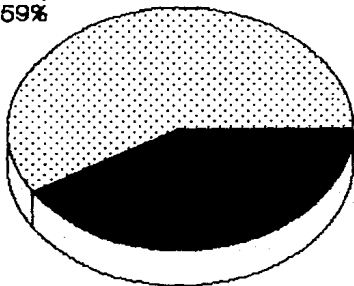
Incidencia por sexo.



Grafica # 2

Lugar de procedencia.

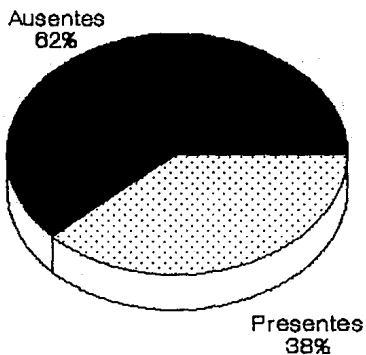
Area Metropolitana
59%



Provincia
41%

Grafica # 3

Antecedentes Alergicos



Grafica # 4

Presentacion Clinica

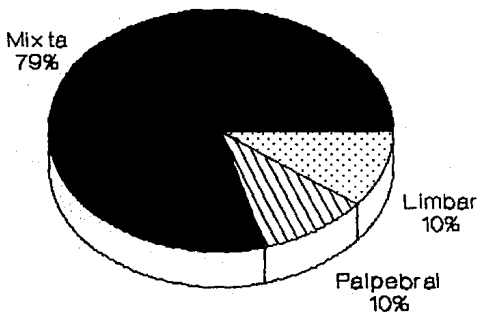


Tabla No. 1
EVALUACION DE SIGNOS

SIGNOS	Rev.	Sem. de Tratamiento			
	Inicial	1a.	2a.	3a.	4a.
C.T.S.	2.5	2.0	1.7	1.5	1.2
C.T.I.	2.1	1.5	1.3	1.0	0.7
C.Bulb.	2.5	1.8	1.6	1.3	1.0
Pigm.	2.1	1.8	1.4	1.1	0.8
Secrec.	2.4	1.5	1.2	0.8	0.5

*C.T.S.= Conj. tarsal superior (papilas)

** C.T.I.= Conj. tarsal inferior

Tabla No. 2
EVALUACION DE SINTOMAS

SINTOM	Rev.	Sem. de Tratamiento			
	Inicial	1a.	2a.	3a.	4a.
PRURIT	3.7	2.0	1.5	1.3	1.0
LAGRIM	2.0	0.7	0.5	0.3	0.2
ARDOR/ CPO.EX	2.5	1.1	0.7	0.3	0.2
FOTOF.	2.9	1.9	1.4	1.2	0.9

**Sintomas: Prurito, Lagrimeo, Ardor/
Irritacion de cuerpo extraño y Fotofobia.**

Tabla No. 3
EVALUACION GENERAL

Evaluacion General	Semanas de Tratamiento			
	1a.	2a.	3a.	4a.
0	0	1	2	5
1	4	8	13	15
2	20	15	9	4
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

Tabla expresada en No. de Pacientes

Tabla No. 4
EVALUACION DE EFECTOS SECUNDARIOS

Sem. de Tratamiento

Efecto	Sem. de Tratamiento			
Secundario	1a.	2a.	3a.	4a.

Ardor	3.1	2.2	1.4	1.0
--------------	------------	------------	------------	------------

Hiperemia	1.5	1.0	0.3	0.0
------------------	------------	------------	------------	------------

• Molestias transitorias post aplicacion

CONCLUSIONES

1.- El tratamiento tópico con Flurbiprofen Sódico al 0.03% en solución oftálmica estéril (Ocufen), mejoró la sintomatología en el 100% de nuestros casos desde la primera semana de tratamiento.

2.- Al final del tratamiento (4a. semana), 20.8% de nuestros pacientes fueron totalmente asintomáticos; 62.5% finalizaron muy mejorados y el 16.6% mejorados; es decir, 100% de nuestros casos mejoró al final del tratamiento.

3.- Los únicos efectos secundarios adversos debidos al uso de medicamento encontrados en todos los pacientes de nuestro estudio, fueron: ardor e hiperemia conjuntival transitorios que disminuyeron conforme avanzó el tratamiento; y se tuvo también, un solo caso de reacción alérgica al medicamento.

4.- El Flurbiprofen Sódico al 0.03% en solución oftálmica estéril (Ocufen) en nuestros pacientes, fué efectivo y seguro.

5.- Es necesario efectuar más estudios clínicos para determinar las dosis y concentraciones mínimas efectivas, ya que creo que una concentración menor, puede ser efectiva y además podría disminuir en forma importante los efectos adversos locales; así como tratar de realizar un estudio a doble ciego con un mayor número de pacientes y llevando un seguimiento mayor.

6.- La incidencia y morbilidad de la Conjuntivitis Primavera, en el Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz, en su Departamento de Consulta Externa, obtenidas en este estudio, es totalmente congruente con la literatura mundial.

7.- Para finalizar, y a manera de comentario personal, creo que el medicamento en estudio (Flurbiprofen sodico al 0.03%) en solución oftálmica estéril, puede sernos de mucha utilidad en un sinnúmero de patologías oculares externas, en las cuales, el componente inflamatorio sea el factor predominante.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Delmar R. Caldwell, M.D., Philippe Verin, M.D. et al
Efficacy and Safety of Lodoxamide 0.1% vs Cromolyn
Sodium 4% in patients with Vernal
Keratoconjunctivitis. Am. J.Ophthalmol. 113:632-637,
June, 1992.
- 2.- Allansmith R. Mathea; Vernal Conjunctivitis; Vol.4
Chapt. 9; Duane's Clinical Ophthalmology.
- 3.- Duke-Elder S, Leigh AG: System of Ophthalmology, Vol
18, Diseases of the Outer Eye. St. Louis, CV Mosby
1965.
- 4.- Allansmith, M.R., and Ross, R.N.: Ocular allergy and
mast cells stabilizers. Surv.Ophthalmol.30:229,1986.
- 5.- Ballow M, Donshik PC, Mendelson L et al: IgG
specific antibodies to rye grass and rawweed pollen
antigen in the tears secretions of patients with
vernal conjunctivitis. Am. J Ophthalmol 95:161,1983.
- 6.- Srinivasan BD, Kulkarni PS. The effect of
indomethacin, flurbiprofen and prednisolone acetate
on conjunctival prostaglandin biosynthesis and
polymorphonuclear leukocyte release following
corneal injury. ARVO abstract 19:228-9; 1980.
- 7.- Srinivasan BD, Kulkarni PS. The role of arachidonic
acid metabolites in the mediation of the
polymorphonuclear leukocyte response following
corneal injury. Invest Ophthalmol Vis Sci
19(9):1087-1093; Sept. 1980.
- 8.- Podos SM, Becker B. Comparison of ocular
prostaglandin synthesis inhibitors. Invest
Ophthalmol 15(10):841-4. Oct. 1976.

- 9.- Bhattacharjee P et al. A comparison of the ocular anti-inflammatory activity of steroidal and nonsteroidal compound in the rat. Invest Ophthalmol Vis Sci 24:1143-46; Aug. 1983.
- 10.-Wheeler L et al. Inhibition of endotoxin-induced ocular vascular permeability by topical flurbiprofen. ARVO abstract 24:39; 1983.
- 11.-Duffin RM et al. Inhibitors of surgically induced miosis. Ophthalmology; 89(8) : 966-79; Aug. 1982.
- 12.-Cooper CA et al. Use of flurbiprofen to inhibit corneal neovascularization. Arch Ophthalmol 98:1102-05 Jun. 1980.
- 13.-Srinivasan BD, Kulkarni PS. The effect of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on corneal re-epithelization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 20(5) : 688-91; May. 1981.
- 14.-Miller D et al. Topical flurbiprofen or prednisolone: Effect on corneal wound healing in rabbits. Arch Ophthalmol; 99:681-2; Apr. 1981.
- 15.-Anderson JA et al. Disposition of topical flurbiprofen in normal and aphakic rabbit eyes. Arch Ophthalmol. 100:642-45; Apr. 1982.
- 16.-Bishop K; Abelson M; Cheetham J et al. Evaluation of flurbiprofen in the treatment of antigen-induced allergic conjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 31(4):487; 1990.