

11234 *[Signature]*  
33  
2eje.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**



*[Signature]*

**ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN  
MEXICO, I.A.P.  
HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES**



**EVALUACION DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA  
EN CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE :**

**CIRUJANO OFTALMOLOGO**

**DR. RENE LAZCANO FERNANDEZ.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1994



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.

## AGRADECIMIENTOS.



**A mis padres :**

Lic René Lazcano Sánchez.

Irma Fernández de Lazcano.

que siempre se preocuparon por mis estudios,

**A mis maestros por su enseñanza y paciencia:**

**DR. EVERARDO BAROJAS WEBER**

**DR. RAFAEL SANCHEZ FONTAN**

**Asesor de tesis:**

**DRA LOURDES ARELLANES G.**

**A mis Hermanos:**

**Irma, Ivonne, Reynaldo , Román y Rodrigo.**

**Por su apoyo incondicional.**

**A mi Abuela.**

**Modesta Barragán de Fernández.**

**A mis amigos, Cuñados y compañeros de carrera  
y de especialización.**

Muy especial a las personas que me apoyaron a  
continuar con mis estudios de especialización.

**Dr. Gustavo Del Castillo.**

**Sr. Gabriel Alarcón.**

**Sr. Guillermo Alarcón.**

**Sr. Juan Gómez.**

**Sr. Sergio Reguero.**

## INDICE

1.- Resumen .....	pag. 6
2.- Antecedentes .....	pag. 7
3.- Causas .....	pag. 8
4.- Manifestaciones Clínicas .....	pag. 10
5.- Tratamiento .....	pag. 12
6.- Material y Método .....	pag. 14
7.- Resultados .....	pag. 16
8.- Conclusiones .....	pag. 25
9.- Comentario .....	pag. 26
10.- Bibliografía .....	pag. 27

# **EVALUACION DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA EN CONJUNTIVITIS PRIMAVERAL.**

**DR. René Lazcano Fernández \***

**DR. Arturo Pacheco Ochoa \*\***

## **RESUMEN.**

El Clorhidrato de Ranitidina es un fármaco que actúa como antagonista de la histamina a nivel de los receptores H-2.

A 95 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis primaveral se les aplicó clorhidrato de ranitidina a diferentes concentraciones los efectos tóxicos o secundarios y la efectividad terapéutica fueron evaluados semanalmente.

No observamos ningún efecto tóxico o secundario durante el estudio. Encontramos una mejoría clínica evidente.

\* Residente de tercer año del Hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

\*\* Ex-Médico adscrito del Hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.



## ANTECEDENTES.

La conjuntivitis primaveral es una forma localizada de alergia tipo I (o respuesta anafiláctica), que también es mediada por la inmunidad celular (hipersensibilidad tipo IV). Se trata de una inflamación bilateral de la conjuntiva con recurrencias estacionales, pero que puede permanecer activa en muchos pacientes durante todo el año.

Fue descrita por primera vez por Arlt en 1846 en pacientes que presentaban inflamación e infiltración límbica. En 1871 Von Graefe describió las características proliferaciones que ocurren en la conjuntiva tarsal, en 1880 Horner describe puntos blancos y elevaciones del lado nasal y temporal del limbo, 9 años más tarde fueron llamadas manchas de Trantas, en 1903 Herbert descubre eosinófilos en conjuntiva de pacientes con esta patología.

Se encuentra una incidencia del 75% en hombres y un 25% en mujeres, teniendo índices más altos entre los 6 años y la pubertad aunque se han reportado casos entre 1 mes a 75 años con prevalencia de 11 a 13 años, disminuyendo la sintomatología de los 16 a los 21 años Clasicamente aumenta la sintomatología en el verano y disminuye en el invierno .

## CAUSAS

Allansmith<sup>(7)</sup> en 1961 descubre anticuerpos séricos en 69 % en pacientes con conjuntivitis primaveral, Neumann en 400 pacientes demuestra que en la lagrimea hay elevación de IgE, Prausnitz-Kusner comprueba lo anterior con una prueba de radioinmunodifusión. Alimudden reporta en 1050 pacientes que el 90 % presentaban eosinofilia, 40 % local (osea en conjuntiva) y 4 al 12 % sistémica. Del 26%-82% de los pacientes tenían historia familiar de atópia, y algunos presentaban dermatitis atópica<sup>(7)(12)</sup>.

La fisiopatología de la conjuntivitis primaveral ha sido ampliamente estudiada, sin lograr el completo conocimiento de los factores desencadenantes. Se sabe que la ruptura de los mastocitos son los responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas mediante la liberación de una serie de sustancias como la histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos y neutrófilos, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, factor activador de plaquetas y prostaglandinas<sup>(7)</sup>.

La histamina es liberada en reacciones de hipersensibilidad inmediata, llevando a cabo sus efectos por medio de receptores H. Actualmente se conocen dos tipos de receptores histaminérgicos en la superficie del globo ocular: H-1 y H-2. La estimulación de los receptores H-1 ocasiona vasodilatación, aumentó de la permeabilidad capilar, edema y prurito. Los

receptores H-2 recientemente descubiertos (1981) causan vasodilatación, quemosis, prurito y estabilización de los mastocitos<sup>(7)</sup>.

Se han efectuado innumerables estudios que tratan sobre la eficacia del cromoglicato de sodio en la estabilización de los mastocitos, como medida terapéutica en las conjuntivitis alérgicas<sup>(11)</sup> Se han empleado antihistamínicos tópicos H-1, logrando mejoría de los síntomas en las alergias oculares. Asimismo, se han llevado a la práctica algunos ensayos con cimetidina, con el afán de contrarrestar las acciones de la histamina sobre los receptores H-2, encontrándose que asociada con un antihistamínico H-1 (pirilamina, antazolina), disminuye la hiperemia y el edema conjuntival y reduce la quimiotaxis de eosinófilos, con un consecuente menor daño del epitelio de la conjuntiva<sup>(11)(12)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

El Primer síntoma que aparece es ojo rojo, seguido de prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y fotofobia.

Entre los signos que podemos encontrar, tenemos : hiperemia conjuntival, sobre todo en la porción central de la conjuntiva tarsal, hay hipertrofia papilar predominantemente en la porción superior de la conjuntiva tarsal, las papilas característicamente son grandes, irregulares, debido a la marcada hiperplasia de tejido conectivo e infiltrado inflamatorio ( con eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos y predominantemente macrófagos ) el paciente puede presentar ptosis mecánica por las lesiones antes mencionadas.

Los Puntos blancos de Horner o Trantas, son frecuentemente encontradas en conjuntiva bulbar y menos frecuentemente en conjuntiva tarsal pero se han reportado casos en cornea. En conjuntiva bulbar se aprecian abundantes folículos.

Entre as complicaciones se encuentran queratitis mecánica causada por las papilas que lesionan el epitelio, que puede posteriormente formar una ulcera típica, central, regular generalmente no vascularizada, con cambio en la curvatura de la

cornea que puede dar un astigmatismo miópico y hasta en ocasiones queratocono o queratoglobos.

El padecimiento es Autolimitado en 4 a 6 años con algunos casos de larga evolución, con secuelas como pannus y opacidades superficiales.

Hallazgos histopatológicos .-Caracterizado por vasos de neoformación y formación de papilas por la infiltración de polimorfonucleares leucocitos, eosinófilos, basófilos y mastocitos. La hiperplasia de tejido conectivo y sobre papilas gigantes, la colagena y vasos sanguíneos también están hialinizados, y pueden llegar a queratinizarse.

Diagnóstico. Sobre todo es a base de los hallazgos clínicos ya antes mencionados.

## TRATAMIENTO.

La Conjuntivitis primaveral es una afección crónica, recurrente que con frecuencia impide llevar una vida normal a quienes la padecen, hasta hoy no ha sido posible el establecimiento de un régimen terapéutico eficaz, por lo que su control resulta de muchas veces refractario a todo tipo de tratamiento.

En la actualidad se cuenta con medidas generales y tratamiento farmacológico.

Medidas generales.- Climatoterapia (mejoría de sintomatología en climas fríos) psicoterapia y compresas frías.

Tratamiento farmacológico.-Agentes mucolíticos (acetil cisteína) puede ser útil en casos de remoción de exudado aliviando síntomas que causa. Vasoconstrictores : Reduce la hiperemia y edema temporalmente sin cambios significativos. Antihistaminicos : La Cimetidina en estudios anteriores ha dado buenos resultados. El Cromoglicato de sodio estabiliza los mastocitos y tiene eficacia terapéutica. Los glucocorticoides tópicos han demostrado ser los más eficaces para lograr la mejoría clínica, pero sus efectos adversos son muy numerosos por los que su aplicación crónica puede ser muy arriesgada.

La Radiación y el tratamiento quirúrgico puede recomendarse para remover placas corneales pero no garantiza mejoría en estos pacientes.

El Clorhidrato de Ranitidina (clorhidrato de N-[2(5(dimetil aminometil)-2-furanil metil ]tio ]etil -N 1-metil 2 nitro 1,1 etenediamina, a diferencia de la cimetidina carece del grupo imidazol y posee un anillo furano . Es un antagonista de la

histamina a nivel de los receptores H<sub>2</sub>, es un potente inhibidor de la secreción gástrica basal o estimulada en los animales y en el hombre.

Farmacología clínica : Es utilizado principalmente en pacientes con úlcera péptica. La administración de clorhidrato de Ranitidina no origina cambios histopatológicos sobre la mucosa gástrica encontrándose solamente cambios en la disminución en la actividad secretora de las células parietales.

La presentación de clorhidrato de Ranitidina es de tabletas de 150 mg y ampolletas de 50 mg en 5 ml ,las soluciones compatibles con cloruro de sodio al 0.9 % dextrosa al 5% , bicarbonato de sodio y solución hartman.

## MATERIAL Y METODO.

PRIMER GRUPO. - Se estudiaron 30 pacientes, en los cuales se les aplicó 1mg de Clorhidrato de ranitidina en 5 ml de Naturalag (0.2 mg/ml), cada 4 hrs por 4 semanas para observar algún efecto secundario o reacción tóxica.

SEGUNDO GRUPO. - Se estudiaron 5 pacientes, aplicando diferentes concentraciones :

- 1 mg Clorh. ran. en 5 ml de Naturalag. (0.2mg/ml)
- 5 mg clorh. ran. en 5 ml de Naturalag. (1.0mg/ml)
- 6 mg clorh. ran. en 5 ml de Naturalag. (1.2mg/ml)
- 9 mg clorh. ran. en 5 ml de Naturalag. (1.8mg/ml)

para observar efectos secundarios, reacciones tóxicas y dosis ideal.

TERCER GRUPO. - Se estudiaron 60 pacientes en estudio doble ciego con diagnóstico de conjuntivitis primaveral.

- grupo A 30 pacientes.
- grupo B 30 pacientes.

Aplicándoles 1 mg de clorhidrato de ranitidina en 5 ml de Naturalag (0.2mg/ml) cada 4 hrs durante 8 semanas, evaluándose cada semana en una hoja control con signos y síntomas graduados de 0 a ++++ (0 ausente, 4 severo) de acuerdo a :



- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1.- Foliculos  | 5.- Ojo rojo. |
| 2.- Papilas    | 6.- Prúrito.  |
| 3.- Hiperémia. | 7.- Lagrimeo. |
| 4.- Secreción. | 8.- Ardor.    |

Posteriormente los datos fueron procesados y analizados mediante la prueba T de student y comparando los resultados entre la primera semana y la octava semana de los dos grupos.

## RESULTADOS

Primer grupo de los 30 pacientes estudiados no presentaron ninguna reacción tóxica ni presentaron efectos secundarios en 8 semanas con la aplicación de Clorhidrato de ranitidina.

Segundo grupo de 5 pacientes la dosis ideal que la de .2mg/ml (1 mg de Clorhidrato de Ranitidina en 5 ml de Naturalag) en las otras concentraciones los pacientes referían ardor, hiperémia y malestar al aplicarse las diferentes concentraciones.

Tercer grupo : Se realizó el estudio estadístico y después se descubrió el doble ciego ( A= placebo , B= Ranitidina).

	FOLICULOS A		FOLICULOS B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	2.3	2.8	2.3	0.1
Mediana	2.0	2.0	2.0	0.0
Desv. Estandar	0.0	5.7	0.8	0.3
	p=.629		p=< 10(-6)	
	No son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

	Papilas A		Papilas B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	2.2	1.2	2.0	0.3
Mediana	2.0	1.5	2.0	0.0
Desv. Estandar	0.9	1.2	0.5	0.6
	$p=1.14 \text{ E } -04$		$p=< 10(-6)$	
	Son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

	Hiperemia A		Hiperemia B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	1.9	1.6	1.3	0.1
Mediana	2.0	2.0	1.0	0.0
Desv. Estandar	0.8	0.8	0.6	0.6
	$p = .527$		$p < .10 (-6)$	
	No son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

	Secreción A		Secreción B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	0.6	0.1	0.9	0.0
Mediana	0.5	0.0	1.0	0.0
Desv. Estandar	0.6	0.3	0.7	0.1
	p= 4.61 E-05		p=< 10(-6)	
	Son significativamente diferentes		Son significativamente diferentes.	

	Ojo rojo A		Ojo rojo B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	1.4	1.3	1.2	0.1
Mediana	1.5	1.0	1.0	0.0
Desv. Estandar	1.1	1.9	1.0	0.3
	p=.690		p= < 10(-6)	
	No son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

	Prúrito A		Prúrito B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	1.7	1.2	2.2	0.0
Mediana	2.0	1.0	2.0	0.0
Desv. Estandar	1.0	1.1	0.8	0.1
	$p= 1.82 E^{-04}$		$p=< 10(-6)$	
	Son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	



	Lagrimeo A		Lagrimeo B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	0.5	0.3	1.0	0.0
mediana	0.5	0.0	1.0	0.0
Desv. Estandar	0.6	0.4	0.9	0.1
	p= 3.22 E-02		p=2.78 E -06	
	Son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

	Ardor A		Ardor B	
	1 sem	8 sem	1 sem	8 sem
Promedio	1.0	0.3	1.0	0.0
Mediana	1.0	0.0	1.0	0.0
Desv. Estandar	0.9	0.5	1.1	0.2
	p=1.23 E -04		p= 2.28 E -05	
	Son significativamente diferentes.		Son significativamente diferentes.	

## CONCLUSIONES.

Con esto concluimos que el grupo que recibió clorhidrato de ranitidina es a los que se les aplicó las dosis del grupo B, además que el uso de Clorhidrato de Ranitidina no es tóxico en el ojo humano en concentraciones de 0.2 mg /ml (1 mg de clorhidrato de Ranitidina en 5 ml de Naturalag ) ni se presentaron efectos secundarios, disminuyendo la sintomatología. Utilizando esta concentración se encontró mejoría en el número de pacientes y en el tiempo.

Con esto descubrimos el doble ciego entre los dos grupos.

Por lo tanto consideramos que este fármaco es una alternativa útil para el manejo de Conjuntivitis Primaveral.

## COMENTARIO.

El uso de clorhidrato de Ranitidina es un fármaco que nos sirve para controlar la sintomatología que ocasiona la conjuntivitis primaveral en los pacientes que no han tenido mejoría a pesar de el uso de esteroides tomando en cuenta los efectos secundarios de los mismos, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes mejoraron la sintomatología. No se encuentra bibliografía que hable de el uso de Clorhidrato de Ranitidina de uso tópico como es el caso de aplicación en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis primaveral por lo que consideramos primer reporte de Clorhidrato de Ranitidina en uso Tópico en ojos humanos.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abelson MB, Allansmith MR.  
Effects of topically applied ocular descongellant and antihistamine.  
Am J Ophthalmol 1980; 90:254-8.
- 2.- Abelson MB, Udell JJ.  
H2 receptors in the human ocular surface.  
Am J Ophthalmol 1981; 99:302-04.
- 3.- Abelson MB. Baird RS.  
Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations.  
Ophthalmology. 1980; 87:812-4.
- 4.- Avella J. Binder HJ. Askense P.  
Effect of histamine H2 receptor antagonists on delayed hypersensitivity.  
Lancet. 1978; (1) 624-6.
- 5.- Leon J. Charap Ashen.  
CD Efficacy of cimetidine/pyrilamine eyedrops.  
Ophthalmology 1986; 93 :120-3

- 6.- Ellis PP (ed).  
Farmacoterapia en oftalmología. México, D.F.  
El manual moderno 1987; 34-49.
- 7.- Ewy Meyer. Eliezer K. ans salomon Z.  
Efficacy of antiprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis.  
Br. J. of ophthalmology. 1987; 71, 497-99.
- 8.- Antonio G. Sechi, Sofia tognon.  
Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal  
keratoconjunctivitis.  
Am J of ophthalmology 110; 641-45.
- 9.- Medhat el H.  
Clinical trial whit 2% sodium cromoglycate in vernal  
Keratoconjunctivitis.  
Br. J. of Ophthalmology, 1980, 64, 483-86.
- 7.- Gilbert S. Richard O'Connor.  
Ocular immunology 2a ed. 1986
- 8.- Khalid F. Tabbara, MD.  
Cromolyn effects on vernal conjunctivitis in children.  
Arch Ophthalmol 95, Dec 1977 2184-2186.
- 9.- Rocklin RE Beer DJ.  
Histamine and immune modulation.  
Adv. Int. Med. 1983; 28:225-51.

- 10.- FrestonJW.  
Cimetidine Developments. pharmacology and efficacy.  
Ann Inter Med 1982; 97, 573-80.
- 11.- Lamas E. Diaz B. Pacheco O.  
Tratamiento de conjuntivitis primaveral con cimetidina,  
antazolina y cromoglicato de sodio.  
Rev. Méx. Oftalmol. Julio-Agosto 1988; 62(4), 161-166.
- 12.- Springer Velag.  
Pharmacology of the eye.  
ED. Marvin Sears 1984.
- 13.- Secchi A. Tognon M.  
Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal  
keratoconjunctivitis.  
Am J. ophthalmolol. 1990. Dec. 15 ;110 (6), 641-5.