

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 323**

51 Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2006** **E 14170573 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2801360**

54 Título: **El uso de nicotina en el tratamiento de la hemorragia postraumática en humanos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.09.2018

73 Titular/es:

SOLIS HERRERA, ARTURO (100.0%)
Lopez Velarde 108, Col. Centro
CEP-20000 Aguascalientes, Ags., MX

72 Inventor/es:

SOLIS HERRERA, ARTURO

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 683 323 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

El uso de nicotina en el tratamiento de la hemorragia postraumática en humanos

5 OBJETIVO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nicotina para la administración por vía sublingual en dosis de 2 gotas cada hora para su uso en el tratamiento de un hifema en un paciente masculino.

- 10 Esta memoria descriptiva describe el uso de sustancias que promueven, facilitan o intensifican la liberación y la acción o actividad de la hormona α -MSH (hormona estimulante de melanocitos), como la nicotina, análogos de la misma, precursores de la misma o derivados a través de su efecto indirecto principalmente sobre los melanótrofos ubicados en la parte intermedia de la hipófisis en estrecha relación con lactótrofos. Existen diferentes condiciones patológicas susceptibles que pueden mejorarse mediante la administración de α -MSH, porque las células madre que
- 15 responden a dicho estímulo participan en varias funciones principalmente en el organismo, entre ellas tenemos, como ejemplo, (entre otros) (los siguientes ejemplos no son parte de la invención): retinopatías proliferativas en las que los fibroblastos oculares, como cualquier organismo fibroblástico, en presencia de hipoxia reaccionan secretando colágeno (Dr. Humberto Montoya de Lira, 2000), etapas iniciales de la fibroplasia retrolental, la retinopatía diabética proliferativa, la retinopatía proliferativa postraumática; la retinopatía proliferativa causada por la
- 20 hipoxia: primaria, secundaria, local y a distancia; síndrome infeccioso donde pueden prevenirse alteraciones secundarias de hígado, riñón y pulmón; en condiciones en las que el α -MSH es un factor protector contra la osteoartritis degenerativa, contra la eclampsia, contra la enfermedad de Parkinson, contra el Alzheimer, contra la artritis de diferentes etiologías, contra el rechazo de tejidos trasplantados, mejora la depresión, disminuye en un 95% el deterioro de tejidos en modelos experimentales de isquemia/reperfusión en el riñón, pulmón, intestino, protege los
- 25 vasos sanguíneos del deterioro causado por bacterias LPS (lipopolisacáridos), protege el hígado del deterioro inducido por LPS, al mismo tiempo que α -MSH se considera un factor protector en la osteoartritis degenerativa parece proteger el cartílago. También se ha descrito el efecto antidepressivo de la α -MSH, que puede tener un papel terapéutico importante en el control de la obesidad.

30 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La α -MSH son tres decapeptidos con una potente acción antiinflamatoria, con acciones destacadas que reducen los mediadores inflamatorios, por ejemplo, reduce el nivel de factor de necrosis tumoral, incluidas las citocinas. La hormona alfa-MSH es un compuesto de 13 aminoácidos derivado de proopiomelanocortina, se expresa en varias
- 35 zonas del sistema nervioso central y en células periféricas, incluidos los fagocitos y los queratinocitos. Los efectos antiinflamatorios se deben principalmente al antagonismo de los mediadores proinflamatorios, incluidos el factor de necrosis tumoral α , la Interleukina 6 y el óxido nítrico (NO). El neuropéptido α -MSH es un modulador endógeno de la inflamación.
- 40 La idea de que la α -MSH es importante en las respuestas del huésped comienza desde la observación inicial de las propiedades antipiréticas de la molécula. La potencia de la α -MSH para reducir la fiebre como resultado de los pirógenos endógenos es espectacular: 20.000 (veinte mil) veces más que el paracetamol (Airagui, Lorena 2000) cuando se compara la relación molécula a molécula. La alfa-MSH también inhibe la fiebre causada por la endotoxina, la IL-6 y el alfa-TNF (α -TNF), por lo que tiene un efecto inhibitor sobre la IL-1, y sobre el aumento
- 45 inducido por el α -TNF en las proteínas circulatorias de la fase aguda y los neutrófilos. Por lo tanto, la α -MSH también inhibe el trauma tisular en los modelos de inflamación sistémica como el síndrome respiratorio agudo y la peritonía causada por la ligadura cecal y la punción, así como en el defecto de la isquemia renal aguda.
- La mortalidad, por combinación de insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda, alcanza un 80%. Los
- 50 traumas graves, quemaduras, hemorragias, sepsis, conmociones o los traumatismos tisulares locales graves pueden iniciar una respuesta inflamatoria sistémica que provoca una disfunción orgánica múltiple y la muerte. Hay conexiones patogénicas y epidemiológicas entre el trauma renal y pulmonar. Una gran parte del aumento del riesgo debido a la insuficiencia renal aguda después de una cirugía cardíaca proviene de complicaciones renales adicionales, tales como una insuficiencia respiratoria.
- 55 El trauma tisular grave se produjo después de una isquemia prolongada en el torso inferior o durante una cirugía complicada de un aneurisma de aorta abdominal o durante un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
- En modelos animales, el trauma pulmonar secundario (o a distancia) puede iniciarse por una isquemia local grave en
- 60 el hígado, en el tracto gastrointestinal, en el miembro inferior, el riñón o pancreatitis química. Por ejemplo, el traumatismo renal por isquemia/reperfusión puede aumentar la permeabilidad vascular pulmonar, así como producir edema intersticial, hemorragia alveolar y daños de las propiedades reológicas de los eritrocitos. Debido a que el pulmón tiene el mayor trauma microcapilar del organismo, responde a los signos proinflamatorios circulatorios con la activación de macrófagos pulmonares, secreción de citoquinas proinflamatorias, atracción de neutrófilos y
- 65 macrófagos, lo que finalmente resulta en un trauma pulmonar.

Hay muchas similitudes en la activación de las vías locales del trauma tisular, después del trauma pulmonar y el traumatismo pulmonar secundario y renal agudo.

La isquemia/reperfusión renal causa apoptosis y necrosis en los túbulos proximales del recto e infiltración inflamatoria de leucocitos. Al principio del período de reperfusión, hay una activación de las quinasas activadas por el estrés (por ejemplo, la proteína quinasa p-38 activada por mitógenos [MAPK]) y por la transcripción del factor kB de factores nucleares (NF-kB) y el activador de proteínas (AP-1) y la inducción de citoquinas proinflamatorias (α -TNF y moléculas de adhesión (molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1]). La inhibición selectiva del α -TNF y/o de la ICAM-1 disminuye el trauma renal agudo. Paralelamente, las trazas proinflamatorias NFkB, p-38 y AP-1 se activan después de un trauma pulmonar agudo, y la inhibición de NF-kB y p-38 reduce el trauma pulmonar a distancia o secundario. Si bien no hay ningún agente que haya demostrado inhibir el trauma local y el trauma pulmonar a distancia. Por ejemplo, el inhibidor de p-38 CNI-1493 reduce parcialmente el trauma pulmonar a distancia, pero no tiene efecto en el trauma renal subyacente por isquemia/reperfusión.

15 La hormona alfa-MSH (un estimulante de los melanocitos) es una citocina antiinflamatoria que inhibe la inflamación sistémica crónica o aguda. La alfa-MSH inhibe el trauma renal por isquemia/reperfusión, por administración de cisplatino o después de un trasplante de un donante marginal, pero no después de la administración de mercurio (el mercurio envenena los melanocitos).

20 El mecanismo de acción de la α -MSH es amplio y las acciones documentadas por nosotros son: la inhibición de los rastros inflamatorios, citotóxicos y las vías apoptosis activadas por la isquemia renal.

Se ha demostrado que la α -MSH inhibe la activación del α -TNF y la ICAM-1 cuatro horas después de la reperfusión. Si bien los mecanismos moleculares anteriores activados por la α -MSH no se esclarecen. En modelos de enfermedad por isquemia/reperfusión y otras similares, la α -MSH inhibe la producción de muchas citocinas, quimiocinas y la sintasa inducible de óxido nítrico. Ello sugiere que la α -MSH actúa en una o varias etapas iniciales comunes en la vía inicial de la inflamación. Estudios recientes han demostrado que la α -MSH suprime la estimulación de NF-kB en la inflamación cerebral y en el cultivo celular expuesto a LPS (lipopolisacáridos).

30 La alfa-MSH también inhibe la p38 MAPK en células de melanoma B16 y en AP-ligando-ADN en fibroblastos dérmicos, pero no en macrófagos. Mediante ello, se ha determinado que la α -MSH disminuye el trauma pulmonar causado por el trauma renal por isquemia/reperfusión.

En modelos animales, se ha demostrado que la creatinina sérica aumenta, de forma importante, a las 4, 8 y 24 horas después de la isquemia/reperfusión renal en comparación con el testigo y el animal de control. Al mismo tiempo, los animales que recibieron la α -MSH tenían niveles más bajos de creatinina que los animales que solo tenían vehículos y menos cilindros y la necrosis se evaluó mediante citología cuantitativa a las 4 horas.

Efectos de la α -MSH en la acumulación de leucocitos: los estudios preliminares han demostrado que la isquemia renal causa infiltración leucocitaria en el riñón y el pulmón y la α -MSH inhibe la acumulación local de leucocitos después de la inflamación aguda y en la isquemia renal. La tinción con estearato de cloroacetato muestra un aumento en la acumulación de leucocitos en el pulmón cuatro horas después de la isquemia/reperfusión renal en comparación con los animales testigos. El tratamiento con la α -MSH antes de liberar el parche (abrazadera) disminuye la infiltración de leucocitos. Estos cambios se evaluaron contando células positivas de estearato en el pulmón y el riñón. Hubo leucocitos infiltrantes elevados en el pulmón y el riñón en etapas muy tempranas después del trauma renal por isquemia/reperfusión, y dicha acumulación se inhibió mediante la α -MSH.

Efectos de la α -MSH en el α -TNP y la ICAM-1. La isquemia renal aumenta el α -TNF y la ICAM-1 y la inhibición de ambas vías disminuye, de forma espectacular, el daño renal. Se ha encontrado que la isquemia renal causa la fosforilación (por medio de la activación) del Ikb α citosólico en el riñón y en el pulmón durante 15-30 minutos después de la reperfusión. La administración de α -MSH justo antes de la liberación del parche (abrazadera) inhibe la fosforilación del Ikb α tanto en el riñón como en el pulmón.

La fosforilación del Ikb α causa su propia destrucción; permite que los dímeros de NF-kB que contienen p65 se trasladen al núcleo. Como era de esperar, la fosforilación del Ikb α deja aparecer p65 en el núcleo rápidamente en el riñón así como en el pulmón, lo que podría inhibirse con la administración de α -MSH.

El ligando de la actividad de NF-kB aumentó rápidamente tanto en pulmón como en riñón al final del período de isquemia, el tratamiento con α -MSH inhibió la actividad del ligando de NF-kB en el riñón y el pulmón.

La isquemia/reperfusión renal también causa una fosforilación rápida (y, por supuesto, la activación) de la p38 de riñón y pulmón sin cambios en la p38 total. La fosforilación de la p38 se inhibió con el tratamiento con α -MSH.

Se ha encontrado que las células inflamatorias infiltran, intensa y rápidamente, el pulmón después de la isquemia renal, y se ha demostrado que la α -MSH tiene un efecto espectacular en el trauma pulmonar, ya que inhibe la infiltración pulmonar en 4 y 8 h después de la isquemia renal con efectos similares en el riñón. El efecto de la α -MSH

es más espectacular a las 8 horas que en 4, puede ser porque puede inhibir la mayoría de las respuestas tempranas de estrés/inflamatorias, algunas o todas ellas pueden contribuir a la capacidad de la α -MSH de disminuir el progreso del daño.

- 5 Se ha encontrado que la isquemia/reperfusión renal aumenta los niveles de ARNm (mensajero) en el α -TNF y la ICAM-1 después de la inhibición de cisplatino.

La alfa-TNF es importante en la patogénesis del daño a un órgano a distancia porque los anticuerpos contra el α -TNF reducen el daño pulmonar después de la isquemia hepática y los agentes que disminuyen el daño pulmonar a distancia también disminuyen el α -TNF ubicada en el tejido pulmonar. Este dato sugiere la importancia de la inflamación y el α -TNF particularmente en el trauma pulmonar a distancia inducido por isquemia o el daño a órganos extrapulmonares.

- 15 Algunos de los efectos de la α -MSH están probablemente mediados por efecto directo sobre los leucocitos, porque los neutrófilos y los macrófagos expresan receptores para la α -MSH.

La alfa-MSH inhibe la migración de neutrófilos in vitro y la producción de óxido nítrico en el cultivo de macrófagos. Si bien la α -MSH inhibe el daño por isquemia/reperfusión renal hasta la ausencia de infiltración de leucocitos, lo que sugiere que la α -MSH también puede actuar de diferentes maneras con respecto a los leucocitos.

20 La administración de α -MSH justo antes de la reperfusión tiene un gran efecto protector tanto en el pulmón como en el riñón. La alfa-MSH reduce, de forma espectacular, la activación del daño pulmonar a distancia o secundario causado por trasplante de pulmón, pancreatitis, isquemia hepática, hemorragias o reacciones secundarias a lipopolisacáridos bacterianos.

- 25 Se desconocen los acontecimientos que causan daño renal a distancia después de la isquemia/reperfusión renal.

El pretratamiento para la isquemia a distancia que inhibe la quinasa terminal C-Jun N y la activación de la p38 previene el daño renal después de la isquemia/reperfusión pero, desafortunadamente, no es una alternativa terapéutica viable, es mucho más práctica la administración de α -MSH.

Cada vez hay más datos que sugieren la activación del producto de NF- κ B y pueden causar la secreción de α -TNF después de la isquemia del miocardio y la isquemia renal.

35 La insuficiencia pulmonar aguda y renal combinada presenta una morbilidad y mortalidad extremadamente altas, cuyos mecanismos subyacentes son desconocidos. El trauma tisular grave presentado en las quemaduras, en los pacientes politraumatizados, en la isquemia prolongada del torso inferior o cirugía complicada por aneurisma abdominal, frecuentemente provocan los acontecimientos posteriores que causan las múltiples insuficiencias orgánicas. En realidad, las etapas terapéuticas disponibles son muy elementales y están limitadas a sustituir la función del órgano perdido, controlar la ventilación y la diálisis; prevenir el barotraumatismo y optimizar la función cardiovascular con resucitación del volumen adecuado y soporte inotrópico. El tratamiento con medicamentos no es deseable. Recientemente, la proteína C activada mostró cierta utilidad para disminuir la muerte por sepsis. Estrategias adicionales para prevenir y/o tratar múltiples insuficiencias orgánicas serán extremadamente útiles. En este momento, no conocemos ningún medicamento que reduzca el daño pulmonar ni el daño renal.

45 Se ha demostrado que la administración de α -MSH justo antes de la reperfusión inhibe el daño renal agudo y el daño pulmonar.

50 La capacidad de la α MSH para inhibir el daño en ambos órganos, la extensión de la protección que alcanza o recibe y el amplio mecanismo de acción distingue el α -MSH de otros agentes utilizados para prevenir, limitar, proteger o retrasar el daño por isquemia/reperfusión.

Esto sugiere que la α -MSH puede tener un importante efecto terapéutico en pacientes adecuados. (Deng, Hu, Yuen, Star, Am J Respir Crit Care Med Vol 169 págs. 749-756, 2004).

55 La alfa-MSH puede tener un papel terapéutico importante en el tratamiento de vasculitis, sepsis, enfermedades inflamatorias crónicas y agudas de distintas etiologías. (Endocrinology 144: 360-370, 2003).

60 En la hemodiálisis intermitente, se puede apreciar de forma característica la elevación de α -TNF, IL-6 y NO de manera que la α -MSH se libera en estos pacientes para contrarrestar los efectos proinflamatorios de estas citoquinas (Lorena Airagui, Leticia Garofalo, Maria Grazia Cutuli, Nephrol Dial Trans 2000 (15): 1212-1216).

65 La alfa-MSH modula el α -TNF local y circula en modelos experimentales de inflamación cerebral (Nilum Rajora, Giovanni Boccoli, Dennis Burns. The Journal of Neuroscience 15 de marzo de 1997; 17 (6): 2181-2186.) En esta investigación, la secreción de α -TNF en el sistema nervioso central fue inducida con una inyección local de LPS bacteriano. La concentración plasmática de α -TNF tuvo una elevación importante después de la aplicación central de

LPS, lo que indica que la respuesta periférica del huésped se incrementó con la inducción del signo del SNC.

La inhibición de la síntesis de α -TNF con la α -MSH se confirmó mediante la inhibición del ARNm. Aunque algunas citoquinas inflamatorias contribuyen a la inflamación del sistema nervioso central (SNC), el α -TNF es especialmente importante porque se identifica como un agente importante en enfermedades fisiopatológicas del SNC como la esclerosis múltiple, la infección por VIH del SNC, la enfermedad de Alzheimer, la meningitis, el traumatismo craneoencefálico grave en consecuencia la isquemia/reperfusión y/o trauma. El aumento de los niveles de α -MSH, por administración endógena o exógena, tiene un importante efecto terapéutico o profiláctico a la hora de disminuir las enfermedades con el α -TNF aumentado, como se ha mencionado anteriormente.

Efecto de la α -MSH en la degeneración del sistema nervioso central (SNC). Casi todas las enfermedades degenerativas del SNC se asocian con inflamación crónica.

Una etapa importante de este proceso es la activación de células mononucleares fagocíticas cerebrales llamadas microglia. Se ha informado sobre los efectos del neuroprotector de la nicotina debido a su acción sobre los receptores antagonistas nicotínicos selectivos:

$\alpha 7$; en enfermedades como Parkinson, Alzheimer, depresión, obesidad, envejecimiento, etc. (Cholinergic modulation of microglial activation of $\alpha 7$ nicotinic receptors. R Douglas Shytle, Takashi Mori, Kira Townsed, Journal of Neurochemistry, 2004, 89, 337-443).

Es congruente que los efectos beneficiosos de la α -MSH incluyen organismos completos como: piel, mucosas, ojos, intestino, músculos, articulaciones, etc., porque tienen vías metabólicas comunes estimuladas por dicha hormona.

La referencia del documento US 2005/282906 A1 se refiere a una materia objeto similar. Dicha referencia describe un procedimiento para reducir el tiempo de hemorragia en un sujeto mediante la activación de la vía antiinflamatoria colinérgica en un sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nicotina para la administración por vía sublingual en dosis de 2 gotas cada hora para su uso en el tratamiento de un hifema en un paciente masculino.

La invención consiste principalmente en la administración de nicotina, análogos, precursores de la misma o derivados de la misma, a pacientes adecuados, en farmacóforos y dosis efectivas, por la vía adecuada en cada caso; en forma terapéutica y/o profiláctica, a través de su efecto sobre el hipotálamo (acción principal pero no única), la liberación de α -MSH inducida por los melanótrofos de la parte intermedia de la hipófisis, ya que esta secreción (α -MSH) es tónica. Mediante el hipotálamo tiene un efecto supresor más que secretor, para diferenciarse de otros efectos hipotalámicos sobre la hipófisis. Parece ser una de las pocas hormonas hipofisarias liberadas de forma tónica (constante) y el hipotálamo inhibe esta liberación a través de la secreción de dopamina (hipotalámica) (otra hormona hipofisaria liberada de forma tónica es la prolactina de los mamíferos). Los precursores de la nicotina, análogos de la misma, o derivados, administrados de forma adecuada en dosis efectivas y el farmacóforo adecuado, provocan un efecto sobre la disminución de la secreción de dopamina en el hipotálamo, y los melanóforos de la parte intermedia de la hipófisis liberan α -MSH de forma tónica (a más inhibición hipotalámica, menos liberación de α -MSH tónica, y viceversa), como ocurre durante toda su vida, como resultado de varios factores, dicha secreción se ve disminuida y/o inclusive interrumpida; dichos factores pueden ser ambientales, emocionales, distintas enfermedades agudas o crónicas, enfermedades infecciosas, cirugías, distintas acciones terapéuticas, pesticidas, hormonas, agentes químicos, distintos tipos de xenobióticos, etc., inciden en la secreción de α -MSH en todos los casos, en uno u otro sentido La acción de la nicotina sugerida en esta patente, y quizás no solo el efecto único de la nicotina, análogos de la misma, precursores de la misma o derivados, dicha acción es provocar que la α -MSH se libere principalmente de los melanótrofos ubicados en la parte intermedia de la hipófisis en estrecho contacto con mamótrofos, aunque no es la vía única, la cual tal vez esté documentada de forma completa, más científica, porque hasta ahora es la única forma en que podemos documentar de forma más completa y científica, sin descartar otros puntos de acción, la piel (queratinocitos), folículo piloso, etc.

Acerca del uso de la nicotina en esta patente, tenemos algunos ejemplos, en los que los ejemplos 1 y 2 no son parte de la presente invención.

Ejemplo 1. Paciente femenina de 27 años que se encuentra en el noveno mes de embarazo sin diabetes o antecedentes de hipertensión o neuropatía. Ningún antecedente quirúrgico comienza con un dolor intenso en la zona renal derecha en 72 horas de evolución, no puede dormir, requiere la administración de analgésicos cada tres horas. Veinticuatro horas después se le administró amikacina IM cada 12 horas. Ella no podía estar en una postura libre debido al intenso dolor, aparte de las molestias naturales en el noveno mes de embarazo. Se decidió administrar nicotina en vehículo acuoso por vía sublingual en una concentración de 3 mg/ml.

Al principio se administraron 15 gotas y 30 minutos después 10 gotas más. La paciente durmió y, después de tres

días, pudo dormir toda la noche, el dolor disminuyó de manera significativa que no despertó. El estado físico general mejora de forma espectacular, el analgésico se limitó a la mitad de una aspirina cada 12 horas y el curso de los antibióticos continuó durante 8 días más. La nicotina se administró durante 4 semanas en dosis de 5 gotas por vía sublingual cada tres horas.

5

Ejemplo 2. Paciente masculino recién nacido, (su madre es paciente del ejemplo 1) nacida por cesárea que tuvo en las primeras horas hipotermia y vómito, pocas horas después aparecieron petequias en la espalda, en el análisis de sangre se encontró plaquetopenia y aumento del análisis de velocidad de sedimentación, teniendo en cuenta de que se trataba de una sepsis, se administró inicialmente amikacina IV; de acuerdo con el tratamiento de la madre, se

10

inició la administración de nicotina por vía sublingual en una dosis de 1 gota cada 12 o 24 horas, en concentración de 3 mg/ml. El paciente durmió profundamente y durante mucho tiempo, curiosamente el corazón aumentó su frecuencia de 110 por minuto a 130 y el oxígeno periferal no disminuyó en un 93%. Veinticuatro horas después, el bebé había aumentado 80 gramos de peso. Ahora el niño está creciendo bien y sin consecuencias.

15

Ejemplo 3. Paciente masculino de 25 años con hemorragia postraumática (hifema). Lo revisaron en el 14 de su enfermedad y el hifema del 90% no había mejorado con el primer tratamiento, el paciente acudió a nosotros porque su médico le sugirió una cirugía para evacuar la sangre y evitar perder el ojo. Le explicamos al paciente que el tratamiento para estimular la α -MSH podría ser una forma alternativa para proteger al tejido de la apoptosis como un potente agente antiinflamatorio, cuando la nicotina induce la liberación de α -MSH. Indicamos una dosis de 2 gotas

20

vía sublingual cada hora, el hifema fue del 90%, la visión fue mala y la presión intraocular fue de 40 mmHg a pesar del último tratamiento. Todo el medicamento fue suspendido y comenzó el nuevo tratamiento. Tres semanas después la visión fue de 20/40. La recuperación fue espectacular y completa en un 90% después de cuatro semanas.

REIVINDICACIONES

1. La nicotina para su uso en el tratamiento de un hifema en un paciente masculino, en el que la nicotina se administra por vía sublingual en dosis de 2 gotas cada hora.