

Perfil de tolerancia ocular de un cosmético para bebe *in vivo*

Ocular tolerance profile of a cosmetic product for babies *in vivo*

MSc. Flor Ángela Tobón Marulanda,^I Dr. Julián Vallejo Maya^{II}

^I Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^{II} Centro de Estudio en Derecho y Salud. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el estudio realizado previo al mercadeo de un cosmético para satisfacer la necesidad de obtener el registro sanitario, contribuye a garantizar su seguridad y eficacia para prevenir un problema de salud pública.

Objetivo: describir el riesgo ocular latente por un champú mediante pruebas *in vivo*.

Métodos: se realizó un estudio clínico hermenéutico y reflexivo, bajo la observación directa macroscópica en términos de efectos clínicos; determinación de los efectos promedios en 6 conejos mediante la escala de valores según la OCDE y estudio histopatológico de una muestra de tejido del ojo.

Resultados: el 50 % de los animales mostraron el nivel 1 de lesión ocular; el 16,67 % el nivel 2 y el 33,33 % el nivel 3. Ninguno de los animales mostró el nivel 4 (lesión máxima).

El análisis del promedio de los efectos clínicos y el análisis histopatológico confirman la sensibilidad del conejo como referente experimental aplicable para los bebés.

Conclusiones: el champú podría producir efectos oculares leves, pero el posible riesgo ocular debe ser advertido hasta que no se demuestre su inocuidad.

Palabras clave: prevención, salud pública, cosmético, irritación ocular, bebés.

ABSTRACT

Introduction: the study that is performed for health registration before marketing any cosmetic product assures its safety and efficacy to prevent a public health problem.

Objective: to describe the possible eye risk caused by a shampoo for babies through *in vivo* testing.

Methods: a clinical exploratory and hermeneutic study based on direct macroscopic observation of clinical effects; determination of average effects in 6 rabbits by the OECD value scale and a histopathological study of a sample of eye tissue.

Results: fifty percent of rabbits showed level 1 ocular injury; 16.67 % suffered level 2 whereas 33.33 % had level 3. None of the animals reached level 4 (maximum level in injuries). The analysis of the average clinical effects and the histopathological study confirmed the sensitivity of the rabbit as experimental reference that may be applicable to babies.

Conclusions: the shampoo might cause mild eye effects; however the possible ocular risk must be stated until such time as the safety of the product is proven.

Keywords: prevention, public health, cosmetic, eye irritation, babies.

INTRODUCCIÓN

La capacidad ocular normal de un ser humano es balanceada e interdependiente de cualquier efecto químico, físico o mecánico; el cual puede alterar las funciones de los ojos, en dependencia de la extensión del daño fisioanatómico que pueda alterar la visión parcial o completa. Así un cosmético como producto químico resultado de una formulación de un champú para bebés, es preparado para estar en contacto con el cabello para su higiene y puede penetrar los ojos, causando daño ocular por exposición accidental. Situación que involucra la responsabilidad civil del productor y de los profesionales de la ciencia de la salud. Asumiendo que ellos pueden afrontar dos posibles demandas: una, que el bebé sufra una probable lesión ocular por el uso del producto y, otra, la eventualidad de una responsabilidad civil derivada del nexo causal del efecto adverso en los ojos del bebé con el uso del cosmético, lo que puede generar un impacto de orden moral, social y económico; cuya prevalencia de demanda por causas oftalmológicas es alrededor del 12 %, entre las cuales está el origen de la complicación por un efecto adverso.¹⁻³

El riesgo de un efecto farmacológico latente no deseado por un cosmético, se genera por el período de exposición, dosis, características del producto y grado de la lesión. Dicho efecto definido como la irritación ocular primaria individual (IOPI) se clasifica como *reversible*, cuando el efecto ocurre rápido después de la exposición directa al producto, causando a los ojos cambios inflamatorios macroscópicos en el entorno de las membranas mucosas. Y su significado biológico es la conjuntivitis aguda, considerada como un efecto ocular benigno, aun este no haya desaparecido completamente en un período específico de 21 d en el estudio. *Irreversible*, es aquel efecto determinado como cambios microscópicos por alteración del tejido ocular.⁴⁻⁶

Prever el perfil de tolerancia ocular de un cosmético de uso cotidiano para bebés en términos de IOPI como una aproximación para pronosticar el balance beneficio/riesgo (B/R), el cual aplica de igual manera como se vale para los medicamentos y alerta sobre un posible riesgo que por definición debe ser mínimo o prácticamente nulo. Este es cambiante con el progreso técnico-científico de la ciencia y la variabilidad biológica individual, por lo que su exploración (efectos *in vivo*) alerta sobre una posible lesión ocular reversible o irreversible. Por eso la estimación de la IOPI, debe ser un requisito

para garantizar cierta eficacia y seguridad del producto y obtener el registro sanitario para comercialización y uso óptimo de un cosmético, antes de su mercadeo. Esto, implica investigar y conocer su procedencia para definir si cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura y determinar los efectos clínicos directos con su uso cotidiano.

La evaluación de la IOPI preclínica *in vivo* por cosméticos para bebés en el campo de la ciencia farmacéutica es poco explorada, y se necesita perfeccionarla para identificar efectos oftálmicos por estos productos durante el proceso de manufacturación, antes de la comercialización y antes de exponer los ojos de los bebés al cosmético. Dicha valoración involucra la aplicación de la *Lex Artis* (Ley del Arte), entendida como el conjunto de prácticas y el modo de celeridad durante el estudio de tratamientos experimentales, según la cual es substancial el fundamento legal de los siguientes parámetros referentes: 1) los conocimientos técnicos y científicos; 2) las diferentes posiciones con base en postulados científicos; 3) las circunstancias en las que se produce el evento específico que puede estar influenciado por múltiples variables endógenas y exógenas, las cuales determinan posibles efectos diferentes intra e interindividual. Siendo la Ley del Arte una guía para indagar el nexo de causalidad de un tratamiento en un método clínico cualitativo o cuantitativo con un evento favorable o desfavorable, como una media preventiva de un posible evento adverso que a su vez, se puede convertir en un problema de salud pública.^{4,7}

En Colombia, estos ensayos preclínicos *in vivo* a la luz de la Ley del Arte, requieren ser estandarizados y armonizados con los protocolos de los estudios de los productos cosméticos internacionales, en conformidad con las exigencias de la normatividad colombiana y las necesidades de la Industria Cosmética del país. Lo cual implica el conocimiento, el seguimiento y el control del sistema de garantía de calidad, considerando que los bebés tienen una mayor tendencia idiosincrática de sensibilidad a un xenobiótico.

En este sentido, se hace un llamado a reflexionar sobre la necesidad de procesar y desarrollar conocimiento en este aspecto para detectar alguna posible reacción no esperada en los ojos, después del uso de un champú, principalmente en los infantes, como lagrimeo, prurito, escozor y congestión en los ojos; considerando que un evento de estos en esta población vulnerable, puede desencadenar complicaciones de orden estético y oftálmico de diferente grado de severidad hasta la ceguera irreversible.^{2,8}

El uso razonable de conejos como biomodelo experimental, sigue siendo válido para ciertos métodos y técnicas de investigación biomédica y farmacéutica por los siguientes argumentos: 1) los ojos de los conejos no tienen pigmentación y tienen características fisiológicas y anatómicas de respuesta comparable al efecto en los ojos de un ser humano, factores que favorece varias investigaciones oftalmológicas, aplicables a seres humanos; 2) la información de IPOI *in vivo* es un referente de reflexión sobre la calidad del producto por parte de los productores para obtener el registro sanitario de comercialización y para los usuarios decidir si pueden usar o no usar el cosmético final.^{8,9}

De otro lado, la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) también acepta pruebas alternativas *in vitro* para clasificar posibles principios activos corrosivos, componentes de un producto, con el fin de minimizar el uso de animales y no someterlos a tratamientos que les genera malestar. Sin embargo, otros autores consideran que esta prueba puede tener limitaciones para un producto terminado, listo para su comercialización, debido a que no se disponen de insuficientes datos significativos obtenidos de pruebas oficiales certificadas *in vitro*, completamente correlacionadas con las características clínicas primarias de irritación directa en los ojos *in vivo* de animales por el producto terminado como un referente para reemplazar

estas pruebas y armonizarlas con el probable evento en los ojos de los infantes, una población con posibilidad de un alto grado de vulnerabilidad por el contacto directo de un cosmético terminado de deficiente calidad.¹⁰⁻¹²

Este estudio exploratorio plantea la hipótesis, según la cual: ¿existe un riesgo latente de que un champú para bebés pueda causar irritación en los ojos? Y en la eventualidad que ocurra, existir nexo de causalidad con algún cambio histopatológico producido como alteración en la cornea y en el iris; congestión en la conjuntiva palpebral y en la conjuntiva ocular; quemosis, lagrimeo, secreción y blefaroespamo. Efectos no deseados que se pueden asociar por el uso cotidiano de un champú de mala calidad y podrían convertirse en un problema de salud pública.

El objetivo del estudio fue describir el riesgo ocular latente por un champú para bebés *in vivo* mediante pruebas de IPOI para prever alguna alteración en los tejidos oculares y alertar a quienes tienen la responsabilidad de garantizar la seguridad del producto y la salud de los usuarios. Además de reflexionar sobre interrogantes por procesar, como: 1) reconocer los aportes de la investigación clínica cualitativa en animales como predictivos de un posible riesgo; 2) la necesidad de perfeccionar y armonizar los requerimientos del sistema de garantía de calidad de productos cosméticos, principalmente para bebés en conformidad con la normatividad vigente nacional e internacional, desde el punto de vista integral del proceso técnico-científico y ético que requieren de control y seguimiento; 3) si el Plan Nacional de Salud Pública colombiano, considera la prevención de factores de riesgos para la salud, como lo es el eventual riesgo latente de cambio histopatológico en los ojos de bebés por el uso de un cosmético: ¿por qué en Colombia el control y regulación insuficiente del posible evento de IPOI?¹³⁻¹⁷

MÉTODOS

Se trata de una investigación exploratoria de tipo cualitativo y descriptivo, apoyada en el enfoque hermenéutico bajo la modalidad de la observación y análisis clínico directo de la IPOI con base en la histopatología y la fisiopatología ocular del conejo la cual puede ser calificable, modificable y abierta para cimentar teoría sobre el perfil de tolerancia ocular por un cosmético para bebé aplicando el ensayo de Draize *in vivo* en los ojos de un grupo de 3 hasta 6 conejos como biomodelo experimental referente para estudiar el perfil de tolerancia ocular, recomendado por la Federal Hazardous Substances Act (FHSA), Interagency Regulatory Liaison Group (IRLG), National Science Academy (NAS) de los EU y la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD).

Según estas organizaciones, se puede obtener un resultado del 96 % de irritación positiva o negativa en un estudio inicial con 3 conejos, comparable estadísticamente con los resultados en 2, 3, 4 o 5 conejos para extrapolar resultados en seres humanos. Además, esta prueba se integró a la interpretación de la Ley del Arte, aplicable a estudios cualitativos, caracterizados por presentar una realidad que es construida por el beneficio humano en perspectiva de una realidad objetiva que se rige por leyes sociales y corresponde al andamiaje institucional, legal y normativo que sostiene un orden social específico. Y desde una realidad subjetiva que representa el modo como esa realidad es conocida, interpretada y expresada por los individuos que hacen parte del marco institucional como el objetivo de estrategias clínicas de control, seguimiento y evaluación de un eventual riesgo latente por el uso continuo de un producto para uso en seres humanos.^{5,7,13-17}

El instrumento para el registro de la información fue una escala de valores, siguiendo la guía técnica de la OECD con algunas modificaciones conforme a la normatividad de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio para un producto terminado de cosméticos en Colombia, según la Resolución 3774 de 2004, del INVIMA, considerando que existen pocos estudios cualitativos y son una necesidad del mercado colombiano para entender este tipo de estudios.^{14,17}

El proceso metodológico se hizo en dos fases: primera, antes de realizar las pruebas biológicas, se analizaron las propiedades, físico-químicas y microbiológicas del champú (producto terminado) para bebé y se confirmó que este producto cumplía con los parámetros mínimos exigidos por el Ministerio de Salud, según el Decreto 219 de 1998.

Segunda, se realizaron las pruebas biológicas en conformidad con las normas del uso correcto de animales de experimentación.¹⁸⁻²¹ Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) *Tamaño de la muestra*: se escogieron 24 conejos jóvenes sanos de la raza Nueva Zelanda, 13 hembras y 11 machos, con edades entre 11 y 12 semanas y con pesos promedios entre 3 a 4 lb; procedentes de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, Medellín, con su certificado de calidad y desparasitados con ivermectina. 2) *Unidad de análisis*: los conejos se marcaron del número 1 al 24, mediante una tabla de números aleatorios y de estos se seleccionaron seis, número sugerido por la Guía Internacional de la OECD para este tipo de estudios, teniendo en cuenta la relación de variabilidad y clasificación del efecto aceptable. (Fig.) 3) *Condiciones de mantenimiento de los biomodelos para la investigación*: se ubicaron 2 semanas antes del ensayo y se mantuvieron en condiciones de bienestar y ambientales de vivario por 15 d previos al experimento en el bioterio de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia, con un ciclo de luz/oscuridad 12 x 12 h, controlándose la temperatura 24 ± 3 °C, humedad relativa entre 30 y 70 %, alimentados con 120 g diarios del concentrado Conejin[®], suministrado en 2 porciones, una en la mañana y otra en la tarde y con agua; mantenidos alejados de aserrín, astillas o cualquier material extraño que pudiera penetrar en los ojos o producirles irritación que alteraran la respuesta del biomodelo para su adaptación. 4) *Veinticuatro horas antes del ensayo de bioactividad*, se les examinó ambos ojos con tirillas impregnadas con 1 mg de fluoresceína sódica oftálmica, estériles USP, para detectar cuerpos extraños o alteraciones oculares previas y en el caso positivo, descartar el animal. 5) *Elección aleatoria del ojo y aplicación de dosis*: a los 6 conejos se les instiló en el ojo elegido una dosis única de 0,1 mL (bajo volumen) del champú para bebé en el saco conjuntival, semejante a la cantidad que podría caer en los ojos de un infante con su uso cotidiano. El ojo no tratado se utilizó como control y se le aplicó solución salina al 0,9 %. 6) *Evaluación del grado de lesión al tejido ocular producida por el champú durante 92 d*, definida mediante una escala de ponderación o calificación de 0 a 4, como instrumento de registro primario de los valores asignados al cambio macroscópico histopatológico por la exposición directa de los ojos de los conejos al champú.^{14-16,22}

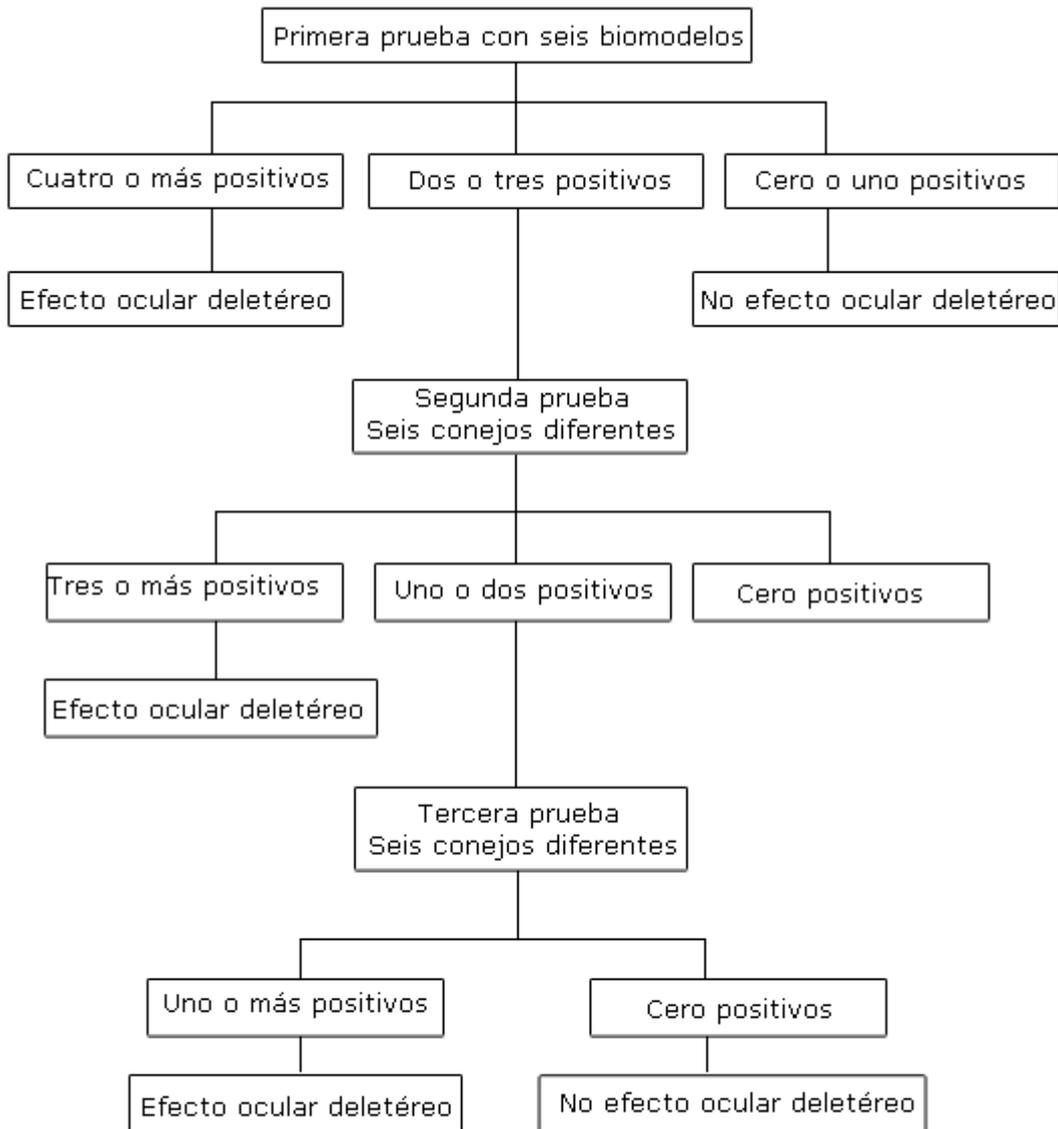


Fig. Flujo metodológico del ensayo de tolerancia ocular.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de los valores de ponderación de las observaciones de la IPOI definida como grado de cambio fisiopatológico directo por el champú de bebés, se promediaron con una desviación estándar de 0,67, aplicando la siguiente fórmula:

Desviación estándar = $\text{Rango}/6 = \text{Dato mayor} - \text{Dato menor}/6 = 4 - 0 = 0,67$.

Los datos se registraron de acuerdo con el cuadro como fuente primaria de la información del cambio ocular observado y la localización fisiopatológica de la lesión producida a través del tiempo, con la ayuda del oftalmoscopio (marca Welch Allyn), el optovisor (marca DA-5) y la aplicación de cintilla de fluoresceína en ambos ojos, después de instilado el producto, a los 3 y 30 min y luego a la 1, 2, 4, 8, 24, 48 y 72 h. Se continuaron las evaluaciones clínicas cada 24 h durante 21 d y después cada 48 h hasta los 92 d para asegurar la desaparición o la persistencia de los efectos ocasionados por el champú, tiempo suficiente para establecer la reversibilidad o la irreversibilidad del efecto clínico agudo y subcrónico.^{4,8,22}

Cuadro. Criterios clínicos de evaluación de los cambios histopatológicos macroscópicos y el grado de severidad de tolerancia ocular de un cosmético

Grado de efecto	En córnea según el área y extensión	Congestión en conjuntiva palpebral	Congestión en conjuntiva ocular	Quemosis (edema)	Cambios en el iris	Lagrimeo, secreción o blefaroespasmó
0 Ninguno	No opacidad o ulceración	Vasos normales	Vasos normales	Sin inflamación	Normal	Normal
1 Leve	Opacidad leve difusa o esparcida leve, detalles del iris bien visibles	Vasos congestionados en forma definida por encima de lo normal	Vasos congestionados en forma definida por encima de lo normal	Muy poca inflamación por encima de lo normal	Pliegues anormales, congestión, edema, sin reacción a la luz	Lagrimeo leve, blefaroespasmó leve
2 Medio	Opacidad fácilmente distinguible, detalles del iris poco borrosos	Vasos congestionados en forma difusa	Vasos congestionados en forma difusa	Inflamación moderada con eversión parcial de los párpados	Sin reacción a la luz, hemorragia	Lagrimeo intenso, blefaroespasmó moderado, secreción escasa
3 Definido	Opacidad moderada, no hay detalles visibles del iris, tamaño de la pupila poco distinguible	Vasos congestionados en forma difusa de color rojo intenso	Vasos congestionados en forma difusa de color rojo intenso	Inflamación severa y los párpados cerrados cerca a la mitad	Sin reacción a la luz, hemorragia, perforación	Lagrimeo intenso, blefaroespasmó intenso, secreción moderada
4 Severo	Opacidad severa, iris invisible	Petequias, hemorragia	Hemorragia subconjuntival	Inflamación severa y los párpados cerrados más de la mitad	Necrosis generalizada	Lagrimeo intenso, párpados cerrados, secreción abundante y malestar marcado

Fuente: OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. Paris: The Organization for Economic Co-operation and Development; 2002. Adopted: 24 de abril de 2002. Modificada por los autores.

En la tabla se muestran los resultados de la evaluación del nivel de lesión ocular que se realizó partiendo del criterio farmacológico del "Todo o Nada", es decir: "prueba positiva" (es irritante), o "prueba negativa" (no irritante). La "prueba positiva" se interpreta como aquella que al administrar 0,1 mL del champú en el saco conjuntival del conejo, produce alguna alteración de las preestablecidas en las estructuras anatómicas oculares; a partir del grado 0, para al menos cuatro conejos. La "prueba negativa", como aquella que no se presenta ninguna alteración ocular en ninguno o solo en uno de los seis animales. Si se presenta algún cambio histopatológico ocular en dos o tres animales, la prueba se repite en otro grupo de seis animales experimentales seleccionados aleatoriamente, de acuerdo con la figura y el cuadro.^{4,14,19}

Tabla. Frecuencia de biomodelos experimentales que presentaron cambio histopatológico antes de las 48 h

Tipo de lesión y número de conejos que la presentaron	Grado de alteración ocular por el champú, antes de las 48 h					Grado alcanzado después de 48 h hasta los 92 d
	0	1	2	3	4	
Alteración de la córnea	6	0	0	0	0	Todos los cambios se encontraron en el grado cero
Congestión ocular	0	3	3	0	0	
Congestión palpebral	0	3	3	0	0	
Quemosis	0	3	1	2	0	
Alteración en el iris	6	0	0	0	0	
Lagrimo, secreción, blefaroespamo	0	3	3	0	0	

DISCUSIÓN

El análisis clínico cualitativo de los valores promedios hallados de la IPOI y del grado de cambio macroscópico sobre las estructuras anatómicas de los ojos de los conejos (córnea, conjuntiva palpebral y conjuntiva ocular) por el efecto del champú, se estableció por la generación de edema, lagrimo, blefaroespamo o secreción. Donde se analiza que el cambio histopatológico conjuntival alcanzado, fue en promedio entre el grado 0 a 3, durante las primeras 48 h del estudio, tiempo en el cual los siguientes efectos fueron reversibles y desaparecieron completamente, de acuerdo a la tabla, donde se observa los siguientes resultados que se aproximan con los descritos en documentación revisada:

La quemosis fue el mayor grado de severidad alcanzado en el conejo 13 (grado 1) hasta las 4 h; a las 8 h presentó el grado 3; a las 24 h el grado 2 y después de las 48 h de la instilación del champú, desapareció el efecto. En tanto que el conejo 16, la presentó en el grado 2 en la primera hora y el grado 3 a las 2 y 4 h. A partir de las 8 h, la lesión disminuyó hasta desaparecer después de las 48 h. El conejo 7, mostró lesión grado 2 a las 8 h y a las 48 h se recuperó totalmente. *La congestión ocular*, el máximo alcanzado fue el grado 2 en los conejos número 07, 13 y 16. Mientras que en los conejos 07 y 13 se observó a las 8 h, regresando a su estado normal a las 48 h. El conejo 16 la presentó desde los 30 min hasta las 8 h y después de las 8 h regresó a grado cero. *La congestión palpebral*, el máximo valor alcanzado fue el grado 2 en los conejos números 07, 13 y 16. *La congestión ocular y la congestión palpebral* se presentó en el grado 3 y su evolución clínica fue similar. *El blefaroespamo* se presentó en grado 2 en los conejos 1 y 11 a las 4 h; y en el conejo 16 a las 8 h.^{8,9,14}

El análisis de estas evaluaciones clínicas directas de IPOI, permiten determinar: el 50 % de los biomodelos experimentales presentaron efectos indeseables reversibles; pero, no mayor al grado 1. No se presentaron cambios oculares histopatológicos macroscópicos graves en el grado 3 (lesión corneal o iritis). Las alteraciones oculares observadas desaparecieron completamente después de las 48 h, tiempo en el cual todos los biomodelos recuperaron su estado clínico ocular normal. Sin embargo, el 50 % de los biomodelos experimentales (conejos 01, 13 y 16), presentaron secreción blanquecina; tal efecto en los conejos 01 y 13 persistió hasta las 4 h después de iniciado el estudio. En contraste con el conejo número 16 en el cual dicha secreción blanquecina, persistió hasta las 8 h.

Este efecto no deseado fue reversible y pareció ser por una mayor hipersensibilidad de este animal comparado con los demás animales, lo cual puede también suceder en los bebés que usen este champú. Durante el estudio no se presentó ninguna lesión de máxima severidad del grado 4, efectos que se aproximan a los informados por la literatura.^{4,6,8}

Desde la configuración cualitativa del análisis de las estimaciones clínicas directas, estas permiten inferir por triangulación de información de la literatura acerca de la cultura y la realidad social de una población que usa cosméticos, sin conocer su procedencia y calidad. Ello, da lugar a pensar que el uso indiscriminado de cosméticos de dudosa procedencia, puede tener relación con las variables relativas dependientes de esta investigación que fueron las siguientes: 1) *Efecto crítico ocular*, aquella afinidad del champú por la córnea que es el tejido ocular más susceptible a lesiones irreversibles con secuelas de diferente grado por productos químicos. 2) *Los efectos no deseados de un cosmético, en general son menos probables*, si tiene una adecuada formulación y si esta, se desarrolla con Buenas Prácticas de Manufactura y buen sistema de garantía de calidad. Sin embargo, el riesgo latente existe. 3) *La severidad de la lesión*, en este estudio, la quemosis con un grado 3, es coherente con el principio farmacológico "no existe sustancia química inocua". 3) *la incidencia del efecto*, el 50 % de los animales presentó el grado 1 de lesión (3 conejos); el 16,67 presentó el grado 2 de alteración (1 conejo); mientras que el 33,33 %, presentó el grado 3 de lesión ocular (2 conejos). Ninguno presentó el grado 4, máxima lesión ocular. 4) *La reversibilidad*, medida en el tiempo necesario (92 d) para que todos los cambios macroscópicos desaparecieran; sin embargo, en este estudio, el tejido conjuntival retornó a su estado normal a las 48 h.

Análisis histopatológico

El propósito de este análisis fue verificar la existencia de posibles alteraciones microscópicas del tejido ocular para darle mayor soporte científico y clínico al estudio, considerando que los resultados por este método son más sensibles y objetivos en la determinación de cambios histopatológicos oculares sutiles, moderados y severos. Para realizar esta prueba, se seleccionó un biomodelo experimental al azar de los conejos que presentaron lesión después de finalizar las pruebas de tolerancia ocular del champú a los 92 d. Se practicó enucleación del ojo afectado por producto, bajo anestesia general con 25 mg/kg de ketamina al 5 % vía intramuscular y se envió al Laboratorio de Patología de la Facultad de Ciencias Pecuarias de la Universidad de Antioquia, donde se realizó el análisis microscópico con un lente objetivo de un microscopio óptico Leica DMLS en los aumentos de 4, 10, 20, 40, 100, 200 y 400. El análisis microscópico de este estudio, confirmó lesiones leves a moderadas, comparables con los resultados de las evaluaciones clínicas directas primarias en términos de severidad, magnitud y reversibilidad.⁶

Los análisis de los resultados de este estudio por el efecto directo del champú en esta investigación exploratoria, permite confirmar la hipótesis planteada y hacer las siguientes reflexiones, centradas en sus fortalezas:

-La revisión teórica y la divulgación técnico y educativa para realizar esta prueba, como una formación práctica de pensar y estudiar la realidad social con relación al uso de cosméticos para bebés, sin conocer ciertas características de su calidad, acordes a referentes bioéticos, aprobados en el ámbito nacional e internacional. Aspecto importante de resaltar desde la docencia como parte de la formación investigativa con impacto social.

-La evaluación clínica directa de IPOI por un producto terminado para bebé, mediante la indagación de cambios histopatológicos en los ojos de animales mamíferos, como un modelo referente importante en el proceso del sistema de garantía de calidad, es un paso para avanzar hacia la investigación de indicadores de riesgo cuantitativos por su uso cotidiano.

-El reconocimiento de la ayuda clínica cualitativa y su significado en términos de los cambios macroscópicos en las estructuras anatómicas de los ojos; por ejemplo, la aparición de congestión conjuntival o quemosis, que puede significar, según el tiempo transcurrido después de la instilación del champú, un efecto transitorio y benigno o por lo contrario, puede representar un efecto corrosivo y deletéreo de este. Esto confirma la hipótesis que existe un riesgo latente.

-La comprensión de que la investigación clínica cualitativa en el campo de las ciencias biomédica y farmacéutica, está poco estudiada. Y esta es un referente guía, también importante, considerando que los infantes constituyen una población de especial cuidado, debido a que existen marcadas diferencias entre la respuesta de los tejidos u órganos de estos, comparados con los efectos en los adultos.

El análisis clínico del efecto macroscópico y microscópico ocular en animales por la formulación de varias sustancias químicas del champú, es una herramienta preventiva esencial en el ejercicio biomédico y farmacéutico. Teniendo en cuenta que en Colombia existe la producción y comercialización de estos productos en el mercado informal en condiciones muy poco adecuadas que aumenta el riesgo latente, pronosticar el mínimo posible de cambios oculares macroscópicos preclínicos. A la vez que dicho estudio sea utilizado como lo exigen los organismos reguladores internacionales para su clasificación toxicológica y de esta dependa la elaboración de cosméticos. Por lo que debe aparecer en la etiqueta del producto terminado como requisito referente y una herramienta esencial en el ejercicio de la investigación, comercialización y uso de cosméticos para bebés.^{2,14,23}

Esta investigación experimental sobre el análisis de los efectos clínicos y microscópicos producidos por la instilación de un champú para bebés, permite aportar a la comunidad científica de este campo y a los entes sanitarios de control, acerca del conocimiento que es poco probable que un producto cosmético para bebés que no cumpla estrictamente los parámetros de Buenas Prácticas de Manufactura y de Calidad, sea completamente inocuo, desde el punto de vista farmacológico y clínico. En este caso el producto analizado, podría producir efectos oculares leves en los bebés de la población en general. Por lo cual, el posible riesgo ocular debe ser advertido hasta que no se demuestre su inocuidad.

De igual manera, este estudio hace una aproximación de que el champú estudiado presenta poca posibilidad de producir lesión grave a los ojos de los bebés y de los niños, pero no se puede dejar de lado el establecer las precauciones que se deben tener con su uso cotidiano. Si bien, no generó lesión microscópica en el tejido celular ocular de los biomodelos analizados; sin embargo, para obtener el registro sanitario de comercialización, a la formulación del champú, se le deben hacer ciertos ajustes de manufactura con base en los datos obtenidos de las pruebas de IPOI generada para minimizar el riesgo latente. Dato que debe aparecer en la etiqueta del producto terminado para una mayor certeza de que el cosmético produciría una mínima IPOI en los infantes y en los niños, considerando que esta población tiene una sensibilidad ocular significativa al riesgo latente hasta que no se le compruebe la inocuidad al producto. Además, estos análisis de las variables relativas de esta investigación, son requisitos fundamentales para validar el proceso de Prácticas de Manufactura y de Calidad del Producto que describe una aproximación a la garantía de eficacia y seguridad del champú estudiado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross M, Pawlina W. El ojo. En: Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007. p. 894-926.
2. Rieger MM. Harry's Cosmeticology. 8a ed. New York: Chemical Publishing; 2000.
3. Manrique JI. Responsabilidad en oftalmología. Revista Médico-Legal. 2003;12(3):36-53.
4. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. Métodos y determinaciones en Farmacología. En: Farmacología. 5 ed. Editorial Elsevier (Madrid). 2004. p. 80-90.
5. Straus A, Corbin J. Basics of qualitative research. Techniques and procedures for developing grounded theory. Medellín: Universidad de Antioquia; 2002. [1ra edición traducida al español].
6. Wilcock B. Eye and Ear. In: Pathology of Domestic Animals. Edited by M. Grant Maxie. Fifth edition, Vol. 1. London: Saunder-Elsevier; 2007. p. 459-546.
7. Le Tourneau P, López M, Bello D, Ballesteros J, Carillo R, Cesano J. Tratado de responsabilidad médica: responsabilidad civil, penal y hospitalaria. Deber de actuación diligente (Lex Artis). Buenos Aires: Legis Argentina; 2007. p. 78.
8. Mosberg AT, Hayes AW. Subchronic toxicity testing. En: Hayes WA. Principles and Methods of Toxicology. 3ra ed. New York: Raven Press; 1994. p. 221-35.
9. Bahekar PC, Shah JH, Ayer UB, Mandhane SN, Thennati R. Validation of Guinea pig model of allergic rhinitis by oral and topical drugs. Int Immunopharmacol. 2008;8(11):1540-51.
10. Sicán VR. Determinación del potencial de irritabilidad ocular causado por surfactantes contenidos en champús para bebé aplicando el método de tolerancia *in vitro* con eritrocitos. [Tesis pregrado Química Farmacéutica]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2006.
11. Matsuda S, Hisama M, Shibayama H, Itou N, Iwaki M. *In vitro* eye irritancy test of lauryl derivatives using the reconstructed rabbit corneal epithelium model. Toxicol In Vitro. 2009;23(4):555-60.
12. Vallejo JJ, Castrillón CC, Garzón SM, Giraldo NA. Prueba de Tolerancia *In vitro* con eritrocitos para medir el potencial de irritabilidad de los surfactantes. Vitae. 2004;11(1):49-54.
13. Ministerio de la Protección Social. Decreto 3039. Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010. Bogotá: El Ministerio; 2007.
14. OECD Guideline for Testing of Chemicals No- 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development. 2002. [Internet]. [cited 2009 Oct 7]. Available from: <http://www.alttox.org/ttrc/toxicity-tests/eye-irritation/>
15. United States. Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines. OPPTS 870.2400. Acute Eye Irritation; June 1996: 7. [Internet]. [cited 2009 Oct 7].

Available from: [http://www.epa.gov/oppt/tsca8e/pubs/8ehq/2010/aug10/8EHQ-0810-18084A%20\(88100000409\).pdf](http://www.epa.gov/oppt/tsca8e/pubs/8ehq/2010/aug10/8EHQ-0810-18084A%20(88100000409).pdf)

16. The United States Pharmacopeial 32. The National Formulary 27. General Chapter Biological Reactividad Test *in vivo*. Biological Test <88>. En USP/NF, volumen1. The United States Pharmacopeial Convention. Mack Printing; Rockville: 2009. p. 98-102.

17. Ministerio de la Protección Social. Resolución 3774. Norma Técnica Armonizada de Buenas Prácticas de Manufactura Cosmética. Bogotá: INVIMA; 2004.

18. Congreso de la República. Ley 84. Estatuto Nacional de Protección de los Animales, Capítulo VI: Del Uso de Animales Vivos en Experimentos e Investigación. Bogotá: El Ministerio; 1989.

19. Tobón M. Principios básicos de la farmacología experimental. Procedimientos teóricos prácticos. Medellín: Fondo Editorial Cooperativo. Cooperativa de Profesores. Universidad de Antioquia; 1998.

20. Ministerio de la Protección Social. Resolución 8430. Título V: La investigación Biomédica con Animales. Bogotá: El Ministerio; 1993.

21. Mrad de Osario, A. Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3 RS de Russel. Revista Colombiana de Bioética. 2006;1(1):163-183.

22. Garcia G, Coto M, Soto T, Soto GA, Pazos L. Toxicidad subcrónica y prueba de irritabilidad ocular del extracto acuoso de las hojas de *Plantago major* (Plantaginaceae). Rev Biol Trop. 2003;51(3-4):635-8.

23. Manrique JI. La prevención: herramienta esencial en nuestro ejercicio. Revista Médico-Legal. 2006;12(4):12-3.

Recibido: 14 de octubre de 2010.

Aprobado: 26 de noviembre de 2011.

Flor Ángela Tobón Marulanda. Facultad de Química Farmacéutica. Departamento de Farmacia. Grupo Uni-Pluri/Versidad. Universidad de Antioquia. Calle 67 No. 53-108. Bloque 1 Oficina 413. A.A. 1223. Medellín, Colombia. Correo electrónico: jvm@une.net.co y florato54@gmail.com