

# Modificaciones de la presión intraocular secundarias al uso del propionato de fluticasona en el paciente con rinitis. Estudio comparativo

José Schimelitz Idi,\* Daniel Bross Soriano,\* José Arrieta Gómez,  
René Guzmán Urrutia,\* Arieh Merikansky,\*\* Carlos Hanenberg Milver\*\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Valorar si la utilización del propionato de fluticasona en el tratamiento de las rinitis provocaba aumento de la presión intraocular de manera secundaria. **Material y métodos:** Sesenta pacientes fueron incluidos en el estudio, distribuidos de manera aleatoria en dos grupos. A 30 se les administró placebo (grupo control) y a los otros 30 se les aplicó propionato de fluticasona tópica nasal. **Diseño:** Comparativo, doble ciego, experimental, prospectivo y longitudinal. **Parámetros de medición:** A todos los pacientes se les midió la presión intraocular por tonometría de Goldman a las tres semanas, seis semanas, tres meses, seis meses y un año, de utilizar el placebo o la fluticasona aplicados en forma de aerosol tópico nasal. **Resultados:** Aunque existieron modificaciones en la presión intraocular de los pacientes que utilizaron propionato de fluticasona, las cifras estuvieron dentro de los límites de normalidad y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre uno y otro grupo. **Conclusión:** El propionato de fluticasona es seguro y no modifica la presión intraocular en los pacientes que la utilizan.

**Palabras clave:** Presión intraocular, propionato de fluticasona.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of the study was to evaluate if the use of topical fluticasone propionate for the treatment of rhinitis provokes an elevation of the intraocular pressure. **Material and methods:** Design: It was a comparative, double blind, experimental, prospective and longitudinal study. Interventions: To measure the intraocular pressure by Goldman's tonometry of the patients at the third week, sixth week, three months, six months and one year of utilizing placebo versus fluticasone applied as topical nasal aerosol. **Results:** There were some modifications in the intraocular pressure in patients that utilized fluticasone propionate, but without exceeding the normal parameters and there was not a statistical significant difference between the groups. **Conclusions:** Fluticasone propionate is safe and does not cause an increment in the intraocular pressure.

**Key words:** Fluticasone propionate, intraocular pressure.

## INTRODUCCIÓN

El origen de la presión intraocular está determinada por un balance entre la formación del humor acuoso y la salida del mismo.<sup>1</sup> El humor acuoso, tiene dos componentes: 1) El hidrostático, secundario a la filtración de líquido derivado de la sangre y 2) El se-

cretorio, inducido por un transporte activo de sodio y otros iones del epitelio ciliar. En condiciones normales, el promedio de formación y excreción del humor acuoso es el mismo.<sup>1</sup>

La resistencia en el drenaje del humor acuoso reside principalmente en la red trabecular; cuando ésta se encuentra alterada, secundariamente aumenta la presión intraocular. El humor acuoso drena a las venas episclerales, las cuales presentan una presión interna; cuando ésta se encuentra elevada, impide una salida óptima del humor acuoso, contribuyendo también a un aumento de la presión intraocular.

Los trastornos de la presión intraocular pueden ocasionar graves alteraciones estructurales en el ojo, así como en su integridad óptica. La presión intraocular baja puede causar cambios de refrac-

\* Departamento de Otorrinolaringología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

\*\* Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana".

Recibido para publicación: 25/10/99. Aceptado para publicación: 23/03/00.

Dirección para correspondencia: Dr. Daniel Bross Soriano  
Alejandro Dumas 39-PB, Col. Polanco, 11560 México, D.F.  
Tel: 52 80 96 90. E-mail: dbross@glw.com.mx

ción, ruptura de la barrera hematoacuosa, cataratas, edema macular, desprendimiento coroideo y edema papilar; mientras que la presión intraocular elevada puede causar parálisis del esfínter pupilar, atrofia del iris, catarata y atrofia del nervio óptico. El equilibrio en la presión intraocular es necesario para un ojo sano.<sup>1</sup>

Hasta el momento no se ha podido determinar el mecanismo exacto por el cual los esteroides tópicos y sistémicos aumentan la presión intraocular.<sup>1</sup> En 1862, durante el Congreso Anual de la Asociación Médica Británica, William Bowman introdujo formalmente la estimación digital de la presión intraocular.<sup>1</sup> El uso de la tonometría digital en el diagnóstico de las enfermedades oculares es altamente efectiva. Los primeros tonómetros utilizados en el ojo humano fueron desarrollados en la Clínica Donders en Utrecht entre 1863 y 1868. El principio de la tonometría por aplanación fue explorado por Maklakoff en 1885 y años después por Imbert y Fick.<sup>1</sup>

Los reportes clínicos de mayor valor con uso del tonómetro fueron los de Schiotz de 1910 a 1920. A principios de 1950 se observó un gran progreso en la tonometría por aplanación con los trabajos de Goldmann, Perkins y Maurice.<sup>1</sup>

Actualmente, el tonómetro de Goldmann es un importante instrumento que permite una adecuada medición clínica de la presión intraocular en el ojo humano. Este tonómetro desplaza 0.5 microlitros de humor acuoso y aumenta la presión intraocular 3%.<sup>7</sup>

La presión intraocular normal es de 10 a 21 mm Hg. Es pulsátil, lo cual refleja su origen vascular. Está regida bajo un ritmo circadiano, observándose un aumento por la mañana (7 a.m.) y una disminución por la tarde (5 p.m.) con variaciones de 5 mm Hg en 24 horas.<sup>1</sup>

El cuadro I presenta los factores que se han relacionado con el aumento de la presión intraocular.

El humor acuoso contenido dentro del ojo ejerce, contra las paredes del mismo, una fuerza llamada "presión intraocular" no detectable clínicamente, pues se requeriría puncionar la pared ocular para conectar un manómetro con el acuoso intraocular; por ello, se determina la "tensión ocular", es decir, la resistencia que opone el ojo a colapsarse al ser comprimido digital o instrumentalmente. Esta tensión es la suma de la rigidez de la pared ocular y del contenido ocular.<sup>9</sup>

La presión intraocular no tiene un nivel constante, sino que varía con el ciclo circadiano e inclu-

so con la actividad, la respiración, etcétera. La variación más importante la experimenta en el curso del día, teniendo un ascenso por la mañana y un descenso por la tarde, aunque en algunos sujetos la variación puede ser inversa. Existen otros factores que se han relacionado con el aumento de la presión intraocular tales como la edad, enfermedades sistémicas, locales del ojo y farmacológicas (ketamina intravenosa, ciclopentolato, atropina, fenilefrina, corticosteroides sistémicos y tópicos).<sup>9</sup>

La tonometría puede ser digital, que sólo es útil en variaciones extremas de la tensión, pero en ningún caso informa de las variaciones tensionales menores que son muy importantes.<sup>9</sup>

La determinación instrumental se hace habitualmente con el tonómetro mecánico (de Schiötz), aparato que lleva un émbolo conectado a una aguja que registra sobre una escala el grado de hundimiento o indentación logrado por el émbolo al aplicarse sobre la córnea anestesiada y que está calibrado de tal manera que cada unidad de la escala equivale a un hundimiento de 0.05 mm en el ojo.<sup>9</sup>

Este aparato tiene la ventaja de ser sencillo, de bajo costo y de fácil manejo, aunque puede ser motivo de error si: el aparato está desajustado, se comprime el globo ocular en forma externa al hacer la toma de la tensión, o el ojo es de paredes muy gruesas o delgadas, siendo su resistencia menor de la normal.<sup>9</sup>

Una versión más elaborada del tonómetro es el "tonómetro electrónico" que hace su registro no sobre una escala simple, sino mediante un aditamento electrónico sobre un índice especial que amplifica grandemente los datos y puede incluso aso-

**Cuadro I.** Factores que se han relacionado con el aumento de la presión intraocular.

<b>Generales:</b>	Edad.
<b>Sistémicos:</b>	Aumento de la presión sanguínea, incremento del flujo carotídeo, aumento de la presión venosa central, diabetes mellitus, maniobra de Valsalva, fistula cavernosa carotídea, hiposmolaridad plasmática e hipercapnia.
<b>Locales:</b>	Bloqueo de la red trabecular, aumento de la presión venosa episcleral, bloqueo de la vena oftálmica, contracción de los músculos extraoculares, presión externa aguda, relajación en la acomodación, hipersecreción del humor acuoso, liberación de prostaglandinas.
<b>Farmacológicos:</b>	Ketamina intravenosa, agentes ciclopérgicos y midriáticos (ciclopentolato, atropina, homatropina, fenilefrina, etcétera), corticosteroides sistémicos y tópicos.

ciarse con un dispositivo de registro y dar una gráfica en papel llamada tonografía. Tiene la misma falla en caso de rigidez escleral anormal como en el tonómetro mecánico (de Schiötz).<sup>9</sup>

Se ha recurrido por ello a la "tonometría de aplanación" (Goldmann), empleando un aparato que no hunde la pared corneal, sino simplemente aplana una porción determinada, mediante una lámina circular de cristal sostenida en un instrumento que permite aplicarle a la córnea anestesiada y visualizarle mediante el biomicroscopio o controlado manualmente. La observación a través de la lámina de cristal de su extremo requiere instalar fluoresceína al ojo y emplear una luz de cobalto para objetivar la aplanación corneal. Sólo tiene como factores de error la compresión accidental del ojo por párpados o dedos o el mal calibramiento del instrumento. Debe tomarse en cuenta que este aparato es costoso y de manejo delicado.<sup>9</sup>

Los esteroides sistémicos y tópicos son poderosos agentes antiinflamatorios y han sido empleados exitosamente en el tratamiento de las rinitis. Los esteroides sistémicos tienen aplicación limitada ya que pueden producir graves efectos colaterales como supresión adrenal y no deben ser usados por tiempo prolongado. No obstante, son utilizados en situaciones en las que se requiere una respuesta rápida y/o si la terapia tópica es insuficiente, por ejemplo, cuando se encuentra una mucosa polipoidea muy edematosa. Los esteroides sistémicos tienen poco efecto sobre la respuesta inmediata al alergeno; en contraste, los esteroides tópicos inhiben las respuestas inmediatas y tardías.<sup>2</sup>

Los corticosteroides actúan inhibiendo la liberación de histamina, cininas y TAME esterasas, además son inhibidores efectivos de la degranulación de basófilos, al disminuir su actividad celular y su número circulante con una consecuente reducción de la infiltración a la mucosa nasal. Además, se ha demostrado que el uso de corticosteroides intranasales reduce tanto el aumento en el número de mastocitos de la mucosa como la migración de basófilos durante la fase tardía.<sup>3</sup>

Durante años se ha prescrito el uso tópico de hidrocortisona, prednisolona y fosfato de dexametasona, tratando de evitar los efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides. Aunque estos agentes pueden controlar la rinitis, pueden causar supresión adrenal, ya que cerca del 30% de la dosis se absorbe sistémicamente. El uso tópico de estos medicamentos debe ser restringido a un máximo de seis días.<sup>4</sup>

En 1970 se introdujo el dipropionato de beclometasona y más tarde el propionato de fluticasona, el furoato de mometasona, el acetónido de triamcinolona y la budesonida en aerosol; aun cuando son usados en bajas dosis, tienen un potente efecto local.

Cuando estas preparaciones son aplicadas en la mucosa nasal en dosis de 200 a 400 microgramos por día, pueden controlar satisfactoriamente los síntomas principales de la rinitis en un 75 a 90% de los pacientes, presentando alivio usualmente de tres a 10 días de haber iniciado el tratamiento; la dosis puede ser gradualmente reducida hasta un nivel satisfactorio de mantenimiento. En varios estudios en los cuales se utilizaron estas preparaciones aplicando a la mucosa nasal dosis de 200 a 1000 microgramos del dipropionato de beclometasona, el furoato de mometasona y el propionato de fluticasona, los pacientes no presentaron supresión adrenal. Las principales reacciones adversas inducidas por estos aerosoles fueron estornudos, sensación de quemadura transitoria y sequedad.<sup>4</sup> La administración intranasal de esteroides tópicos trae como resultado cierto grado de absorción en la mucosa nasal (de 10 a 40%) y un 80 a 90% puede ser deglutida y barrida por la acción mucociliar. De esta manera los efectos adversos asociados con esteroides sistémicos pueden también aparecer al inicio de la terapia tópica; la administración de esteroides tópicos tales como hidrocortisona, prednisolona y dexametasona fueron asociadas a síntomas cusionoides y supresión adrenal.<sup>5</sup>

El aerosol acuoso de propionato de fluticasona es un glucocorticoide fluorado, activo tópicamente, desarrollado para preparaciones inhaladas e intranasales; este compuesto ha demostrado tener el doble de la potencia que el dipropionato de beclometasona, así como un metabolismo hepático de primer paso, el cual lo inactiva y le da biodisponibilidad de menos de 1% y mínimos y/o insignificantes efectos sistémicos, sin haberse observado supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como se evidencia por la ausencia de cambios en los niveles de cortisol en plasma y la excreción urinaria libre de cortisol.

Hasta ahora se han reportado sólo tres casos en la literatura de aumento de la presión intraocular relacionado con el uso de dipropionato de beclometasona y de ahí se ha desprendido la idea de que lo mismo sucedería con otros esteroides tópicos nasales como la mometasona y/o la fluticasona como tratamiento de rinitis alérgica, por lo que consideramos necesario investigar más sobre esta repercusión oftalmológica con el uso de esteroides tópicos

nasales, ya que éstos se han convertido en una herramienta muy importante para el otorrinolaringólogo en el manejo de la rinitis.<sup>8</sup>

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue: Comparativo, doble ciego, experimental, prospectivo y longitudinal. El universo de estudio incluyó a todos los pacientes que presentaban diagnóstico de rinitis sin importar su etiología. Se conformaron dos grupos, el primero recibió manejo con propionato de fluticasona y el segundo recibió placebo. Los pacientes fueron designados al azar a uno u otro grupo; todos fueron enviados al oftalmólogo para medición de la presión intraocular antes de iniciar tratamiento, a la tercera semana, a la sexta semana, a los tres meses, seis meses y un año después del inicio del tratamiento. Fueron incluidos 60 sujetos con diagnóstico clínico de rinitis; 30 de ellos manejados con propionato de fluticasona integraron el primer grupo, el cual fue comparado con un grupo control conformado por los 30 pacientes restantes y que fueron manejados con placebo.

Para el tamaño de la muestra se tomó en cuenta un valor de alfa de 0.05 con una potencia de la prueba de 99% y esperando un aumento de la presión intraocular (fuera de rangos de normalidad) en el 40% de los casos y de 0% en el grupo de controles, utilizando el programa "Primer for Biostatistics" de Stanton A. Glantz (ed. McGraw-Hill 1992). La forma de asignación de los casos al grupo fue al azar con base en una tabla de asignación aleatoria.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes de 18 a 30 años de edad, sanos, con diagnóstico clínico de rinitis de cualquier etiología. Los criterios de exclusión fueron: Sujetos que presentaron enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial y otras alteraciones que afecten el flujo san-

guíneo; también fueron excluidos pacientes con patologías oculares que afectan la vía de drenaje del humor acuoso y hubieran sido diagnosticados previamente como hipertensos oculares y/o glaucomatosos de cualquier tipo. Los criterios de eliminación fueron: Sujetos que no acudieron durante el tratamiento a sus citas a los Departamentos de Otorrinolaringología y/o Oftalmología.

Los parámetros de medición fueron: Rinoscopia anterior y tonometría por aplanación (Goldmann). La captación de información se realizó a través de una historia clínica completa, evaluación oftalmológica completa, previa al inicio de la terapia con propionato de fluticasona aplicando 50 microgramos por aplicación y administrando dos aplicaciones en ambas fosas nasales dando una dosis total de 200 microgramos cada 24 horas, realizándose evaluaciones otorrinolaringológicas y oftalmológicas al inicio, a las tres semanas, a las seis semanas, a los tres meses, a los seis meses y al año de tratamiento. Así mismo se realizaron mediciones y valoraciones equivalentes en el grupo control al cual se les aplicaba cloruro de benzalconio diluido (que es similar al vehículo del propionato de fluticasona) en los mismos lapsos de tiempo. Para la validación de datos se utilizó análisis de varianza y el estudio de t de Student.

#### RESULTADOS

La presión intraocular del grupo de casos que utilizaron el propionato de fluticasona como tratamiento de las rinitis no mostró variaciones fuera de los límites establecidos, sucediendo lo mismo en el grupo de placebo, como lo muestra el cuadro II.

Tampoco se demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos habiéndose seleccionado un valor de alfa igual o menor de 0.05 y realizando una prueba de t de Student de los valores promedios de presión intraocular a las tres semanas, seis semanas, tres meses, seis meses y un año de tra-

Cuadro II. Promedios del grupo control vs grupo experimental.

	Basal		Tres semanas		Seis semanas		Tres meses		Seis meses		Un año	
	OD		OI		OD		OI		OD		OI	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
Control	15.6	15.8	15.8	16.1	15.6	16.2	15.6	16.2	15.4	16.2	15.4	16.0
Fluticasona	16.8	16.9	16.0	16.1	16.3	17.5	16.9	17.0	16.8	16.7	17.1	16.8

Abreviaturas: OD = Ojo derecho. OI = Ojo izquierdo.

**Cuadro III.** Grupo experimental versus grupo control.

	Grupo fluticasona		Grupo control	
	OD	OI	OD	OI
Promedio	15.70	15.80	15.60	15.80
Desviación estándar	2.13	2.13	2.65	2.64

tamiento resultando en un valor de  $p = 0.873$  para el ojo derecho y 0.451 para el ojo izquierdo como lo muestra el cuadro III.

## DISCUSIÓN

En la literatura actual sólo existe un estudio en el cual los autores concluyen que el uso de esteroides tópicos, elevan la presión intraocular<sup>8</sup> (*Ophthalmology* 1995; 102: 177-179); sin embargo, los pacientes estudiados, presentaban edad igual o mayor a 60 años y tenían padecimientos como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, en los cuales se utilizaron otros medicamentos, además de esteroides tópicos nasales. Es bien sabido que algunos esteroides tópicos nasales tales como la dexametasona se absorben por mucosas; sin embargo, no hay evidencia clínica que el uso de propionato de fluticasona se absorba en la mucosa nasal y como resultado altere la presión intraocular. En nuestro estudio los valores de  $p$  no fueron significativos, lo que quiere decir que es seguro utilizar este esteroide tópico nasal (propionato de fluticasona) sin sufrir la posibilidad de aumento de la presión intraocular por fuera de los valores de normalidad.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que el uso de propionato de fluticasona en el tratamiento convencional de la rinitis no provocó un aumento estadísticamente significativo de la presión intraocular después de completar el tratamiento, con un año de seguimiento. Por lo tanto, se demostró que el tratamiento prolongado con propionato de fluticasona puede ser una opción terapéutica sin riesgo de aumento de la presión intraocular en el manejo de las rinitis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tasman W, Jaeger E. *Duane's foundations of Clinical Ophthalmology*. Vol 2. Caps 6, 7. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
2. Pipkorn U, Proud D, Schleimer R et al. Effect of systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77 (suppl): 180.
3. Howarth PH. The immunopharmacology of rhinitis. In: Nackay. *Rhinitis mechanisms and management*. UK: Royal Society of Medicine, 1989: 33-51.
4. Cummings Ch, Nalebuff DJ. *Otolaryngology head and neck surgery*. 2nd ed. Philadelphia: CV Mosby, 1992: 651-660.
5. Naclerio RM, Proud D, Togias AG et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 65-70.
6. Michels MI, Smith RE, Hemlich EM. Adrenal suppression and intranasally applied steroids. *Ann Allergy* 1967; 25: 569-574.
7. Tasman W, Jaeger E. *Duane's clinical ophthalmology*. Vol 3. Caps 41, 47. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
8. Opatowski I et al. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995; 102: 177-179.
9. Francisco J. Padilla de Alba. *Oftalmología fundamental*. México: Méndez Cervantes, 1983: 221-222.