

Olopatadina y ketotifeno para tratar conjuntivitis alérgica

RESUMEN

Objetivo: determinar la respuesta de pacientes con conjuntivitis alérgica estacional sin tratamiento previo, a olopatadina a 0.1 % en comparación con ketotifeno a 0.025 %, ambos tópicos.

Métodos: 40 pacientes distribuidos aleatoriamente en grupo I ($n = 20$), olopatadina a 0.1 %, una gota/12 horas; grupo II ($n = 20$), ketotifeno a 0.025 %. Se valoró prurito, sensación de ardor, lagrimeo, hiperemia y quemosis, previo al tratamiento, 30 minutos, primera, segunda y cuarta semana.

Resultados: la edad en el grupo I fue 19.7 ± 6.67 años y en el II, 21.05 ± 8.3 años. La olopatadina mejoró significativamente el prurito a los 30 minutos y a la semana; después la mejoría fue similar en ambos grupos. La olopatadina mostró disminución significativa del ardor a los 30 minutos, primera y segunda semana. El lagrimeo disminuyó significativamente a los 30 minutos con la olopatadina. La hiperemia y la quemosis tuvieron mejoría similar en ambos grupos en la cuarta y segunda semana, respectivamente.

Conclusiones: en pacientes con conjuntivitis alérgica, la olopatadina alivió mejor el prurito, lagrimeo y sensación de ardor en comparación con el ketotifeno en las primeras dos semanas. Los resultados fueron similares en la cuarta semana.

SUMMARY

Objective: to compare the efficacy of olopatadine 0.1 % and ketotifen 0.025 % ophthalmic solutions in the treatment of allergic conjunctivitis.

Methods: forty patients with allergic conjunctivitis were included in the study, they were randomized in two groups: G-I ($n = 20$) olopatadine 0.1 % and G-II ($n = 20$) ketotifen 0.025 %, both receiving one drop every 12 hours. We evaluated itching, burning, tearing, redness and chemosis previously and 30 minutes, one, two and four week after.

Results: age G-I was 19.7 ± 6.7 years; G-II, 21.05 ± 8.3 years. When evaluating itching, olopatadine had a significant improvement at 30 minutes and after one week ($p < 0.05$). In the following weeks, the results were similar in both groups. Olopatadine showed significant improvement in burning at 30 minutes, one and two week ($p < 0.05$). Tearing significantly decreased at 30 minutes with olopatadine ($p < 0.05$). There was no difference in redness or chemosis improvement in both groups.

Conclusions: in this study, olopatadine 0.1 % was more effective than topical ketotifen 0.025 % in improving itching, tearing and burning in allergic conjunctivitis patients.

¹Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva

²Servicio de Oftalmología

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Massiel Elena
Varguez-Rodríguez.
Tel: (999) 943 360;
(999) 986 1076.
Correo electrónico:
massielvr@hotmail.com

Recibido: 28 de febrero de 2007

Aceptado: 7 de junio de 2007

Introducción

La conjuntiva es el tejido inmunológico más activo del ojo, y al igual que otras partes del cuerpo está constantemente expuesta a infinidad de microorganismos y alérgenos, por lo que en respuesta puede sufrir cambios morfológicos.^{1,2}

La conjuntivitis alérgica se divide en cuatro grandes grupos:³⁻⁹

- Conjuntivitis alérgica estacional o por alérgeno externo, que puede ser perenne si su duración es durante todo el año.
- Queratoconjuntivitis atópica.
- Conjuntivitis papilar gigante
- Conjuntivitis primaveral o vernal.

La conjuntivitis alérgica estacional es una patología frecuente que constituye hasta 90 % de todas

Palabras clave

cetotifen
conjuntivitis alérgica

Key words

ketotifen
conjunctivitis, allergic

las afecciones alérgicas oculares. La prevalencia de la conjuntivitis alérgica estacional se ha incrementado en todo el mundo durante las últimas tres décadas, oscila entre 15 y 20 %. En México se ha informado una prevalencia de 9.7 a 10.09 %.¹⁻⁹ La frecuencia de la conjuntivitis perenne es menor, 3.5 por 10 mil.⁴

La conjuntivitis alérgica estacional se caracteriza por una respuesta inmunológica tipo I en la cual la conjuntiva responde a la liberación de mediadores provocada por el contacto con un alérgeno.¹⁻⁶ Cuando éste cae o llega a la película lagrimal, se disuelve y pone en contacto con la inmunoglobulina E, que a su vez se encuentra unida a los receptores en la membrana de los mastocitos presentes en la conjuntiva. Esto provoca degranulación de los mastocitos y liberación de mediadores químicos, incluyendo histamina, triptasa, leucotrienos, citocinas (interleucinas,

factor de necrosis tumoral alfa), factor activado de plaquetas y factor quimiotáctico de eosinófilos. También existen otros mediadores químicos que se producen a partir del ácido araquidónico, como la prostaglandina D2 y el leucotrieno B4. La estimulación de receptores H1 estimula las terminaciones nerviosas provocando prurito, y los receptores H2 producen vasodilatación conjuntival y, por lo tanto, hiperemia. El factor activador de plaquetas dilata los vasos y recluta eosinófilos al sitio, aumentando la respuesta inflamatoria. La molécula de adhesión intracelular (ICAM) también promueve la migración de los eosinófilos al tejido conjuntival. La conjuntivitis alérgica está caracterizada histológicamente por infiltración de la conjuntiva con células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos. La presencia de eosinófilos es más frecuente en las formas crónicas.^{1,3,4,7,10-14}

Los síntomas son muy variados, entre los que podemos mencionar prurito (el más característico), lagrimeo, fotofobia, sensación de ardor o cuerpo extraño, hiperemia, quemosis, hipertrofia papilar y secreción mucoide.^{1-4,7}

El tratamiento farmacológico está dirigido principalmente a la resolución de los síntomas y los signos; incluye lubricantes artificiales, vasoconstrictores, corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos, estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos H1 y antihistamínicos de acción múltiple.^{1-4,7,8,13,15}

La olopatadina y el ketotifeno se encuentran entre los antihistamínicos de múltiple acción, los cuales actúan tanto en receptores H1 como en la estabilización de mastocitos, evitando la liberación de histamina y de otros mediadores, con lo que se logra un alivio sintomático rápido y con efecto prolongado.^{1-4,7-9,12, 13,16-18}

El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de la olopatadina tópica a 0.1 % en comparación con el ketotifeno tópico a 0.025 %, en pacientes con conjuntivitis alérgica sin tratamiento previo.

Métodos

Se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica en el Servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, ubicado en la ciudad de México, que cumplieron con los criterios de inclusión, previo consentimiento informado y con autorización del Comité Local de Investigación.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de conjuntivitis alérgica, de uno y otro sexo y de cualquier raza; sin uso de medicamen-

Cuadro I
Características generales de pacientes con conjuntivitis alérgica que recibieron olopatadina o ketotifeno

	Olopatadina		Ketotifeno	
	n	%	n	%
Edad (años)	19.7 ± 6.6		21.05 ± 8.3	
Sexo M/F	12/8		11/9	
Prurito				
Ausente	0	0	0	0
Leve	1	5	0	0
Moderado	9	45	10	50
Severo	10	50	10	50
Ardor				
Ausente	2	10	2	10
Leve	10	50	6	30
Moderado	7	35	9	45
Severo	1	5	3	15
Quemosis				
Presente	8	40	8	40
Ausente	12	60	12	60
Lagrimeo				
Presente	18	90	18	90
Ausente	2	10	2	10
Hiperemia				
Presente	20	100	20	100
Ausente	0	0	0	0

*Olopatadina tópica a 0.1 %; ketotifeno tópico a 0.025 %

M/F = masculino/femenino

to oftalmológico tópico a menos de una semana de iniciar el estudio, incluyendo tratamiento antialérgico, y que consintieron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión: pacientes con enfermedad de la superficie ocular agregada (conjuntivitis de cualquier etiología, síndrome de ojo seco, blefaritis), bajo tratamiento oftalmológico tópico actual, con corticoides, antihistamínicos o estabilizadores de mastocitos vía oral, o uso de lentes de contacto previo a 72 horas de iniciar el estudio, o con alguna enfermedad grave sistémica

Fueron excluidos los pacientes que abandonaron el estudio y que presentaron algún dato grave de intolerancia al medicamento.

Al ingreso se le realizó examen oftalmológico completo que incluyó agudeza visual, determinación de presión intraocular, biomicroscopia y examen del fondo de ojo.

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: grupo I, a quienes se aplicó una gota de olopatadina a 0.1 % cada 12 horas; grupo II, a quienes se aplicó una gota de ketotifeno a 0.025 % cada 12 horas. Se retiraron las leyendas comerciales de los frascos y se etiquetaron de la siguiente manera: solución A (olopatadina) y solución B (ketotifeno); todos los frascos tuvieron la misma apariencia y el paciente no supo cuál era el tratamiento.

Los pacientes fueron valorados previo tratamiento, a los 30 minutos de aplicación, a la primera, segunda y cuarta semana. Los síntomas valorados fueron prurito, sensación de ardor y lagrimeo; los signos, quemosis e hiperemia conjuntival. El prurito y sensación de ardor se valoraron en una escala de severidad: ausente (0), leve (1), moderado (2) y severo (3). Los demás datos clínicos se valoraron como presentes o ausentes (0 y 1).

**Varguez-Rodríguez
ME et al.
Olopatadina
y ketotifeno
en conjuntivitis
alérgica**

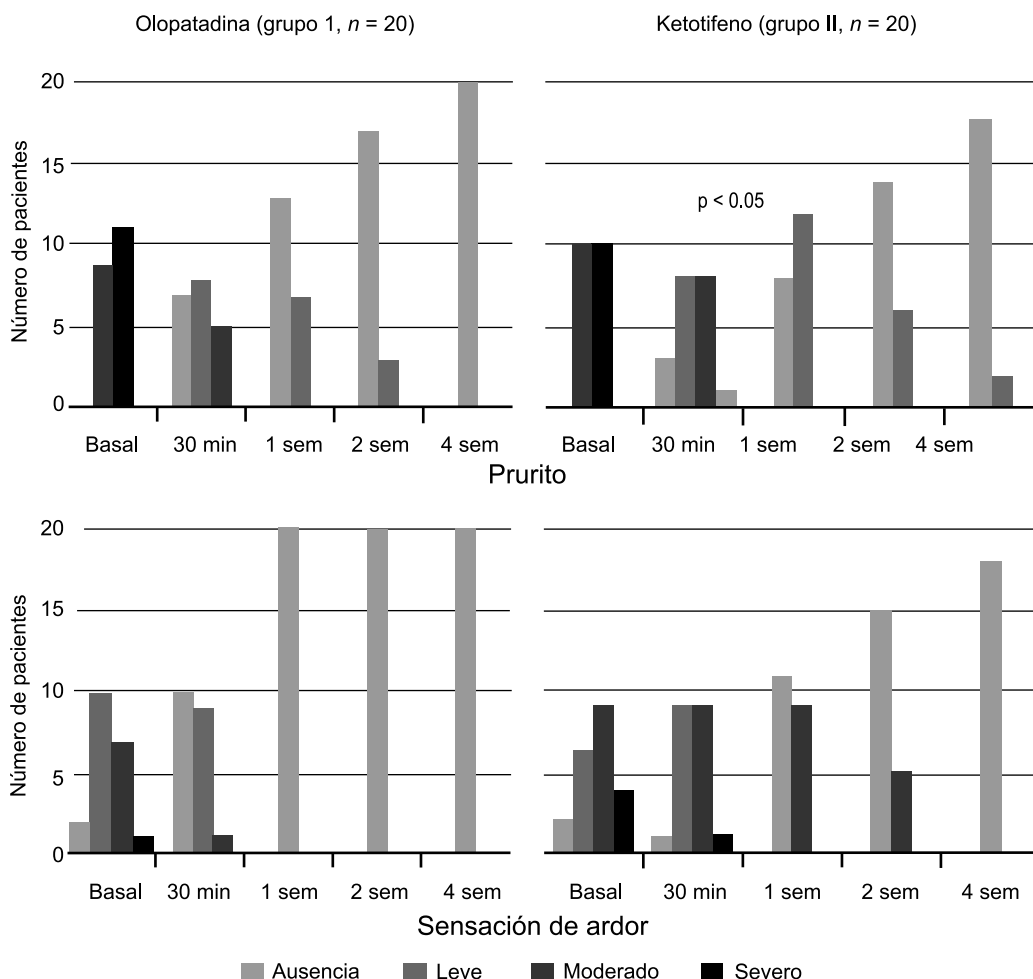


Figura 1. Evolución de la severidad del prurito y de la sensación de ardor con la aplicación de olopatadina tópica a 0.1 % (grupo I) versus ketotifeno tópico a 0.025 % (grupo II), en el tratamiento de conjuntivitis alérgica

Las variables numéricas se representan en media y desviación estándar; y las variables cualitativas, en proporciones. Para evaluar la diferencia de variables numéricas se empleó *t* o *U* de Mann-Whitney de acuerdo con el análisis de normalidad. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó χ^2 o exacta de Fisher y se estableció un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

Las características generales de los 40 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica se describen en el cuadro I. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación previa al tratamiento de los grupos.

En el grupo tratado con olopatadina a 0.1 % se encontró disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) del prurito a los 30 minutos y a la semana del tratamiento (figura 1).

La sensación de ardor fue menor en el grupo tratado con olopatadina, con diferencias estadísticamente significativas a los 30 minutos, a la primera y segunda semana ($p < 0.05$). A partir de la primera semana, en el grupo I hubo desaparición de la sintomatología en todos los pacientes, mientras que en el grupo II fue en la cuarta semana cuando todos los pacientes se encontraron asintomáticos (figura 1).

Respecto al lagrimeo, se observó disminución de la sintomatología con significancia estadística a los 30 minutos en el grupo I ($p < 0.05$) (figura 2).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la hiperemia ni en la quemosis (figura 2).

Discusión

Al evaluar la efectividad de la olopatadina tópica a 0.1 % para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, pudo observarse mejoría significativa de los síntomas en comparación con el ketotifeno tópico a 0.025 %.

El prurito en ambos grupos fue similar al término del estudio, con 100 % de mejoría en los pacientes a quienes se aplicó olopatadina y en 90 % de quienes recibieron ketotifeno. A los 30 minutos y primera semana, el prurito fue menos intenso con olopatadina que con ketotifeno. Estos resultados coinciden con lo registrado por Aguilar, Avunduk y Berdy, quienes apreciaron una respuesta más rápida y en mayor cantidad de pacientes con el uso de olopatadina *versus* ketotifeno.¹⁹⁻²¹ Que la olopatadina actúe sobre mastocitos tipo triptasa, los cuales se han encontrado específicamente en la conjuntiva humana, podría permitir una acción más selectiva y eficaz en la respuesta inmunológica y, por lo tanto, en la sintomatología.^{2,8,10,11,21,22}

Aguilar y Berdy encontraron mejoría significativa en el lagrimeo con el uso de olopatadina, 82 % en la primera semana y 100 % en las semanas subsecuentes; mientras que con ketotifeno, 73 % a la semana y 75 % a las dos semanas. En comparación con nuestro estudio, solo hubo diferencia sig-

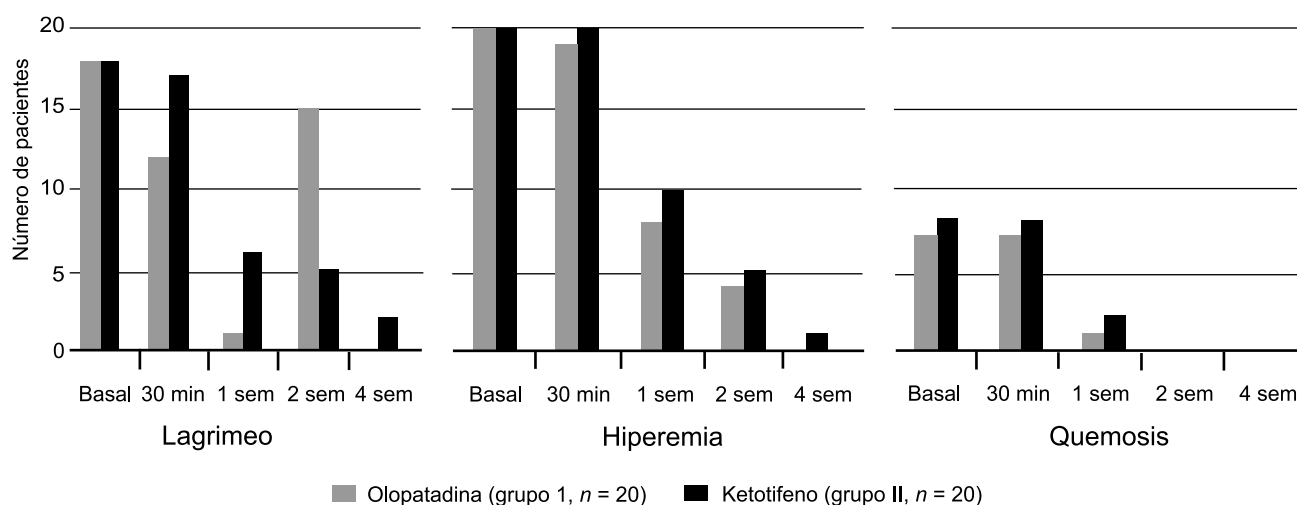


Figura 2. Evolución del lagrimeo, hiperemia y quemosis, con la aplicación de olopatadina tópica a 0.1 % (grupo I) *versus* ketotifeno tópico a 0.025 % (grupo II), en el tratamiento de conjuntivitis alérgica

nificativa a los 30 minutos, además, el grupo de ketotifeno mostró mejoría más rápida que en estudios previos, con 88 % de los pacientes en la segunda semana de tratamiento.^{19,21}

La mejoría significativa en la sensación de ardor con el uso de olopatadina a los 30 minutos, primera y segunda semana fue similar a lo referido en otras investigaciones.^{11,19,21,23,24}

El lagrimeo y la sensación de ardor persistieron en el grupo con ketotifeno, durante las dos semanas de iniciado el estudio, además, se ha informado efectos secundarios posteriores a la aplicación de este fármaco. La sensación de ardor por sí misma podría condicionar el reflejo de lagrimeo. Ninguno de estos síntomas fue causa de abandono del tratamiento en nuestro análisis.^{9,16,17,25}

Se ha observado una preferencia por la olopatadina respecto al ketotifeno de 73 a 100 % posterior a la aplicación de una sola dosis, debido a la menor frecuencia de efectos adversos.^{10,15,19,20-23,26}

Respecto a la hiperemia, persistió hasta la segunda semana en ambos grupos y desapareció a la cuarta semana con olopatadina, lo cual coincide con lo señalado por Aguilar, Brodsky y Abelson.^{17,19,24} La persistencia de la hiperemia podría deberse a que los antihistamínicos de múltiple acción como el ketotifeno y la olopatadina actúan principalmente sobre los receptores H1, mediadores del prurito, y no sobre los H2, causantes de la vasodilatación e hiperemia, por lo que en la práctica diaria es recomendable el uso de vasoconstrictores en caso de hiperemia importante, para satisfacción del paciente.^{8,17,21,26}

En cuanto a la quemosis, Kidd, Greiner, Avunduk y Abelson refieren una respuesta poco notoria en un principio. En nuestros grupos, la mejoría fue similar: persistió en dos pacientes (10 %) con olopatadina y en 15 % con ketotifeno hasta la primera semana.^{4,13,19,20}

Una limitante de nuestra investigación fue el diagnóstico puramente clínico de conjuntivitis alérgica, ya que se realizó mediante historia clínica y exploración del paciente, sin que se practicaran pruebas complementarias (prueba cutánea, de provocación conjuntival, determinación de inmunoglobulina E sérica o estudio de eosinófilos en secreción conjuntival), como aconsejan algunos autores, ya que se pretendía estudiar los fármacos en la práctica clínica habitual, donde por lo general estas pruebas no son solicitadas ya que el diagnóstico es fundamentalmente clínico.^{1,2}

En este estudio se determinó la eficacia de la olopatadina y el ketotifeno durante el periodo agudo de la enfermedad, sin embargo, dada las características de la conjuntivitis alérgica, en la cual

existe cronicidad con periodos de remisiones y exacerbaciones, valdría la pena realizar un análisis a largo plazo en el cual se determine la evolución de los síntomas hasta la remisión del cuadro, así como el tiempo de aparición de los síntomas durante una exacerbación (ya sea provocada o espontánea) en cada grupo, para definir el tiempo de protección durante el cual el paciente se encontraría asintomático sin el uso constante del fármaco. Todo esto para ofrecer un tiempo más prolongado de ausencia de síntomas, lo cual mejoraría la calidad de vida del paciente alérgico, al evitar las constantes agudizaciones de la patología.

Referencias

1. Toribio E. Conjuntivitis alérgica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2001;10(1):15-19.
2. Aguilar AJ, Berra A. Alergia ocular. *Médico Oftalmólogo [revista en internet]* 2001;14(4):15-17. Disponible en <http://www oftalmologos.org.ar/mo/mo144-1.html#alergia>
3. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1019-1032.
4. Kidd M, McKenzie S, Steven I, Cooper C, Lanz R. Efficacy and safety of ketotifen eye drops in treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1206-1211.
5. Mösges R. The increasing prevalence of allergy a challenge for physician. *Clin Exp Allergy* 2002; 2(1):13-17.
6. Vázquez NF, Salas RE, Mogica MJ, Beltrán GF. Prevalencia y factores de riesgo para la conjuntivitis alérgica en población infantil. Estudio comparativo efectuado en dos comunidades. *Rev Alerg Mex* 2002;49(2):33-41.
7. Escallón BF. Posibilidades terapéuticas en la conjuntivitis de origen alérgico. *Franja Ocular* 1999;1(5):26-27.
8. Yanni JN, Sharif NA, Gamache DA, Millar ST, Weimer LK, Spellman JM. A current appreciation of sites for pharmacological intervention in allergic conjunctivitis: effects of new topical ocular drugs. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1999;77(228):33-37.
9. Merayo J, Montero J, Sainz-de la Maza M, Fuster E, Lladanosa A. Efectividad e impacto en la calidad de vida del colirio de ketotifeno: resultados del estudio ZETA, en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional. *Arch Soc Esp Oftalmol [revista en internet]* 2003;78(8):433-442. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&

**Varguez-Rodríguez
ME et al.
Olopatadina
y ketotifeno
en conjuntivitis
alérgica**

10. Abelson M, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):797-804.
11. Ciprandi G, Turner D, Gross R. Double masked randomized, parallel-group study comparing olopatadine 0.1 % ophthalmic solution with cromolyn sodium 2 % and levocabastine 0.05 % ophthalmic preparations in children with seasonal allergic conjunctivitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2004;65(2):186-199.
12. Abelson MB, Chapin MJ, Kapik BM, Shams NB. Efficacy of ketotifen fumarate 0.025 % ophthalmic solution compared with placebo in conjunctival allergen challenge model. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(5):626-630.
13. Greiner J, Mundorff T, Dubiner H, Lonsdale J, Casey R, Parver L, et al. Efficacy and safety of ketotifen fumarate 0.025 % in conjunctival antigen challenge model of ocular allergic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136(6):1097-1105.
14. Campuzano M, Juárez E, López P, Penagos P, Ordaz F. Alergenos y factores de riesgo en pacientes pediátricos con conjuntivitis alérgica estacional. *Rev Alergia Mex* 2002;49(4):105-111.
15. Gaytan Melicoff JA, Baca-Lozada O, Velasco-Ramos R, Viggiano-Austria D. Comparación entre el suero autólogo, clorhidrato de olopatadina y fumarato de ketotifeno en el manejo de la conjuntivitis alérgica. *Rev Mex Oftalmol* 2005;79(1): 25-31.
16. Bielory L, Lien K, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005;65(2):215-228.
17. Abelson M, Ferzola N, McWhirter C, Crampton H. Efficacy and safety of single and multiple-dose ketotifen fumarate 0.025 % ophthalmic solution in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(6):551-557.
18. Woerly G, Loiseau S, Loyens M, Schoch C, Capron M. Inhibitory effects of ketotifen on eotaxin-dependent activation of eosinophils: consequences for allergic eye diseases. *Allergy* 2003;58(5):397-406.
19. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1 % olopatadine hydrochloride versus 0.05 % ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;78(230):52-55.
20. Avunduk AM, Tekelioglu Y, Turk A, Akyol N. Comparison of the effects of ketotifen fumarate 0.025 % and olopatadine HCl 0.1 % ophthalmic solutions in seasonal allergic conjunctivitis: a 30 day, randomized, double-masked, artificial tear substitute-controlled trial. *Clinical therapeutics* 2005;27(9):1392-1402.
21. Berdy GJ, Spangler D, Bensch G, Berdy SS, Brussati RC. A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1 % ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025 % ophthalmic solution in conjunctival antigen challenge model. *Clin Ther* 2000;22(7):826-833.
22. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospect for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):118-122.
23. Katelaris C, Ciprandi G, Missoten L, Turner FD, Bertin B, Berdeaux G, et al. A comparison of efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1 % ophthalmic solution and cromolyn sodium 2 % ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2002;24(10):1561-1575.
24. Brodsky M. Allergic conjunctivitis and contact lenses: experience with olopatadine hydrochloride 0.1 % therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;78(230):56-59.
25. Artal MN, Luna JD, Discepola M. A forced choice comfort study of olopatadine hydrochloride 0.1 % versus ketotifen fumarate 0.05 %. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;78(230):64-65.
26. Abelson M, Turner D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1 % ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2003;25(3):931-947.