

Estudio clínico comparativo del diclofenaco vs ketorolaco en el manejo sintomático de las conjuntivitis alérgicas en niños

Jaime R. González*, Leopoldo Martín Baiza-Durán*, Rosa María Núñez-Adame**, Carlos Pedro González-Cervantes**

RESUMEN

Objetivo. Comparar la eficacia y la tolerancia de una solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% con las de una solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0.05% en el manejo sintomático de las conjuntivitis alérgicas en población pediátrica.

Material y métodos. Se realizó un estudio clínico prospectivo, descriptivo, doble ciego y longitudinal. Se incluyeron 116 ojos de 58 pacientes, entre 5 y 17 años de edad, y con diagnóstico de conjuntivitis alérgica leve a moderada. A cada uno de ellos se le aplicó de forma aleatoria una solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% o una solución de ketorolaco trometamina al 0.05%, cuatro veces por día durante los 60 días del estudio. Posteriormente, en los días de estudio 2, 7, 14, 30 y 60 se realizaron evaluaciones de parámetros clínicos de seguridad eficacia y tolerancia.

Resultados. Los pacientes que recibieron la solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% mejoraron las manifestaciones clínicas de la conjuntivitis alérgica tanto como aquellos que recibieron la solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0.05%.

Conclusiones. La solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% es tan eficaz y bien tolerada como la solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0.05% en el manejo de la sintomatología de las conjuntivitis alérgicas.

Palabras clave: Diclofenaco sódico, ketorolaco trometamina, conjuntivitis alérgica.

SUMMARY

Purpose. To compare safety and efficacy of 0.1% sodium diclofenac ophthalmic solution and 0.05% ketorolac tromethamine ophthalmic solution for the treatment of mild to moderated allergic conjunctivitis in pediatric population.

Material and methods. A prospective, descriptive, double blind and longitudinal clinical study was realized. We included 116 eyes from 58 patients, between 5 and 17 years of age, with diagnosis of mild to moderated allergic conjunctivitis. Each one applied in a randomized way 0.1% sodium diclofenac or 0.05% ketorolac tromethamine ophthalmic solutions four times a day during 60 days. Safety, tolerance and efficacy clinical parameters were evaluated during days 2, 7, 14, 30 and 60.

Results. Patients who received 0.1% sodium diclofenac ophthalmic solution showed an improvement of allergic conjunctivitis clinical manifestations similar to those on 0.05% ketorolac tromethamine ophthalmic solution.

Conclusions. 0.1% sodium diclofenac ophthalmic solution application shown efficacy as well as tolerance, similar to 0.05% ketorolac tromethamine ophthalmic solution for allergic conjunctivitis symptoms management.

Key words: Sodium diclofenac, ketorolac tromethamine, allergic conjunctivitis.

INTRODUCCIÓN

La reacción alérgica conjuntival es una compleja serie de eventos, en donde los mastocitos juegan un papel muy importante. De hecho, estas células están implicadas en las reaccio-

nes de hipersensibilidad tipo I, incluyendo por supuesto la conjuntivitis alérgica (1, 2). La membrana celular del mastocito tiene aproximadamente 500,000 receptores para IgE, de los cuales aproximadamente 10% están ocupados permanentemente (1). La fracción Fc de estas IgE está unida al receptor

* Departamento de Investigación Clínica. Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

** Centro Médico de Especialidades. Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila, México.

Correspondencia: Jaime R. González. Hidalgo 737, Centro 44290, Guadalajara, Jalisco, México. Tel. (33) 38264251, Fax. (33) 38267136, e-mail: drjaimeg@hotmail.com

de la membrana del mastocito, mientras que la fracción FAB está expuesta; el antígeno se une a la fracción FAB de la IgE. Esta unión antígeno- anticuerpo provoca una serie de reacciones electroquímicas que desestabilizan la membrana del mastocito, permitiendo el influjo de calcio a su citoplasma (degranulación del mastocito), lo cual activa a su vez la liberación de sustancias proinflamatorias contenidas en los gránulos (1, 2). Además, con este mismo proceso se activa la vía del ácido araquidónico, desencadenando a su vez la producción de prostaglandinas y leucotrienos, entre otras sustancias (1-3).

La conjuntivitis alérgica es un grupo de padecimientos caracterizados por prurito, escozor, hiperemia y quemosis y que, en términos generales, se desencadena por alergenitos del medio ambiente como el polen (2) que, al entrar en contacto con la película lagrimal, se disuelven y se unen con las inmunoglobulinas E adheridas a los mastocitos, originando con ello una reacción de hipersensibilidad tipo I inducida por la degranulación de estas células y la liberación de potentes mediadores inflamatorios como la histamina, el factor activador de plaquetas, factor quimiotáctico de eosinófilos y prostaglandinas (1, 2, 4).

El tratamiento para este grupo de padecimientos incluye antihistamínicos, vasoconstrictores, corticoesteroides, agentes estabilizadores de los mastocitos y antiinflamatorios no esteroideos (1, 12).

El diclofenaco sódico es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo que inhibe a la enzima ciclo-oxigenasa (COX) y disminuye las concentraciones de ácido araquidónico y, por ende, la producción de prostaglandinas (13). Este agente terapéutico ha demostrado disminuir la inflamación ocular en forma efectiva y, aunque su efecto antiinflamatorio puede ser menor que el de los esteroides, es considerado como una alternativa más segura, ya que su uso prolongado no trae efectos secundarios tan serios como aquel grupo de medicamentos (14).

El diclofenaco tiene efectos farmacológicos similares a los de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como desinflamatorio, analgésico y antipirético (15, 16), y aunque el mecanismo exacto de su acción no se ha establecido claramente, se cree que está relacionado principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (17).

El diclofenaco, al igual que ketorolaco, inhibe tanto a la ciclooxigenasa 1 (COX1) como a la ciclooxigenasa 2 (COX2) (18).

El ketorolaco oftálmico al 0.5% está actualmente indicado en el manejo de la sintomatología de las conjuntivitis alérgicas (19).

En el presente estudio se evaluó el desempeño del diclofenaco sódico en el manejo de los síntomas asociados a la conjuntivitis alérgica, comparándolo precisamente con el ketorolaco.

OBJETIVO

Comparar la eficacia y la tolerancia de una solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% con las de una solución oftál-

mica de ketorolaco trometamina al 0.05% en el manejo sintomático de las conjuntivitis alérgicas en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio clínico doble ciego, comparativo, prospectivo y longitudinal, desarrollado de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964). Previa firma de un consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor, se incluyeron 118 ojos de 59 pacientes de entre 1 y 17 años de edad, que reunieron los criterios de inclusión. A cada uno de los pacientes se les aplicó de forma aleatoria una solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1% (3-A Ofteno® Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara Jalisco México) o una solución de ketorolaco trometamina al 0.05% (Acularen® Laboratorios Allergan Inc. Irvine Ca. U.S.A.), cuatro veces por día durante los 60 días de estudio.

Posteriormente en cada uno de los días de estudio (días 2, 7, 14, 30 y 60) se aplicó un cuestionario de tolerancia con las siguientes escalas análogas:

- Prurito: 0 = ausente; 1 al 9 = entre 0 y 10; 10 = el prurito más intenso jamás experimentado.
- Ardor: 0 = ausente; 1 al 9 = entre 0 y 10; 10 = el ardor más intenso jamás experimentado.
- Ojo rojo: 0 = ausente; 1 = leve, no se observa el "ojo rojo", pero le dicen que lo tiene; 2 = moderado, se observa el "ojo rojo" a 30 cm en un espejo; 3 = severo, se observa el "ojo rojo" a más de 30 cm en un espejo.
- Fotofobia: 0 = ausente; 1 = leve, a veces requiere cerrar los ojos o usar lentes oscuros, pero definitivamente su impulso a protegerse de la luz es más intenso que lo normal; 2 = entre 1 y 3; 3 = sólo mitigada con oclusión ocular total.
- Sensación de cuerpo extraño: 0 = ausente; 1 = leve, similar a la sensación de polvo fino en el ojo; 2 = moderada, similar a la sensación de arena o polvo en el ojo, resultando en lagrimeo moderado y parpadeo; 3 = severa, similar a la sensación de grandes cuerpos extraños en el ojo, asociada con lagrimeo constante y blefaroespasmos.
- Lagrimeo: 0 = ausente; 1 = leve, sensación positiva de llenado del saco conjuntival, sin lágrimas derramándose fuera del margen palpebral; 2 = moderado, derrame intermitente de lágrimas fuera de los márgenes palpebrales; 3 = severo, derrame constante o casi constante de lágrimas fuera del margen palpebral.

Los parámetros objetivos y sus escalas fueron:

- Hiperemia conjuntival: 0 = ausente; 1 = en un área menor de 25% del total de la superficie conjuntival, incluyendo tanto la bulbar como la tarsal; 2 = entre 1 y 3; 3 = hiperemia en toda la superficie conjuntival.
- Quemosis: 0 = ausente; 1 = en un área menor de 25% del total de la superficie conjuntival, incluyendo tanto la bulbar como la tarsal; 2 = entre 1 y 3; 3 = aumento de volumen en toda la superficie conjuntival.

- Papilas: 0 = ausentes (Normal: superficie suave brillante de la conjuntiva palpebral superior, con patrón vascular normal y sin hiperemia. Una pequeña agrupación de papilas puede estar presente en el área lateral de la placa tarsal superior, no existen papilas presentes en las áreas centrales de ésta); 1 = papilas diseminadas apenas aparentes sobre el área central de la placa tarsal superior; 2 = entre 1 y 3; 3 = plétora de papilas cubriendo o casi cubriendo la placa tarsal superior.
- Folículos: 0 = ausentes (Normal: superficie suave brillante del fondo de saco inferior, con patrón vascular normal y sin hiperemia. Pueden apreciarse en esta superficie escasos y pequeños folículos dispersos); 1 = folículos diseminados más abundantes y aparentes; 2 = entre 1 y 3; 3 = gran cantidad de folículos cubriendo toda la superficie del fondo de saco inferior.
- Superficie corneal: 0 = completamente íntegra; 1 = puntilleo corneal; 2 = puntos que coalescen formando una área o más de desepitelización corneal, pero sin involucrar estroma; 3 = involucra estroma corneal, es una úlcera corneal. Tinción con rosa de Bengala e instilación de anestésico tópico, utilizando tirillas de papel filtro impregnadas con el colorante cuidando de no traumatizar al paciente con ellas. En cuanto a la graduación de la captación del colorante (20, 21), se consideran tres áreas, que son la superficie corneal expuesta, el área conjuntival bulbar expuesta triangular medial y el equivalente temporal. Subjetivamente se calificó la captación para cada área del 0 al 3, que significan captación ausente, ligera, moderada e intensa y, posteriormente, se sumaron la captación de cada área, pudiendo resultar un máximo de 9.

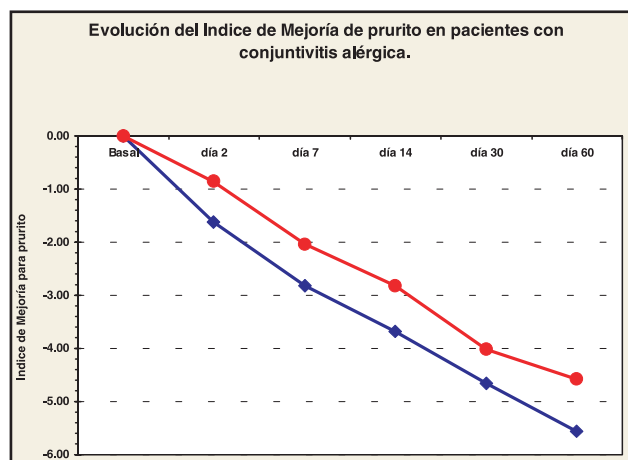
Los datos obtenidos del presente estudio fueron sometidos a un tratamiento estadístico computarizado con el programa SPSS ver. 10.

RESULTADOS

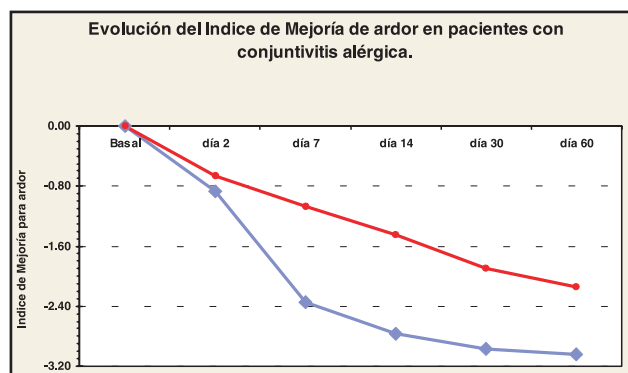
Se incluyeron un total de 118 ojos de 59 niños ($n=59$). A 29 niños se les aplicó diclofenaco sódico y a 30 se les aplicó ketorolaco trometamina. El promedio de edad de los niños estudiados fue de 9.5 ± 2 años.

En cuanto a la percepción de prurito, medido como índice de mejoría y analizado con la prueba de Mann-Whitney, se observó mejoría para ambos artículos de prueba, siendo ligeramente mayor para diclofenaco, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa en el día 2 de estudio (gráfica 1). Respecto al ardor, analizando los datos con la prueba de Mann-Whitney, se observó un comportamiento muy parecido entre ambos productos, con tendencia a una mayor mejoría con diclofenaco sódico, especialmente en los días 4 y 7, en donde se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (gráfica 2). La evolución del índice de mejoría para ojo rojo fue similar con ambos tratamientos (gráfica 3). El índice de mejoría para fotofobia fue mayor para aquellos pacientes que recibieron diclofenaco sódico, mostrando diferencias

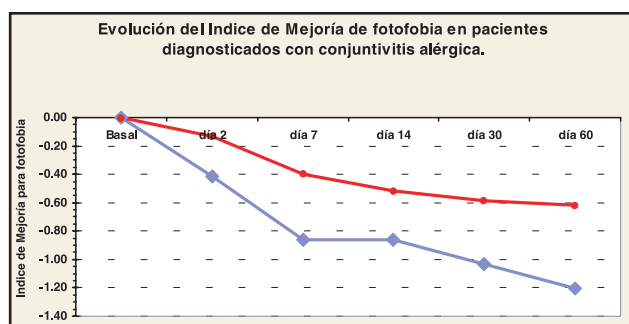
Gráfica 1. Comparación del índice de mejoría del prurito ocular



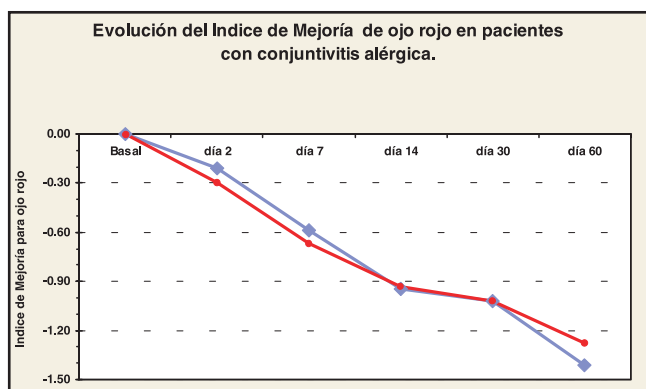
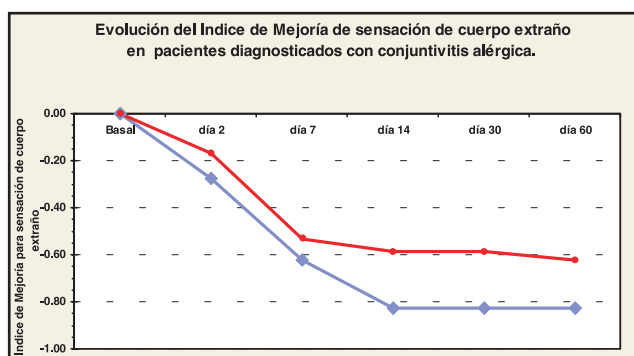
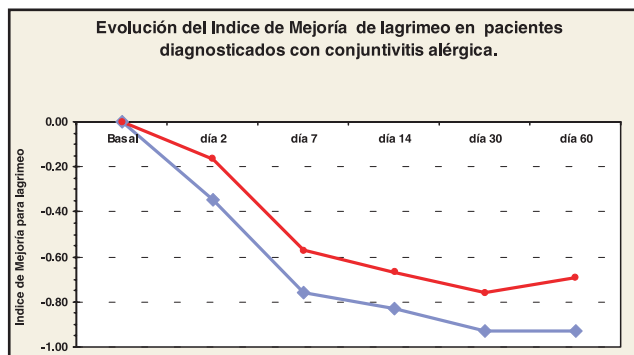
Gráfica 2. Comparación del índice de mejoría del ardor ocular



Gráfica 3. Comparación del índice de mejoría de ojo rojo



estadísticamente significativas durante todos los días de seguimiento del estudio (gráfica 4). En cuanto a la sensación de cuerpo extraño, se observó un índice de mejoría ligeramente mayor en aquellos pacientes que recibieron diclofenaco, alcanzado una $p < 0.05$ en el día 14 de estudio (gráfica 5). Respecto al lagrimeo se observó una $p < 0.05$ en el día 60 de estudio, también favorable para los pacientes tratados con diclofenaco sódico (gráfica 6). No se presentaron eventos adversos en ningún paciente.

Gráfica 4. Comparación del índice de mejoría para fotofobia**Gráfica 5. Comparación del índice de mejoría de sensación de cuerpo extraño****Gráfica 6. Comparación del índice de mejoría del lagrimeo**

DISCUSIÓN

El estudio de la patogénesis de la conjuntivitis alérgica establece la importancia de los mastocitos en su desarrollo (1-3), y su papel en el desencadenamiento de la cascada de la inflamación que la acompaña. De este conocimiento parte el acuerdo común de que el tratamiento para estas condiciones deberá incluir antihistamínicos tópicos, vasoconstrictores, corticosteroides y estabilizadores de la membrana de los mastocitos. Sin embargo, muchos pacientes no toleran o son

resistentes a estas terapias. Es ahí donde estriba la importancia de contar con tratamientos alternativos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), cuyo mecanismo de acción comparten precisamente el diclofenaco sódico y el ketorolaco trometamina (14). De hecho, los AINE's son un recuso utilizado en el manejo de la conjuntivitis alérgica desde hace mucho tiempo, y probablemente la experiencia es mayor con el uso de ketorolaco trometamina (22, 23).

Si bien es cierto que existen ensayos comparativos previos entre diclofenaco y ketorolaco (24), no encontramos reportes de alguno llevado a cabo en población pediátrica mexicana. En ese sentido, debemos destacar en primer término el comportamiento de ambos medicamentos en nuestro ensayo clínico, en donde se observa su utilidad en el alivio de los principales síntomas de la conjuntivitis alérgica. Sin embargo, también debemos puntualizar que en todos los parámetros evaluados en este estudio, diclofenaco sódico obtuvo los mejores valores en cuanto a índice de mejoría se refiere, alcanzando incluso diferencias estadísticamente significativas en todos ellos.

En relación con el estudio de Tauber y colaboradores (22) -de diseño y tamaño de muestra muy similares al nuestro- ya se destacaba precisamente la superioridad de diclofenaco sódico sobre el ketorolaco trometamina en la mejoría de las variables primarias de eficacia (prurito e inyección conjuntival) relacionadas con la conjuntivitis alérgica estacional. No obstante, consideramos que, a diferencia del nuestro, el ensayo clínico de Tauber se desarrolló durante un periodo de tiempo relativamente corto (14 días), que limitaba la capacidad de obtener conclusiones en cuanto a la eficacia y seguridad del diclofenaco en un periodo mayor de tiempo. Desde nuestro punto de vista, el tiempo de seguimiento de nuestro estudio clínico ha permitido conocer con certeza el comportamiento a largo plazo -en términos de seguridad y efectividad- del diclofenaco sódico y del ketorolaco trometamina en el manejo de los síntomas de la alergia conjuntival. En ese sentido, aunque actualmente el único AINE aprobado por la FDA para el manejo de las conjuntivitis alérgicas es el ketorolaco trometamina, de acuerdo con los resultados de diferentes estudios (2, 24), incluyendo el presente, el diclofenaco sódico oftálmico debe ser considerado también como una valiosa herramienta en el control de estas enfermedades, por lo menos tan segura y efectiva como el ketorolaco trometamina.

CONCLUSIONES

Sobre la base de los resultados del presente estudio, la formulación de diclofenaco sódico al 0.1% demostró ser al menos tan efectiva como la de ketorolaco trometamina al 0.05% en el manejo de la sintomatología de las conjuntivitis alérgicas leves a moderadas. En algunos parámetros evaluados, diclofenaco sódico fue incluso superior a ketorolaco, alcanzando diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la evaluación de la tolerancia y seguridad, ambas soluciones oftálmicas resultaron ser bien toleradas y estar dentro del perfil de seguridad esperado.

Aun cuando el desarrollo de estudios clínicos comparativos posteriores entre ambos medicamentos seguirá aportando datos útiles sobre la evolución de la sintomatología y la respuesta al tratamiento en niños mexicanos con conjuntivitis alérgica leve a moderada, conforme a los resultados obtenidos en el presente estudio es un hecho que el diclofenaco sódico oftálmico debe ser considerado hoy en día como una alternativa útil en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993; 38 (Suppl):115 - 132.
2. Laibovitz R, Koester L, Reaves T. Safety and efficacy of diclofenac sodium 0.1% ophthalmic solution in acute seasonal allergic conjunctivitis. *J Ocular Pharm Ther* 1995; 11:361-368.
3. Seamone CD, Jackson WB. Immunology of the external eye. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995; Vol. 4, Chap 2.
4. Stock EL, Pendleton RB. Pharmacological treatment of ocular allergic diseases. En: *International Ophthalmology Clinics: Pharmacology*. Boston, Little Brown and Company 1993; 33 (4):47-58.
5. Graue E. Conjunctivitis. En: Graue E (ed.). *Oftalmología en la práctica de la medicina general*. México, Interamericana-McGraw-Hill, 1995; 79-92.
6. Verulet D, Vellieux P, Charpin J. Potentiation of cutaneous reactivity and blood leukocyte histamine release by deuterium oxide in human beings. *Acta Allergol* 1976; 31:367-372.
7. Lichtenstein LM. Sequential analysis of the allergic response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 49:143-154.
8. Male D, Champion B, Cooke A y col. Cytokines. En: *Advanced immunology*. New York, Gower, 1991; 11.1-11.17.
9. Dhir SP, Garg SK, Sharma YR, Lath NK. Prostaglandins in human tears. *Am J Ophthalmol* 1979; 87:403-404.
10. Bisgaard H, Ford-Hutchinson AW, Charleson S, Tauderf E. Production of leukotrienes in human skin and conjunctival mucosa after specific allergen challenge. *Allergy* 1985; 40:417-423.
11. Woodward DF, Ledgard SE. Comparison of leukotrienes as conjunctival microvascular permeability factors. *Ophthalmic Res* 1985; 17:318-320.
12. Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM, Canonica GW. Drug treatment of allergic conjunctivitis: a review of the evidence. *Drugs* 1992; 43 (2):154-176.
13. Jaanus SD, Leshner GA. Anti-inflammatory drugs. En: Barlett JD, Jaanus SD (eds.). *Clinical ocular pharmacology*. Newton, Butterworth-Heinemann, 1995; 303-335.
14. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36:259-284.
15. Anon. Diclofenac. *Med Lett Drugs Ther* 1988; 30:109-11.
16. De Menezes MRD, Catanzaro-Guimaraes SA. Determination of anti-inflammatory and antimitotic activities of non-steroid anti-inflammatory drugs ibuprofen, diclofenac sodium and fentiazac. *Cell Mol Biol* 1985; 31:455-61.
17. Ku EC, Lee W, Kothari HV y col. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1986; 80(Suppl 4B):18-23.
18. Vane J, Botting R. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104:2S-8S.
19. Cryer B, Dubois A. The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase—a review. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 1998; 56:341-61.
20. Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:347-352.
21. Norn MS. Diagnóstico del ojo seco. En: Lemp MA, Marquardt R (eds.). *El ojo seco*. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, 1994; 139-144.
22. Ballas Z, Blumenthal M, Tinkelman DG. Clinical evaluation of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(Sup):141-8.
23. Tinkelman DG, Rupp G, Kaufman H. Double-masked, paired-comparison clinical study of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution compared with placebo eyedrops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(Sup):133-40.
24. Tauber J, Abelson M, Ostrov C y col. A multicenter comparison of diclofenac sodium 0.1% to ketorolac tromethamine 0.5% in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(Sup):1291.

Cita histórica:

La sensibilidad al contraste fue descrita, en 1940, por **Matthew Luckiesh y Frank Moss** (*Luckiesh M. Light, Vision and Seeing. New York, D. Van Nostrand Co., 1944*).