

Eficacia clínica del fumarato de ketotifeno en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica¹

Hilda Henny Herrera M. * / Rosa del Pilar Prada H. **

RESUMEN

Para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica tipo I, existen varios principios activos farmacológicos que se agrupan según su actividad, en vasoconstrictores, antihistamínicos, estabilizadores de membrana mastocitaria y antiinflamatorios. En el estudio se empleó el fumarato de ketotifeno al 0,025% cuya acción, incluye bloqueo de los receptores de histamina, estabilizador de la membrana de los mastocitos y supresor de la activación del eosinófilo por citoquinas.

Objetivo: determinar clínicamente la eficacia del fumarato de ketotifeno al 0,025% en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. **Materiales y métodos:** a 46 pacientes con diagnóstico clínico de conjuntivitis alérgica, confirmado con la prueba lacrytest, se les trató con fumarato de ketotifeno al 0,025% (Zaditen), una gota cada 12 horas, durante un mes, al cabo del cual se les valoró clínicamente y se les realizó nuevamente la prueba lacrytest. **Resultados:** después del tratamiento con zaditen, la intensidad de los signos y síntomas oculares (papilas, hiperemia, secreción mucosa, edema, ardor, ojo rojo y prurito) disminu-

ieron significativamente. Adicionalmente, hubo disminución significativa de los niveles de IgE en lágrima, ($p < 0,05$), aun cuando el fármaco no tiene acción directa, sobre la secreción de inmunoglobulinas. **Conclusiones:** el estudio demostró que además del control de la sintomatología de la conjuntivitis alérgica, el fumarato de ketotifeno al 0,025%, disminuyó significativamente los niveles de IgE en lágrima después de un mes de tratamiento. Es posible que el control de los mediadores inflamatorios en la conjuntiva, en donde se puede realizar el cambio de clase a IgE, haya influido para disminuir la secreción de la misma por parte de los (Linfocitos B).

Palabras clave: signos y síntomas de conjuntivitis alérgica, Inmunoglobulina E (IgE), lacrytest, fumarato de ketotifeno.

¹ Investigación financiada por la Universidad de La Salle.

* MD Oftalmólogo. Docente investigador de la Universidad de La Salle. Grupo Investigacion en Inmunología Ocular. Correo electrónico: hherrera@lasalle.edu.co

** Optómetra especialista. Docente investigador de la Universidad de La Salle. Grupo Investigacion en Inmunología Ocular.

Fecha recibido: 15 de agosto de 2007.

Fecha aceptado: 15 de octubre de 2007.

CLINIC EFFECTIVENESS OF KETOTIFEN FUMARATE IN THE ALLERGIC CONJUNCTIVITIS TREATMENT

ABSTRACT

For type I allergic conjunctivitis treatment there are many pharmacologically substances divided in groups according to their activity in vasoconstrictors, antihistamines, mastocyte membrane stabilizers and anti-inflammatory. This study used Ketotifen fumarate at 0.025%, which blocks the histamine receptors, stabilizes the mastocyte membrane and suppresses the activation of the eosinophil by cytokines. **Objective:** The aim of this study was to determine clinically the effectiveness of the Ketotifen fumarate at 0.025% in the allergic conjunctivitis treatment. **Materials and methods:** 46 patients with clinical diagnosis of allergic conjunctivitis, verified by the lacrytest, were treated with Ketotifen fumarate at 0.025% (Zaditen), one drop every 12 hours, during one month, after that period they were clinically assessed and the lacrytest was carried out again. **Results:** After the treatment with Zaditen the intensity of the ocular signs and symptoms (papillas, hyperemia, mucous secretion, edema, ardor, red eye and itching) diminished significantly as well as the

levels of IgE in tear ($p < 0,05$) although this substance has no direct action on the secretion of immunoglobulin. **Conclusions:** The study demonstrated that beside the control of allergic conjunctivitis symptoms, the Ketotifen fumarate in a concentration of 0.025% diminished significantly the IgE levels in tear after a month of treatment. It is possible that the control of the inflammatory mediators in the conjunctiva, where the change of class can be done to IgE, had some effect to diminish the secretion of it by the (Linfocitos B).

Key words: signs and symptoms of allergic conjunctivitis, Immunoglobulin E (IgE), lacrytest, Ketotifen fumarate

INTRODUCCIÓN

La conjuntivitis alérgica se produce cuando la conjuntiva reacciona ante la presencia de alérgenos que son capaces de desencadenar una respuesta inmediata del sistema inmunitario. Un complejo mecanismo se centra alrededor de la síntesis y regulación de la IgE durante la fase de sensibilización y la degranulación del mastocito induciendo la respuesta alérgica y la liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina, la triptasa, las prostaglandinas, los leucotrienos, los factores quimiotácticos y otras sustancias vasoactivas. De éstos, la histamina es el principal mediador que causa toda la signosintomatología alérgica primaria. El resultado final es vasodilatación conjuntival, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de los leucocitos, destrucción y reparación de la superficie ocular (Abelson, 2000).

La farmacoterapia de la conjuntivitis alérgica consiste principalmente de vasoconstrictores, antihistamínicos, estabilizadores de la membrana del mastocito, antiinflamatorios no esteroideos con acción limitada sobre los productos de la ciclooxigenasa y esteroides tópicos, poco utilizados debido a los efectos colaterales (Bhargava, 1998).

Vasoconstrictores: reducen el enrojecimiento ocular y el edema palpebral al provocar una vasoconstricción sanguínea y, por tanto, su acción es puramente sintomática, cuyo mecanismo de acción consiste en estimular los receptores alfa adrenérgicos localizados en los vasos sanguíneos. Entre ellos está la nafazolina y fenilefrina.

Antihistamínicos: la histamina es el principal mediador de las reacciones alérgicas. Los síntomas ocasionados por la liberación de la histamina en el ojo son: prurito, ojo rojo, lagrimeo y quemosis acompañado de los siguientes signos, edema conjuntival y palpebral, hiperemia y reacción papilar (Bartlett, 2001). Los antihistamínicos compiten con la histamina por

los receptores H1 sobre la célula blanco, previniendo las manifestaciones clínicas de la alergia ocular que ocasiona la histamina. La pheniramina, pyrilamina y el antazoline son antihistamínicos clásicos. La olopatadina, azelastina y fumarato de ketotifeno son fármacos de acción dual, antihistamínico y estabilizador de la membrana de los mastocitos, algunos bloqueadores de la síntesis de citokinas por el mastocito.

Estabilizadores de mastocitos: bloquean las reacciones de hipersensibilidad tipo I mediante la inhibición de la degranulación de mastocitos previniendo, de esta manera, la liberación de histaminas y los otros mediadores de las reacciones de hipersensibilidad preformados y sintetizados *de novo* por el mastocito. Los posibles mecanismos de acción se centran en la inhibición del influjo de Ca^{++} , al mastocito, dificultando la polimerización de la actina, necesaria para la movilización de los gránulos hacia la membrana. Se encuentran la lodoxamida, cromoglicato y nedocromil.

Corticosteroides: administrados por vía tópica, es el antiinflamatorio más potente del que se dispone. Su acción también es inmunosupresora, interfieren la síntesis proteica intracelular y provocan entre otros efectos, un bloqueo de la fosfolipasa A_2 , responsable de la formación de ácido araquidónico y todos sus derivados: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Interfieren también en la producción de citoquinas y, por tanto, en la migración y activación de células inflamatorias. Los corticosteroides pasan a través de la membrana celular y se unen a los receptores para esteroides en el citoplasma; posteriormente, el complejo receptor-esteroide entra al núcleo donde interactúa con secuencias de DNA específicas.

Clínicamente la inflamación desaparece con la iniciación de la terapia corticoesteroide (Sawyer, 1955). De menor a mayor potencia, entre los corticosteroides comercializados en forma de colirio estarían la fluorometolona, prednisolona, dexametasona y betametasona, principalmente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): son fármacos que inhiben la ciclooxigenasa y, por tanto, la formación de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la aparición de hiperemia y el dolor. Por tanto, a los AINES se les atribuye un efecto antiinflamatorio y analgésico. Los principios activos comercializados por vía tópica son flurbiprofeno, diclofenac y ketorolaco.

Entre los fármacos con acción combinada, para el manejo sintomático de la conjuntivitis alérgica está el *Fumarato de ketotifeno*, un derivado de la benzocycloheptathiophene, al 0,025% en solución oftálmica (Zaditen, Novartis Ophthalmics). Varias investigaciones han demostrado su eficacia, seguridad, acción rápida y prolongada (Greiner, 2003; Horak, 2003; Abelson, 2003).

El fumarato de ketotifeno presenta múltiples mecanismos de acción para un efectivo manejo de este tipo de conjuntivitis. Como Antihistamínico es un potente antagonista de los receptores de histamina H1, estabilizador de mastocitos (Schoch, 2003), inhibidor de la quimiotaxis, activación y degranulación de los eosinófilos, por el bloqueo de algunas citoquinas. Tiene efectos adicionales en el proceso inflamatorio al actuar en la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios como leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PFA) a partir de otras células como neutrófilos y basófilos, además se ha reportado que altera la expresión de las moléculas de adhesión celular.

En este estudio se valoró la eficacia clínica del tratamiento con fumarato de ketotifeno en la conjuntivitis alérgica y, adicionalmente, se determinó si la remisión de la sintomatología también se relacionaba con la disminución en los niveles de IgE en lágrima.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: 46 pacientes que acudieron a la Clínica de Optometría de la Universidad de La Salle, con diag-

nóstico clínico de de conjuntivitis alérgica, confirmado con lacrytes, para medir los niveles de IgE en lagrime, se les suministró el tratamiento con fumarato de ketotifeno al 0,025%, con una dosis de 1 gota cada 12 horas en ambos ojos durante un mes. Después del tratamiento se realizó la evaluación clínica de la sintomatología y se volvió a medir los niveles de IgE en lágrima.

Niveles de IgE total en lágrima: para su determinación se utilizó la prueba de Lacrytest (Adiatec, Nantes, Francia 2003), un inmunoensayo cromatográfico que utiliza anticuerpos monoclonales y policlonales contra la IgE en lágrimas con una sensibilidad del 91,5% y especificidad del 98,7%. Se colocó en contacto con el ojo del paciente una tira durante 5 minutos (Figura 1). Se retiró la tirilla y se introdujo en un tubo que contenía agua desmineralizada durante 10 minutos, tiempo en que era legible el resultado de IgE detectado en lágrima. Determinándose cuatro tipos de resultados expresados en kUI/l (Unidades Internacionales por litro) así: Negativo, Positivo con niveles de 50, 20 y de 5 kUI/l IgE.

RESULTADOS

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ZADITEN

Las papilas fue el signo con mayor incidencia pre-tratamiento (42/46 pacientes), seguido hiperemia (30/46), secreción (3/46) y edema (1/46). Sólo cuatro pacientes no presentaron signos antes del tratamiento.

Al hacer la comparación después de haber realizado el tratamiento, se encontró que los signos se redujeron e inclusive 26 de los pacientes no presentaron ningún signo. Las papilas sólo se presentaron de forma leve en nueve pacientes, la hiperemia disminuyó, observándose en siete pacientes de una manera leve. No hubo pacientes con edema ni secreción (Figura 2).

FIGURA 1. MÉTODO DE APLICACIÓN DEL LACRYTEST



La Figura 3 muestra los síntomas encontrados en los 46 pacientes. Sólo dos pacientes fueron asintomáticos antes del tratamiento. El ardor, ojo rojo y prurito fueron los síntomas que se presentaron con mayor incidencia en 34, 32 y 30 pacientes respectivamente seguidos de lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y fotofobia en orden descendiente.

Al hacer la comparación después de haber realizado el tratamiento, se encontró que los síntomas se redujeron considerablemente e inclusive 40 de los pacientes no presentaron ningún síntoma. Después del tratamiento, el síntoma que con mayor incidencia fue el ojo rojo en seis pacientes, seguido de ardor en cuatro pacientes y el prurito en dos pacientes, sensación de cuerpo extraño y fotofobia se presentó en un paciente, mientras que el lagrimeo desapareció.

FIGURA 2. FRECUENCIA Y TIPO DE SIGNOS ENCONTRADOS PRE Y POST-TRATAMIENTO

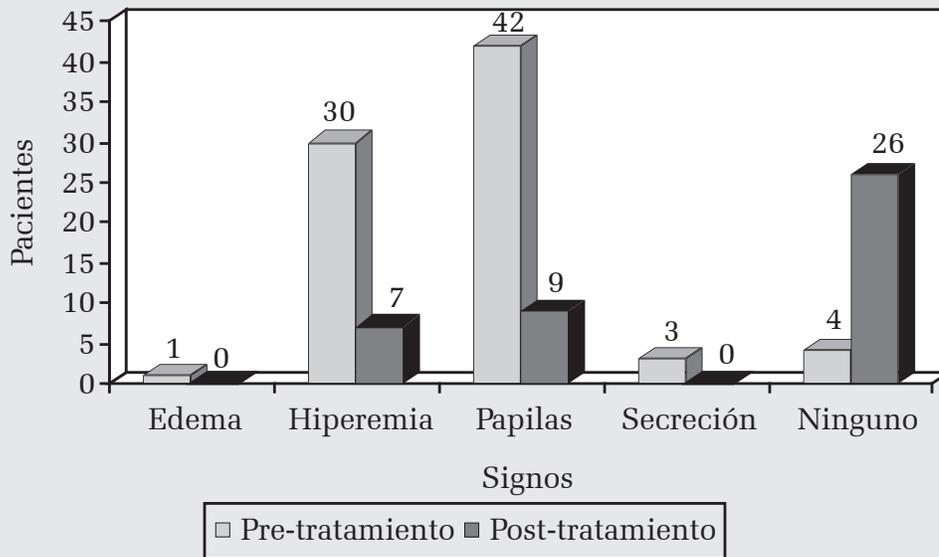
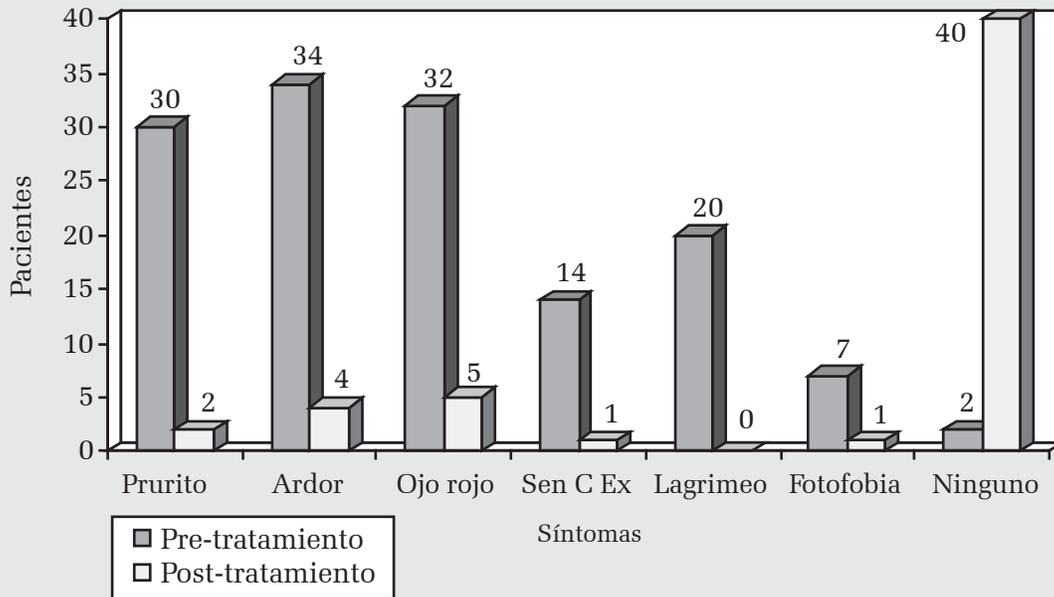


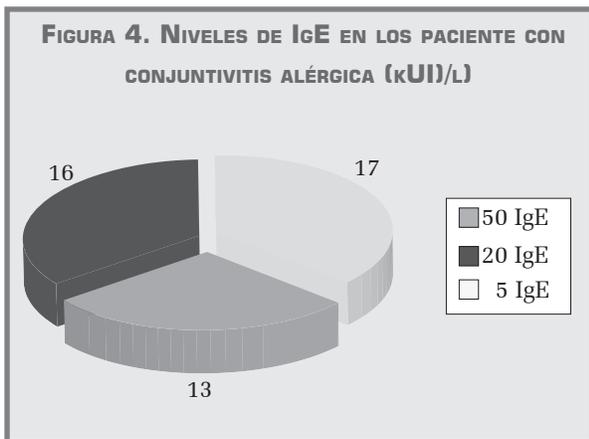
FIGURA 3. FRECUENCIA Y TIPO DE SÍNTOMAS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA PRE Y POST-TRATAMIENTO



NIVELES DE IgE EN LOS PACIENTES CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

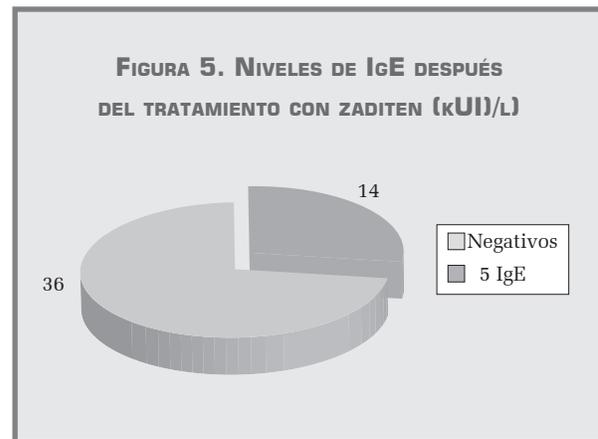
El 28,2% de los pacientes con conjuntivitis alérgica tuvieron una concentración de 50 kUI/l de IgE en lágrimas, el 34,8% de 20 kUI/l de IgE y el 37% 5 kUI/l de IgE (Figura 4).

FIGURA 4. NIVELES DE IgE EN LOS PACIENTE CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA (kUI)/L)



Después del tratamiento con Fumarato de ketotifeno los niveles de de IgE bajaron considerablemente, el 69,6% de los pacientes fue negativo y el 30,4% restante tuvo los mínimos niveles de IgE (5kUI/l) detectados por esta técnica (Figura 5). Al compara los niveles de IgE antes y después del tratamiento se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$).

FIGURA 5. NIVELES DE IgE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ZADITEN (kUI)/L)



DISCUSIÓN

Los estudios más recientes indican que la incidencia y la prevalencia de las enfermedades alérgicas oculares han ido en aumento y que continuarán haciéndolo en los próximos años (Tarrús, 2005). Se reafirma en esta investigación, porque al observar los resultados obtenidos el porcentaje de conjuntivitis alérgica detectada por la presencia de IgE en lágrima es alta.

Los resultados de investigaciones (Abelson, 2000; Somos, 2001) prueban también que la síntesis y regulación de IgE puede darse a nivel local, influenciada por la generación de mediadores inflamatorios y la síntesis y secreción de citoquinas, como la IL-4 en el tejido afectado. En nuestro estudio se demuestra que en los pacientes con conjuntivitis alérgica hay un aumento en la cantidad de IgE total en lágrimas y que estos niveles de IgE disminuyen significativamente después del tratamiento con fumarato de ketotifeno, un antihistamínico, estabilizador de la membrana del mastocito e inhibidor de algunas citoquinas; el fármaco bloquea e inhibe la producción de otros mediadores de inflamación controlando así la sintomatología (Horak, 2000), pero no tiene efecto sobre la síntesis ni secreción de inmunoglobulinas por los LB.

Hasta el momento, no se ha reportado que inhiba la síntesis de IgE ya que su acción no es directa sobre los linfocitos B; sin embargo, estos resultados indican que después del tratamiento con fumarato de ketotifeno los pacientes reducen significativamente la IgE en lágrimas, tal vez, debido a su efecto sobre la respuesta inflamatoria a nivel local que disminuye la concentración de mediadores inflamatorios en la conjuntiva, lo cual parece influir en la regulación de la síntesis de IgE a nivel local. El control de la respuesta inflamatoria por el fumarato de ketotifeno

se correlaciona directamente con la disminución y ausencia de sintomatología en los pacientes después del tratamiento.

Solo dos de los pacientes, después del tratamiento, aumentaron los niveles de IgE. Uno de ellos estuvo sometido intensamente al alérgeno (polvo) el día anterior a la prueba pos-tratamiento, pasando de 5 kUI/l IgE a 50 kUI/l IgE, por ello se le indicó continuar con el tratamiento durante 15 días más y tomar medidas generales de no exposición al alérgeno. Nuevamente se le realizó la prueba Lacrytest con un resultado de 5 kUI/l. El otro paciente, usuario de lentes de contacto, no siguió las indicaciones de retirarse los lentes de contacto, por este motivo permaneció expuesto al alérgeno que posiblemente se encontraba en las soluciones de limpieza, las cuales son preservadas por componentes que pueden generar reacciones de hipersensibilidad (Abelson, 2002), conllevando al aumento de los niveles de IgE, de 5 kUI/l a 20 kUI/l.

Los signos y síntomas de papilas, prurito, ardor, ojo rojo, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, mejoraron significativamente por la acción antihistamínica, estabilizador de la membrana de mastocitos e inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios como leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas del fumarato de ketotifeno.

El fumarato de ketotifeno es un tratamiento efectivo para conjuntivitis alérgica, con varios mecanismos de acción, mejorando los signos y síntomas, estabilizando así el proceso alérgico.

AGRADECIMIENTO

Al Departamento de Investigaciones de la Universidad de La Salle por la asesoría y apoyo financiero al proyecto. Al Laboratorio Novartis, por la donación del medicamento oftálmico, el fumarato de ketotifeno.

BIBLIOGRAFÍA

- Abelson, M. *Allergic Diseases of the Eye*. Philadelphia: W.B Saunders, 2000.
- Abelson, M. 2002. "Tolerabilidad y seguridad ocular de la solución oftálmica del fumarato de ketotifeno". *Adv Ther* 19: 161 – 169.
- Bhargava, A., Jackson, WB. y El-Defrawy, SR. 1998. "Ocular allergic disease". *Drugs Today (Barc)*. 34. 11: 957 - 971.
- Greiner, J. 2003. "Eficacia y seguridad del Fumarato de Ketotifeno 0,025% en el modelo de estímulo alergénico conjuntival de conjuntivitis alérgica". *Am J Ophthalmol* 136: 1097 - 1105.
- Horak, F. y Stubner, P. 2003. "Onset and duration of action of ketotifen 0.025% and Emedastine 4% in (SAC)". *Clin Drug Invest* 23. 5: 329 - 337.
- Schoch, C. *et al*. Ketotifen fumarate exerts multiple effects in the allergica cascade in the eyes. IOVS, 2000.
- Somos, S. Schneider, I. y Farkas, B. 2002. "Immunoglobulins in tears and sera in patients with atopic dermatitis". *Allergy Asthma Proc* 22. 2: 81 - 86.
- Tarrus, J. *Conjuntivitis alérgica*. Badalona: Esteve, 2005.