

Efecto de la solución oftálmica de levocabastina (antagonista de receptores H1) en los síntomas de la conjuntivitis primaveral

Estudio prospectivo, aleatorio, comparativo y doble ciego

Enrique Graue W.*

Resumen

Se estudiaron en forma doble ciego, prospectiva y aleatoria, 40 pacientes con diagnóstico clínico de conjuntivitis primaveral y eosinofilia en la citología. Se les dividió aleatoriamente en dos grupos de 20. Un grupo recibió levocabastina (0.5-ml) y el otro solución salina. La edad promedio del grupo que recibió levocabastina fue de 9.1 años y 44 meses de evolución del padecimiento. La del grupo que recibió placebo fue de 10.1 años y 48 meses de evolución.

Se administró solución oftálmica de cualquiera de los dos colirios, de acuerdo con su distribución aleatoria, una gota 2 veces al día (cada 12 horas) por 7 días.

Los pacientes se evaluaron diariamente a sí mismos por medio de una escala analógica visual. Se analizaron los resultados los días primero, tercero y séptimo y se sujetaron a un análisis estadístico con la prueba de U-Mann-Whitney.

De los síntomas evaluados, fotofobia y lagrimeo mostraron disminución con significación estadística. Prurito, sensación de cuerpo extraño y pesantez mostraron tendencia a la mejoría con el medicamento sin tener significación estadística. No hubo diferencia en el comportamiento de la hiperemia.

Palabras clave: Levocabastina, conjuntivitis primaveral, conjuntivitis alérgica.

Summary

A double blind, prospective and randomized study was carried out in forty patients with clinical diagnosis of vernal conjunctivitis and eosinophilia in conjunctival scrapings. They were divided in two randomized groups of 20 patients each.

One of the groups received levocabastine ophthalmic solution and the other saline solution drops. The mean age of the study group was 9.1 years old with a vernal conjunctivitis history of 44 months. The control group mean age was 10.1 years old and a history of vernal conjunctivitis of 48 months prior the enter of the study. One group received levocabastine 0.5mg/ml while the other balanced saline solution, one drop every 12 hours per seven days.

The patients evaluated their symptoms through a visual analogic scale (every day). Data collected was analyzed, for the first, third and seventh day, through U-Mann-Whitney statistical analysis.

Epiphora and photophobia showed a significant improvement. Itchiness, edema and foreign body sensation showed improvement in the levocabastine group but without statistical significance. Hyperemia remained the same in both groups studied.

Key words: Levocabastine, vernal conjunctivitis.

Introducción

La conjuntivitis primaveral en su forma límbica o tarsal es una entidad perfectamente reconocible y característica¹. Se presenta con mayor frecuencia entre la primera y tercera década de la vida (40 por ciento entre los 3 y 7 años), es más frecuente en hombres (70 por ciento) que en mujeres,² con una duración

promedio entre el principio de la enfermedad y su desaparición espontánea de cuatro a seis años. Se asocia con historia frecuente de atopias personales o familiares.³

A pesar de que se le reconoce un carácter estacional ligado a épocas calurosas, en países de clima cálido, como el nuestro, el cuadro puede estar presente todo el año⁴ con exacerbaciones durante la primavera y verano. La intensidad de los síntomas,

Trabajo de ingreso leído el 25 de marzo de 1992

* Académico numerario.

particularmente prurito y fofobia, hacen que quien la padece, durante los cuadros de exacerbación o agudos, se incapacite para llevar una vida normal.³

Aunque se desconoce la causa íntima que desencadena este cuadro,⁶ se acepta universalmente que se trata de una enfermedad alérgica³ con elevación en lágrima y suero de IGE,^{6,7} aumento localizado de eosinófilos y células cebadas en conjuntiva⁸ y aumento de histamina en lágrima⁹ características de un fenómeno de hipersensibilidad tipo I, mediada por el mastocito con su consecuente sensibilización, ruptura y liberación de histamina.

Se supone que en el globo ocular y anexos existen 50 millones de mastocitos³ y cada uno de ellos con cientos de gránulos constituidos por mediadores químicos preformados, precursores metabólicos de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.¹⁰ En la superficie de su membrana celular se pueden observar entre 100,000 y 500,000 receptores para IGE.¹¹ En el humano, la conjuntiva y los párpados son la zona ocular de mayor densidad de mastocitos; se estiman alrededor de 5,000 cél. por mm².¹² En las personas normales existen escasas o nulas células cebadas en la conjuntiva tarsal superior, mientras que en los pacientes con conjuntivitis primaveral la densidad de estas células alcanza 16,000 por mm². En la sustancia propia la densidad de estas células en la persona normal es de 5,000 por mm², mientras que en la queratoconjuntivitis primaveral esta cifra se eleva hasta 9,000 por mm².

Cuando un linfocito B reacciona con un antígeno, se transforma y se convierte en una célula plasmática, ésta elabora y pone en circulación anticuerpos IGE específicos,¹¹ que se unen al mastocito. En la alergia, una segunda exposición al antígeno disuelto en la lágrima y difundido por la conjuntiva, hace contacto con los anticuerpos específicos para éste en la superficie del mastocito. Como resultado de esta unión, la membrana celular se hace permeable a los iones calcio.¹⁴ Dentro de la célula éstos activan la enzima fosfolipasa A2, la que a su vez activa las estructuras contractiles dentro del mastocito para expulsar las vesículas contenidas por él. A su vez, la misma enzima incrementa la concentración intracelular de fosfatidicolina convirtiendo el ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos.¹⁵

Las sustancias vasoactivas liberadas por la célula cebada; histamina, bradiquinina y kaliceína,^{7,9,15} actúan sobre receptores específicos en la pared vascular; de éstos, dos receptores han sido perfectamente estudiados:^{16,17} los receptores para histamina H1 y H2. La estimulación de los receptores H1 provoca contracción de músculo liso en tracto gastro intestinal, bronquios y grandes vasos y vasodilatación de los pequeños vasos sanguíneos aumentando su permeabilidad. Los receptores H2 actúan aumentando la secreción gástrica y vasodilatando los capilares periféricos. El efecto directo de la histamina sobre el tejido afectado será la producción de prurito, enrojecimiento y edema localizado, mientras que

otros mediadores precursores de la inflamación, leucotrienos, prostaglandinas, el factor activador de plaquetas, junto con los factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos tienden a perdurar la reacción localizada hasta la desaparición del alérgeno desencadenador.¹³

El manejo médico de una conjuntivitis primaveral como un fenómeno de hipersensibilidad tipo I, localizado, con escasas manifestaciones sistémicas, se debe plantear en cualquiera de las diferentes etapas de la cascada de reacciones. Así se han manejado con éxito durante años los corticosteroides, que actúan disminuyendo la captación de antígenos, la inflamación inespecífica y la permeabilidad capilar.¹⁸ Su uso ampliamente difundido y de probada eficacia, se ve limitado a casos severos y exacerbaciones intensas debido a las complicaciones a que dan lugar.^{18, 19, 20} Los antihistamínicos locales bloqueadores de receptores H1,²¹ asociados o no a vasoconstrictores, tienen una eficacia limitada y su uso para los cuadros intensos no ha demostrado ser eficaz.²² Inhibidores de prostaglandinas como el ácido acetil salicílico y otros,²³ han demostrado en algunos casos reducir la frecuencia e intensidad de los síntomas, sin tener una demostrada eficacia en los manejos de cuadros agudos o intensos. Recientemente, la aparición del cromoglicato de sodio²⁴ como factor estabilizador de los mastocitos, impidiendo su degranulación²⁵ ha mostrado utilidad. Múltiples investigadores han demostrado que el cromoglicato es capaz de controlar algunos síntomas y signos de la enfermedad^{6,7,9,30,31,32} y que asociado a corticosteroides tópicos ayuda a controlar los síntomas y a disminuir la intensidad y recidivancia.³³

En 1984 un nuevo antagonista H1, levocabastina, en estudios animales demostró ser 65 veces más potente que el astemizol³⁴ hasta ahora, el antihistamínico H1 más potente y administrado típicamente no ha demostrado una absorción sistémica de significación y ser útil en el control de pacientes alérgicos³⁵ sin reacciones sistémicas adversas. En estudios iniciales en oftalmología demostró ser eficaz antagonista en pruebas de provocación conjuntival^{36,37} y en el manejo clínico de conjuntivitis alérgicas por fiebre del heno.³⁸

Por estos antecedentes decidimos probar en un estudio doble ciego, controlado y prospectivo, su posible utilidad en el manejo y control de pacientes con cuadros activos de conjuntivitis primaveral.

Material y métodos

Se eligieron 40 pacientes que tuvieran un diagnóstico clínico (papilas gigantes, prurito, fofobia, síntomas conjuntivales y lagrimeo) de conjuntivitis primaveral y que además poseyeran las siguientes características: edad de 5 a 20 años, sin distinción de sexo, un tiempo de evolución desde el inicio del primer cuadro mayor de 12 meses y que a su entrada al estudio presentaran al menos 2 o más síntomas de signos oculares (prurito, fofobia, hiperemia, lagrimeo) de moderado a severo.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes que presentaron otras formas de conjuntivitis, infecciones oculares o sequedad de la conjuntiva, uso de lentes de contacto, tratamiento sistémico u oftálmico con: corticoides, cromoglicato u otros antihistamínicos, uso de cualquier otro medicamento por vía oftálmica, embarazo o daño renal y otros padecimientos sistémicos serios.

Todos los pacientes incluidos recibieron previamente información por escrito sobre el estudio y firmaron su consentimiento.

El diseño del estudio fue doble ciego, prospectivo y comparativo. Se dividió a los pacientes aleatoriamente en dos grupos de 20 cada uno, para recibir uno de dos tratamientos:

- 1.- Suspensión oftálmica de levocabastina (0.5mg/ml).
- 2.- Suspensión oftálmica placebo (salina).

Dichos medicamentos fueron aportados por Janssen Farmacéutica en botellas de plástico iguales, de 4ml. cada una, estampadas como levocabastina (incluyendo a las que contenían placebo) y con un código para identificación posterior.

A su ingreso al estudio (día 0) se realizó a cada paciente un frotis conjuntival para detección patológica de eosinófila. Se elaboró una historia clínica oftalmológica con énfasis especial en signos y su intensidad, tiempo de evolución y tratamientos previos.

Se calificó la intensidad de sus manifestaciones oculares como ausente, leve, moderada a severa, en una escala analógica visual de 10 cms. 0 = sin molestias; 10 = lo más molesto. Se le dio a cada paciente un diario impreso para que anotara cada día:

- La rapidez con que mejoraron sus síntomas con la primera aplicación.
- La intensidad diaria de cada una de sus manifestaciones oculares.
- El número de aplicaciones reales al día del medicamento.

Todos los pacientes se aplicaron una gota en cada ojo cada 12 horas durante 7 días. El día 8 se citaron nuevamente para revalorar la intensidad de sus manifestaciones oculares. Se registró toda desviación del protocolo y la ocurrencia de efectos secundarios.

Resultados

De los 40 pacientes reclutados, sólo 38 fueron evaluables; los dos pacientes restantes no se presentaron a la evaluación final. De esta manera, 19 pacientes constituyeron el grupo que recibió levocabastina y otros 19 el grupo al que se administró placebo.

La edad promedio de cada grupo fue muy similar: 9.1 años para los que recibieron levocabastina y 10.1 años para los del placebo. La distribución de sexos fue también muy similar: hubieron 14 masculinos para levocabastina y 16 para placebo,

el resto fueron femeninos. El tiempo de evolución promedio de la conjuntivitis primaveral fue de 44.7 meses para los de levocabastina y 48.5 meses para los de placebo. Ningún paciente en el estudio había recibido inmunoterapia.

Cada paciente evaluó diariamente, por sí mismo o por uno de sus padres, la escala de síntomas, diseñada en forma analógica visual para su más fácil comprensión, dándole un valor del 0 al 10. Las escalas así evaluadas se analizaron e identificaron sujetándose sus resultados estadísticos por medio de la escala U de Mann Whitney.

De los síntomas evaluados la fotofobia y lagrimeo (Figuras 1 y 2) en el grupo levocabastina mostraron una fuerte tendencia a su disminución ($P \leq 0.06$ y $P \leq 0.006$). El prurito (Figura 3), la sensación de cuerpo extraño (Figura 4) y el edema palpebral (Figura 5) mostraron una tendencia franca a favor de levocabastina pero no ser estadísticamente significativa, mientras que la hiperemia conjuntival (Figura 6) no mostró diferencia alguna entre los grupos de estudio.

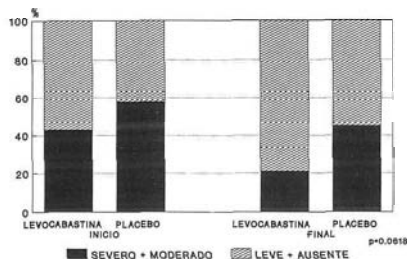


Figura 1. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica fotofobia.

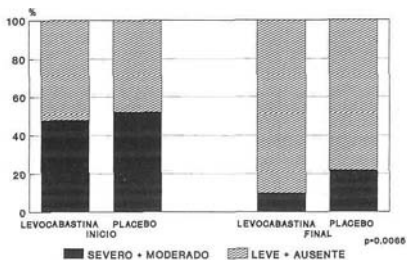


Figura 2. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica lagrimeo.

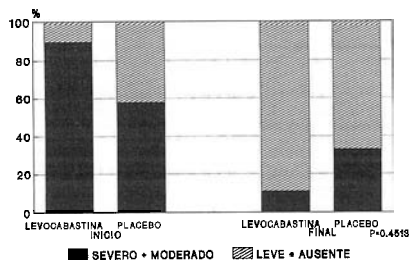


Figura 3. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica prurito ocular.

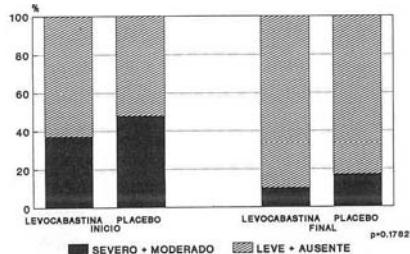


Figura 4. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica sensación de cuerpo extraño.

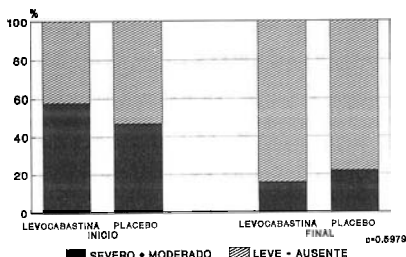


Figura 5. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica edema de los párpados.

Usando la escala de síntomas se analizó la disminución de síntomas en forma global el primer día de tratamiento con énfasis en las dos horas después de la aplicación tópica

(Figura 7), de esta forma se encontró que el grupo levocabastina reportaba una mejoría de sintomatología en el 88 por ciento de los pacientes tratados, mientras que del grupo placebo 61 por ciento mostró mejoría sintomatológica. En la misma figura se muestra el efecto global del medicamento 12 horas después de la aplicación, en el grupo levocabastina 58 por ciento de los pacientes habían mostrado mejoría, mientras que del grupo placebo 33.5 por ciento mostraba mejoría sintomatológica.

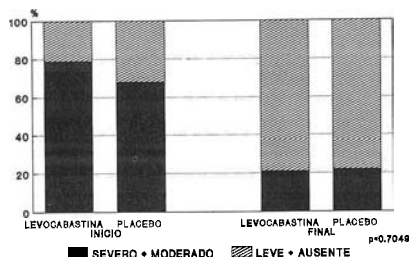


Figura 6. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica hiperemia conjuntival.

Tomando la media de calificaciones en la sintomatología para ambos grupos (Figura 8) y analizando ésta los días 1º, 3º y 7º se observó tendencia a la mejoría en ambos grupos (levocabastina y placebo) con discreta diferencia en el grupo tratado con levocabastina sin observar una significación estadística entre ellas.

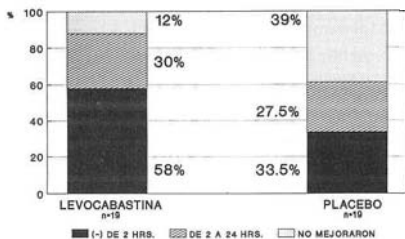
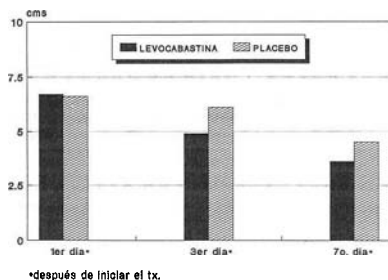


Figura 7. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica % de pacientes por grupo con mejoría de los síntomas el primer día de TX.

Finalmente se documentó la existencia de efectos secundarios con la aplicación de las gotas, encontrando en el grupo placebo mayor cantidad de síntomas adversos que aquellos mostrados después de la aplicación de levocabastina.



*después de iniciar el tx.
Figura 8. Levocabastina vs placebo en conjuntivitis alérgica análisis diario de pacientes clasificación de la sintomatología (media por grupo).

Discusión

El diseño de nuestro estudio pretende demostrar que la levocabastina, bloqueador de los receptores H-1, es eficaz en el manejo de la conjuntivitis primaveral. Se incluyeron en el estudio 40 pacientes con cuadros típicos y en periodo de exacerbación de la conjuntivitis primaveral, cuadro usualmente manejado con esteroides tópicos en forma frecuente.

No obstante, el diseño del protocolo estableció la aplicación del medicamento y del placebo en una gota por la mañana y una por la noche, se hizo así para disminuir los efectos placebo de la simple instilación del colirio que suele enmascarar los efectos reales de un medicamento en una población de menor edad y en síntomas que son subjetivos.

Con esta mínima dosis pudimos observar qué síntomas capitales de la entidad, como fotofobia y lagrimeo, tuvieron una diferencia estadísticamente significativa a favor del antihistamínico. Prurito y sensación de cuerpo extraño se comportaron en ambos casos hacia la disminución, sin que la prueba de U Mann - Whitney tuviera valor de significación. La hiperemia conjuntival de poca importancia en esta patología no mostró diferencia alguna entre los dos medicamentos.

Al término de 7 días de tratamiento, con una aplicación dos veces al día, la levocabastina parece tener un efecto benéfico en la sintomatología de la conjuntivitis primaveral, sin mostrar efectos colaterales observables clínicamente. La disminución general de síntomas por efecto placebo puede ser explicada en fundamento a la simple instilación de un colirio y al comportamiento cíclico de un cuadro de exacerbación. No son de extrañar pues los efectos reportados.

Con objeto de distinguir si la disminución sintomatológica era por efecto cíclico, en el primer día de tratamiento, con énfasis en las dos horas siguientes a la instilación tópica, se hizo una evaluación global de síntomas entre ambos grupos

tratados (Figura 7), mostrando un efecto muy favorable de la levocabastina, lo que nos habla de un real efecto farmacológico. De la misma manera se procedió al tercero y séptimo días y en todos los casos el comportamiento de la media sintomatológica por grupos se inició a favor de la levocabastina.

Con ello pretendemos demostrar que la levocabastina tiene un efecto favorable sobre el efecto placebo de la instilación tópica, aun en dosis tan pequeñas como las empleadas.

Hace falta proceder a un estudio de características similares con instilaciones más frecuentes y en diferentes concentraciones, para observar un mejor comportamiento clínico de la entidad. La ausencia de efectos colaterales con instilación tópica de levocabastina hace promisorio su empleo, pues actúa a un nivel distinto de aquellos medicamentos comúnmente usados en el manejo de estos cuadros; cromoglicato y esteroides y por esta razón pudiera ser empleada sola o en adición de otro de estos medicamentos con el posible sinergismo en la disminución de síntomas.

Referencias

1. Duke Elder. System of Ophthalmology. Vol. 18 Diseases of the outer eye. Mosby G. St. Louis, 1965.
2. Dahan A, Appel R: Vernal keratoconjunctivitis in the black child and its response to therapy. Br J Ophthalmol 67:688-692, 1993.
3. Allansmith MR. The eye and immunology. St. Louis. CV Mosby, 1982.
4. Puig-Solanes M. La tarso limbo conjuntivitis estacional. Gaceta Médica de México. 1, 2, 1942.
5. Graue EL, Chitrit I, Quintana L. Anales de la Sociedad Mexicana de Oftalmología. 56, 223-336, 1982.
6. Allansmith M, Frick O. Antibodies to grass in vernal conjunctivitis. J. Allergy, 1963, 34:535.
7. Allansmith M., et al. Tissue, tear and serum IgE concentration in vernal conjunctivitis. Am. J. Ophthalmol. 81:506, 1976.
8. Meisler D., et al. Trantas Dots and Limbal inflammation. Am. J. Ophthalmol. 1980, 89:66.
- 9.- Abelson M.P., et al. Histamine in human tears. Am. J. Ophthalmol, 1980, 89:66.
10. Wasserman SI: The mast cell and the inflammatory response, in Pepys J, Edwards A.M. (eds): The Mast Cell: Its role in Health and Disease (Proc Int Symp Davos, Switzerland). London, Pitman Medical, 1979, pp 9-20.
11. Ishizaka T, Ishizaka K: Biology of immunoglobulin E: Molecular basis of reaginic hypersensitivity. Prog Allergy 19: 60- 121, 1975.
12. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS: Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. Am. J. Ophthalmol 86:250-259, 1978.
13. Allansmith MR, Baird RS, Greiner JV: Vernal conjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis Arch. Ophthalmol 97:473-478, 1979.
- 13 Bis. Allansmith MR: Defense of the ocular surface, in Thoft RA, Friend JA(eds): The Ocular Surface. Int Ophthalmol Clin 19:93-109, 1979.
14. Padawar J: Mast-cell structure. Implications for normal physiology and degranulation, in Pepys J, Edwards A.M (eds): The Mast Cell. Its Role in Health and Disease (Proc Int Symp Davos, Switzerland). London, Pitman Medical, 1979, pp 1-8.
15. Allansmith MR, Rose NR. Ocular Allergy and Mast Cell: Survey of Ophthalmology, Vol. 30 No. 4, 1986.

16. Abelson MB, Baird RS, Allansmith MR: Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations. *Ophthalmology* 87:812-814, 1980.
17. Abelson MB, Madiwale N, Weston JH: Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 10:555-556, 1984.
18. Levine SB, Leopold IH. Advances in ocular corticosteroid therapy. *Med. Clin. North Am.* 1973, 57:1167-1177.
19. Donshik PC, Cavanagh HD, Boruchoff SA, Dohlman CH: Posterior subcapsular cataracts induced by topical corticosteroids following keratoplasty for keratoconus. *Ann Ophthalmol* 12:20-32, 1981.
20. Becker B: Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol* 4:198-205, 1965.
21. Nenth L., Antihistamines in ophthalmology. *Br. J. Ophthalmol.* 33, 665, 1949.
22. Friedlaender M.H., Ocular allergy (CME-article) *J. Allergy Clin Immunol.*, 1985, 76:645.
23. Foster S. Randomized clinical trial in vernal keratoconjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.* 90: 175, 1980.
24. Johnson HG: Cromoglycate and other inhibitors of mediator release, in Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds): *Allergy: Principles and Practice*. St Louis, CV, Mosby, 1983.
25. Sieghart W, Theoharides TC, Alper SL: Calcium dependent protein phosphorylation during secretion by exocytosis in the mast cell. *Nature* 275: 329-331, 1978.
26. Easty D, Rice NSC, Jones BR: Disodium cromoglycate (Intal) in the treatment of vernal kerato-conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 91:491-499, 1971.
27. Ostler HB, Martin RG, Dawson CR: The use of disodium cromoglycate in the treatment of atopic ocular disease, in Leopold JH, Burns RD (eds): *Symposium on Ocular Therapy*. New York, John Wiley, 1977, pp 99 - 108 .
28. Chin GN: Treatment of vernal keratoconjunctivitis with topical cromolyn sodium. *J Ped Ophthalmol* 15: 326-329, 1978.
29. Doig WM: The use of sodium cromoglycate in the management of vernal keratoconjunctivitis, in Pepys J. Edwards EM (eds): *The Mast Cell. Its Role in Health and Disease (Proc Int Symp Davos, Switzerland)*. London, Pitman Medical, 503 - 505, 1979.
30. Hennawi M: Clinical trial with 2% sodium cromoglycate (Opticrom) in vernal keratoconjunctivitis *Br J Ophthalmol.* 64:483-486, 1980.
31. Lass JH: A double-masked, randomized study of topical cromolyn vs placebo in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20 (Suppl) 86, 1981.
32. Protellinha WM, Belfort R, Molinari H: Sodium cromoglycate and topical corticoid in chronic atopic and vernal conjunctivitis. *Arq Bras Ophthalmol* 41:105-108, 1978 .
33. Foster CS, Duncan J: Randomized clinical trial of topically administered cromolyn sodium for vernal keratoconjunctivitis. *Am J. Ophthalmol* 90: 175-181, 1980.
34. International New Drug Brochure: Levocabastine (R-50547). The first fully specific H-1 antagonist. Janssen Pharma, Belgium, 1984 .
35. Holmberg K, et al Effects of topical treatment with H-1 and H-2 antagonist on clinical symptoms and nasal vascular reactions in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1989, 44: 281-7.
36. Pécoud A., et al. Effect of a new selective H-1 receptor antagonist (levocabastine) in a nasal and conjunctival provocation test. *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol*, 1987, 82: 541-43.
37. Zuber P, Pécoud A. Effect of levocabastine, as new H-1 antagonist in conjunctival provocation test with allergens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1988, 82 : 590-4.
38. Pipkorn V., et al. A double blind evaluation of topical levocabastine, a new specific H-1 antagonist in patients with allergic conjunctivitis. *Allergy*, 1985, 40:491-6.