

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Hospital Roosevelt  
Post-Grado de Oftalmología

## **INFORME FINAL**

**Estudio comparativo de la efectividad clínica de azelastina versus ketotifeno  
en el tratamiento de conjuntivitis alérgica en pacientes adultos que  
consultaron al Hospital Roosevelt.**

Dr. Francisco Javier Letona López  
Residente de Oftalmología  
Colegiado 10,571



## **INDICE**

Resumen .....	5
Introducción .....	7
Antecedentes .....	9
Hipótesis .....	21
Objetivos .....	21
Metodología .....	23
Resultados .....	31
Discusión .....	39
Conclusiones .....	41
Recomendaciones .....	43
Bibliografía .....	45
Anexos .....	49



## **RESUMEN**

El objetivo del presente estudio era comparar la efectividad clínica de la azelastina versus el fumarato de ketotifeno para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. De una población de 140,000 pacientes que acudieron a la Unidad Nacional de Oftalmología, mayores de 12 años y sin importar el sexo, se tomó una muestra de 55 pacientes o 110 ojos, sobre los cuales se realizó un estudio experimental doble ciego de tipo ensayo clínico autocontrolado. La muestra se dividió en dos grupos: el grupo A que correspondía al ojo derecho y el grupo B que correspondía al ojo izquierdo. Se tomaron dos frascos que se rotularon con las letras A y B, correspondientes para el ojo derecho y ojo izquierdo, respectivamente. Al paciente se le entregaron dos frascos, uno A y otro B y se le indicó que debía administrarse una gota cada 12 horas del medicamento A en el ojo derecho y del medicamento B en el ojo izquierdo. Cada uno de los frascos contenía azelastina o ketotifeno, envasado en forma aleatoria, los cuales fueron preparados por el departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt. Cada uno de los pacientes fue evaluado a los 30 minutos, 3, 7 y 15 días de iniciado el tratamiento, midiendo las variables según la escala creada para el efecto. Las variables a estudiar fueron el prurito, lagrimeo, ojo rojo, edema palpebral y quemosis conjuntival. Para el rechazo o aceptación de la hipótesis nula se usó la prueba estadística de Mann-Whitney y el programa estadístico SPSS. En ninguna de las variables el valor de Z superó el 1.96 necesario para obtener una confiabilidad del 95%. No hubo diferencia estadística para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica entre la azelastina y el ketotifeno.



## INTRODUCCIÓN

La conjuntivitis alérgica estacional o perenne es una inflamación crónica o estacional, del ojo, que se caracteriza por prurito, lagrimeo, ojo rojo y quemosis<sup>5,10,20</sup>. El mecanismo por el cual se desencadena esta inflamación ocurre al darse la interacción de un antígeno (alergeno) con el anticuerpo especializado para ese antígeno, en la superficie del mastocito, desencadenando así una cascada química de mediadores que tendrán como resultado final la inflamación alérgica<sup>5,8,11,24</sup>.

Para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica se cuentan diferentes drogas, entre ellas la azelastina, que además de ser antihistamínico H<sub>1</sub> selectivo, inhibe la liberación de la histamina por el mastocito; y el ketotifeno, que también es H<sub>1</sub> selectivo pero además estabiliza la membrana del mastocito, dos mecanismos de acción diferentes<sup>4,11,14,18,19,28,30</sup>. El ketotifeno parece ser, según mecanismo de acción, superior a la azelastina, puesto que no solo inhibe la liberación de la histamina por el mastocito, sino que también estabiliza su membrana<sup>19,28,30</sup>.

El ketotifeno actúa bloqueando los receptores H<sub>1</sub> de histamina, estabilizando los mastocitos y basófilos, inhibiendo la quimiotaxis y activación de eosinófilos, inhibiendo la liberación y/o acción de varios mediadores químicos, y modulando favorablemente la acción de varias células involucradas en la inflamación alérgica<sup>6,7,19,28,30</sup>.

La azelastina es un antagonista relativamente selectivo de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, es un inhibidor de la liberación de histamina por los mastocitos y estabilizador de la membrana de este<sup>6,7,19,28,30</sup>.

La conjuntivitis alérgica afecta en promedio a un 10% de la población en general, sin predilección por raza o sexo, afectando en mayor a los niños<sup>6,11,19,28,30</sup>. Tiene, además, la característica de ser estacional, dependiente de la liberación del polen de las plantas, en su mayoría. Sin embargo, en Guatemala, dicha delimitación estacional no existe.

Con el estudio, pretendemos, entonces, determinar la efectividad de ambos medicamentos y si existe superioridad, en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, de la azelastina contra el ketotifeno. El estudio es de tipo ensayo clínico autocontrolado, en el que se usó al mismo paciente como sujeto y testigo. Es decir, se le aplicó una droga distinta en cada ojo, azelastina en uno y ketotifeno en el otro. Para el efecto se le dió al paciente dos frascos rotulados con una letra A y

una letra B, asignándole a la vez un número. Se evaluaron las variables prurito, ojo rojo, párpado hinchado, quemosis y lagriméo, formando así una base de datos. Al final del estudio se identificó, a través de este número que medicamento se aplicó el paciente en cada uno de sus ojos.

Luego de obtenidos estos resultados se aplicó el test de Mann-Whitney, con la que se aceptó la hipótesis nula.

## **ANTECEDENTES**

### **CONJUNTIVITIS ALÉRGICA**

Esta es una condición recurrente en la que alergenos aerotransportados (polen de ambrosia, grama, árboles, mala hierba, polvo, moho, etc.) se disuelven en la película lagrimal y atraviesan la conjuntiva, uniéndose a anticuerpos IgE localizados en los mastocitos conjuntivales, que pueden llegar hasta 50 millones por ojos. De esta unión alergeno-anticuerpo IgE-mastocito, resultará la degranulación del mastocito, liberándose entonces mediadores químicos<sup>6,13,19</sup>.

La conjuntivitis alérgica es usualmente una enfermedad transitoria y autolimitada, que puede ser estacional si es causada por polen; o de forma perenne y/o crónica; o como episodios simples agudos si está causada por la caspa de animales o exposición aguda a polvo y moho<sup>19</sup>.

En sus formas leves y moderadas, esta puede ser descrita como una reacción aguda alérgica de hipersensibilidad tipo I, que es desencadenada por la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores químicos preformados. Los efectos farmacológicos de estos mediadores son responsables de los signos y síntomas presentados por el paciente. Los mastocitos también liberan enzimas, como la histaminasa, que actúa como un mecanismo de control para limitar la liberación de los mediadores químicos, logrando así que la enfermedad sea discreta y autolimitada. Luego, si la reacción alérgica se torna más severa o prolongada, ésta se volverá más compleja, con la subsiguiente estimulación de mediadores secundarios, lo que llevará a una mayor degranulación de los mastocitos, infiltrados celulares y mayor inflamación. Debe por ello considerarse ésta como una fase tardía de las reacciones alérgicas, opuesta a la respuesta de la fase temprana observada en las formas leves<sup>19</sup>.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El síntoma característico de la alergia ocular es el prurito. También pueden estar presentes el lagrimeo, la sensación de “quemazón” y la sensación de presión en los senos detrás de los ojos y las orejas. Estos síntomas pueden ir y venir a lo largo del año si estos dependen de la estacionalidad de los alergenos. Con el paso del tiempo, los síntomas pueden desaparecer enteramente<sup>6,10,13,19</sup>.

Sin embargo, los signos clínicos no siempre estarán presentes. Un paciente puede tener síntomas pero los tejidos afectados o anexos pueden estar normales. La ausencia de signos clínicos hará difícil diferenciar la entidad de otras condiciones, tal como la irritación por elementos pululantes del aire, lo cual no es

sinónimo. En estos casos, la presencia del prurito tiene una verdadera importancia diagnóstica. La mayoría de los pacientes, sin embargo, tendrán algo de edema conjuntival, dilatación de los vasos conjuntivales o edema de los párpados. La presencia de microquemosis puede ser solo evidente a la evaluación cuidadosa en la lámpara de hendidura. Una reacción aguda puede producir, también, un exudado blanco o claro, mientras una reacción crónica se caracteriza por un exudado muco-purulento, grueso y en hebra. Como resultado de edema puede ocurrir palidez de la conjuntiva palpebral. No hay papilas gigantes y, raramente, resulta opacificación de la sustancia conjuntival, aunque puede ocurrir una reacción vasodilatatoria papilar. Si llegase a desarrollar dellen corneal, este será secundario a quemosis conjuntival excesiva, sin embargo, el limbo y la córnea usualmente son normales<sup>6,10,13,19</sup>.

## HISTOPATOLOGÍA

Los raspados conjuntivales en pacientes alérgicos pueden mostrar eosinófilos, y ser este un criterio diagnóstico positivo si son identificados. Sin embargo, estos pueden estar localizados más profundamente en la conjuntiva, dando como resultado falsos negativos<sup>2,4,6,8,10,19</sup>.

La mayoría de modelos animales de anafilaxis ocular corroboran el cuadro clínico de reacciones alérgicas oculares leves y moderadas, con degranulación del 70-100% de mastocitos, células mucoides normales y un aumento significativo de los neutrófilos en la fase temprana. Los mastocitos pueden mostrar regranulación en 24 horas. Macroscópicamente los ojos pueden también aparecer normales, a pesar de la degranulación de estas células y haber edema microscópico intersticial. Los pacientes con conjuntivitis alérgica estacionaria o perenne muestran un aumento de los mastocitos debido a una infiltración de la mucosa, y la activación de estos llevará a la liberación de histamina en la fase de reacción temprana que ocurre en los 20 minutos siguientes<sup>3,6,8</sup>.

En los modelos animales se ha visto infiltración de eosinófilos 1 a 6 horas después del insulto, con retorno a los niveles base en 24 horas. Sin embargo, en reacciones severas, se pueden identificar infiltrados celulares en modelos animales y humanos<sup>3,6,8,19</sup>.

Ciertos estudios revelan aumento en el número de eosinófilos y distribución anormal en biopsias conjuntivales de pacientes con keratoconjuntivitis vernal. Los eosinófilos y productos liberados por estos se encuentran elevados en las lágrimas de los pacientes con conjuntivitis vernal (VC) y en aquellos conjuntivitis estacional, acumulados durante la fase tardía de la reacción alérgica que sigue a un cambio específico a un alérgeno<sup>3,6,8,19</sup>.

La mayoría de reacciones alérgicas severas inducidas en animales y humanos pueden tener un componente de fase tardía que se expresa clínica e histológicamente. En humanos, la citología de la lágrima puede mostrar un incremento en los eosinófilos o neutrófilos aun después que la reacción inmediata haya desaparecido. La relevancia de este fenómeno de fase tardía no está bien definida en la clínica, pero la respuesta histopatológica de fase tardía muy probablemente contribuya al mecanismo histopatológico que lleva al cambio de una enfermedad leve autolimitada a una enfermedad inflamatoria crónica como la VC<sup>2</sup>.

## **PATOGÉNESIS**

Entre los mediadores de los mastocitos que están implicados en la enfermedad alérgica ocular se incluyen histamina, factor quimiotáctico eosinofílico (ECF), proteína básica mayor de granulado eosinofílico (EMBP), factor activador plaquetario (PAF), prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) y otros mediadores preformados menos bien definidos o de *nouva* síntesis<sup>19</sup>.

### **Mastocito**

Media las reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata) y constituye la infraestructura básica de la conjuntivitis alérgica. Los mastocitos han sido identificados y descritos en la conjuntiva normal de la rata y humanos. En pacientes normales su distribución está limitada a la sustancia propia de la conjuntiva, mientras que en pacientes con VC, los mastocitos también son encontrados en el epitelio conjuntival. Aproximadamente 50 millones de mastocitos pueden encontrarse en el tejido ocular y sus anexos. Cada mastocito contiene cientos de vesículas que almacenan mediadores celulares, tales como la histamina y el ácido araquidónico unido a la membrana, precursor de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos<sup>10,12,13</sup>.

La membrana del mastocito contiene tanto como 500,000 receptores para la IgE, 10% de los cuales son ocupados in vivo. La unión alérgeno-IgE-mastocito provoca la activación de una cascada bioquímica intracelular que resultará en la degranulación y liberación de los mediadores químicos mencionados. Estos agentes son quimiotácticos para los eosinófilos y neutrófilos, los cuales contienen mediadores secundarios que restaurarán la hemostasis o producirán alteraciones histoquímicas en el tejido que conducirán a la formación de la enfermedad alérgica crónica<sup>10,12,13</sup>.

Se han identificado sistemas que modulan la actividad de los mastocitos. El 3',5'-monofostato de adenosina cíclica (cAMP) y 3',5'-monofostato de guanosina cíclica (cGMP) están involucrados en la activación de los mastocitos y basófilos.

El aumento de cAMP inhibe la liberación de mediadores mientras que la elevación de los niveles de cGMP estimula la liberación<sup>10,12,13</sup>.

La elevación de cAMP y la subsecuente inhibición de los mastocitos pueden ocurrir a través de un número de mecanismos fisiológicos: (1) la interacción de la histamina con los receptores de superficie; (2) la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y; (3) la actividad de cierta prostaglandina via activación de la enzima convertidora de la adenilciclasa. El uso farmacológico racional de los inhibidores de la fosfodiesterasa (que modula la actividad del cAMP al degradarlo) en el tratamiento de los desórdenes alérgicos, inhibe la actividad de los mastocitos celulares. A través del estímulo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos se disminuyen los niveles de cAMP. La estimulación colinérgica resulta en el incremento de niveles de cGMP y la subsecuente elevación de la liberación de mediadores químicos<sup>10,12,13</sup>.

### **Mediadores del mastocito y eosinófilo**<sup>3,10,12,13,19</sup>

Se categorizan en tres grupos:

1. Histamina y prostaglandinas, que median su acción al unirse a un receptor específico de la membrana.
2. Sustancias celulares o del plasma que directamente dañan el tejido y se incluyen el EMBP y el complemento.
3. Factores quimiotácticos que atraen células como los eosinófilos y macrófagos al sitio inflamatorio y, se incluyen metabolitos del ácido araquidónico.

### **Histamina**

Está almacenada en gránulos en los mastocitos y basófilos, y es el mediador central de la alergia ocular y la inflamación. Los niveles normales en la lágrima humana son de 5 ng/ml. Un estudio examinó la presencia de esta en las lágrimas de sujetos expuestos a un alérgeno, y los valores encontrados a los 3 minutos fueron de 107.26 ng/ml<sup>3,19</sup>.

La conjuntiva tiene al menos 2 receptores de histamina, H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. La activación selectiva del receptor H<sub>1</sub> resulta principalmente en prurito y, la activación de H<sub>2</sub> en enrojecimiento. Con ello, se deduce que los dos pueden estar asociados con tejido neuronal y vascular, respectivamente<sup>3,19</sup>.

### **Factor quimiotáctico eosinofílico y enzimas derivadas de los eosinófilos**

La degranulación del mastocito lleva a la liberación de ECF en enfermedad alérgica severa o sostenida. El ECF es un factor quimiotáctico de los eosinófilos. Estos liberan un número de enzimas que modulan la respuesta del mastocito por retroalimentación negativa: la histaminasa inactiva la histamina; la fosfolipasa inactiva el PAF; y la aril-sulfatasa inactiva ciertos leucotrienos. Leonardi A et al reportan que niveles de proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina y receptores de interleucina-2 estaban significativamente elevados comparados con sujetos sanos<sup>1,3,19</sup>.

### **Proteína básica mayor granular eosinofílica (EMPB)**

Es el mediador primario liberado por los eosinófilos. Se ha demostrado que estimula la degranulación del mastocito<sup>1,3,19</sup>.

### **Factor activador plaquetario (PAF)**

Es caracterizado como una fosfolipasa A<sub>2</sub>-fosfolípida sensitiva, que ha sido identificada como 1-alkil-2(R)-acetilglicero-3-fosforilcolina. Esta es aproximadamente 100 veces más efectiva que ECF o el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y se define como un potente factor quimiotáctico eosinofílico. Este es un mediador inflamatorio que modula la permeabilidad vascular y ha sido implicado en otros procesos patofisiológicos. Ha sido demostrado que los basófilos, mastocitos, eosinófilos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares y macrófagos liberan PAF cuando son estimulados por la IgE, ionóforos de calcio o partículas enzimáticas<sup>1,3,19</sup>.

La inyección de PAF en conejos lleva a un aumento en la permeabilidad microvascular de la retina, caracterizada por una isquemia intensa y marcada trasudación de plasma<sup>1,3,19</sup>.

En la conjuntiva se desarrolla hiperemia significativa y quemosis. Histológicamente, es quimiotáctica para neutrófilos y eosinófilos de la conjuntiva<sup>1,3,19</sup>.

### **Prostaglandinas**

El ácido araquidónico es un sustrato para la ciclooxigenasa, la primera enzima en la vía de la síntesis de las prostaglandinas. La prostaglandina D<sub>2</sub> es la prostaglandina primaria producida por el mastocito e implicada en las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Aplicada en la conjuntiva resulta en enrojecimiento, quemosis conjuntival, descarga mucoide e infiltrado eosinofílico<sup>1,3,19</sup>.

La prostaglandina F se ha visto elevada en pacientes con tracoma y VC.

### **Interleucina-3**

Es una linfoquina que es producida por linfocitos estimulados inmunológicamente. Una producción en exceso de IL-3, causada por un imbalance entre linfocitos T supresores y ayudadores, puede resultar en una diátesis alérgica<sup>2,19</sup>.

### **Interleucina-4**

Un estudio muestra que los niveles lagrimales de IL-4 estaban elevados en pacientes con conjuntivitis alérgica, y significativamente mayor si estos presentaban VC. Se sugiere la posibilidad de que los niveles elevados de IL-4 en las lágrimas jueguen un papel en la enfermedad alérgica y en la severidad de los pacientes<sup>2,19</sup>.

### **Sustancia P**

En un estudio, pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y VC mostraron una elevación significativa de la sustancia P. Histológicamente se demostró positividad celular para sustancia P en la conjuntiva de pacientes con conjuntivitis alérgica, pero no en los controles normales<sup>1,3,19</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

Es una condición intermitente que puede no manifestarse en el momento de la evaluación oftalmológica. Frecuentemente, hay ausencia de los signos cardinales de enrojecimiento, quemosis (aun sí solo es visible por la lámpara de hendidura) o edema palpebral o periorbital. El elemento sobresaliente es una historia cuidadosa para hacer el diagnóstico de alergia ocular. La historia familiar o personal, ya sea en el momento de la enfermedad o en la infancia del paciente, de eczema, asma, rinitis u otra enfermedad atópica será altamente indicativo de estar frente a una alergia ocular. La queja principal de prurito es generalmente considerada ser un criterio diagnóstico fuerte de una conjuntivitis alérgica. La identificación de estacionalidad o exacerbación de los signos y síntomas cuando se está afuera o en proximidad a un animal indica sensibilidad al polen o la caspa de animales, respectivamente<sup>6,10,13,19</sup>.

La diferenciación de una conjuntivitis alérgica de un síndrome de ojo seco, puede a veces ser difícil. Esto se debe a que ambas condiciones pueden producir vasodilatación conjuntival leve y sensación de quemazón con exacerbaciones intermitentes. Frecuentemente, estas enfermedades ocurren concurrentemente.

Los pacientes con ojo seco pueden ser más susceptibles a conjuntivitis alérgica debido a disminución de la producción de la película lagrimal o una disminución en la habilidad de lavado y dilución de los alérgenos presentes en el aire, la cual actúa como una barrera para la adherencia de los alérgenos a la superficie conjuntival. La evaluación de tinción con rosa de bengala, menisco lagrimal, test de Schirmer y tiempo de rompimiento lagrimal son necesarios para una diferenciación apropiada de estas condiciones. La conjuntivitis alérgica raramente incluye síntomas de sensación de cuerpo extraño, que es más común en ojo seco. Otro factor puede ser el tipo de moco presente. En alergia, este tiende a ser delgado y claro, pero en ojo seco es blanco y en estrías<sup>6, 10, 13, 19</sup>.

Típicamente, no hay hallazgos corneales en la conjuntivitis alérgica aguda, así como también la ausencia o una rara presencia de dellen en el área próxima a la quemosis conjuntival. La presencia de descarga purulenta, folículos o queratitis es inconsistente con el diagnóstico de conjuntivitis alérgica. La queja de prurito, que específicamente envuelve el párpado y el margen palpebral, puede sugerir una disfunción de la glándula de Meibomio o blefarodermatitis alérgica<sup>6, 10, 13, 19</sup>.

Si el diagnóstico es particularmente elusivo, se pueden realizar algunos test. El raspado conjuntival positivo para eosinófilos es ciertamente indicativo de alergia, pero la negatividad no es excluyente de enfermedad. Los niveles elevados séricos o en las lágrimas de la IgE específica tienen alta correlación con la alergia ocular. Un test de piel para alérgenos ciertos específicos puede mostrar una predictividad del 71% al 87% de reactividad ocular positiva. Garcia-Ortega et al encontró que la conjuntiva reacciona en una vía similar a la piel en los tests de provocación conjuntival en pacientes con o sin conjuntivitis alérgica clínica, y parecen ser de utilidad en la evaluación de la sensibilización atópica en aquellos que reaccionan a un solo alérgeno, pero no en la identificación de alérgenos clínicamente relevantes en individuos que tienen positividad en piel a múltiples alérgenos<sup>6, 10, 13, 19</sup>.

Finalmente, un cambio ocular positivo frente a un alérgeno específico es mayormente decisivo para un diagnóstico positivo, pero puede ser impráctico a menos que todos los otros tests sean inconclusos.<sup>6, 10, 13, 19</sup>

## **TRATAMIENTO**

El primero y principal paso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica es la remoción del alérgeno, si esto es posible, ya que la severidad de la condición alérgica tiene una relación directamente proporcional al nivel y duración de la exposición al alérgeno<sup>19</sup>.

Terapéuticamente hay varias elecciones disponibles. Primero, la efectividad de la dilución del alérgeno y el lavado por el uso de sustitutos de la lágrima no

pueden ser desestimados. Concurrentemente, para una conjuntivitis alérgica leve, el uso de la combinación de vasoconstrictor-antihistamínico H<sub>1</sub> será necesario para el tratamiento de la alergia estacional para aliviar exitosamente el prurito, enrojecimiento y edema<sup>19</sup>.

Los antihistamínicos H<sub>1</sub> disminuyen significativamente el prurito ocular, pero hay combinaciones con agentes  $\alpha$ -adrenérgicos para maximizar el alivio del enrojecimiento ocular. La levocabastine tópica ha demostrado un excepcional alivio del prurito<sup>19</sup>.

El fumarato de ketotifeno es un antagonista relativamente selectivo del receptor H<sub>1</sub> y es un estabilizador de la membrana del mastocito, inhibiendo la liberación de histamina de las células involucradas en las reacciones de hipersensibilidad. También se ha demostrado disminución de quimiotaxis y de la activación de los eosinófilos. En estudios en los que se ha utilizado modelos de alérgenos conjuntivales, el ketotifeno es efectivo para reducir la respuesta alérgica en la reacción de hipersensibilidad inmediata ocular y la reacción de anafilaxis activa. La forma tópica se administra una gota en cada ojo cada 12 horas. Su inicio de acción es rápido y ocurre dentro de los primeros minutos luego de su administración. Otro antihistamínico es la azelastina, un antagonista de los receptores H<sub>1</sub> selectivo. La azelastina es una solución ocular al 0.05% de hidrocólido de azelastina desarrollado como tratamiento de la conjuntivitis alérgica. La azelastina inhibe múltiples componentes de la respuesta alérgica. Se ha demostrado la habilidad de inhibir la degranulación de los mastocitos, la liberación de histamina, biosíntesis y liberación de leucotrienos, la infiltración de células inflamatorias, la expresión de la molécula-1 de adhesión intercelular, la producción del factor de necrosis tumoral y el factor estimulante de colonias del granulocito liberado por el linfocito, el factor activador plaquetario y quimiotaxis del eosinófilo. Estudios clínicos han demostrado su habilidad para disminuir el número de células inflamatorias (incluyendo neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos) y también la inhibición de la expresión de la molécula-1 de adhesión intercelular, luego del cambio inducido por el alérgeno.<sup>15,18,19,30</sup>

## **KETOTIFENO**

### **Propiedades físicas y químicas:**

El fumarato de ketotifeno es un antialérgico con varias acciones: antihistamínico, estabilizador del mastocito y antiquimiótactico de eosinófilos.

Es soluble en agua y cada mililitro de la solución contiene 0.69 mg de ketotifeno. El conservante es cloruro de benzalconio al 0.1 mg/ml y como

excipientes posee glicerol al 87% (0.025 mg/ml, NaH en q.s. y agua para inyectables.

### **Farmacodinamia:**

Es un antialérgico de amplio espectro que actúa bloqueando los receptores H<sub>1</sub> de histamina, estabilizando los mastocitos y basófilos, inhibiendo la quimiotaxis y activación de eosinófilos, inhibiendo la liberación y/o acción de varios mediadores químicos, y modulando favorablemente la acción de varias células involucradas en la inflamación alérgica. Además se ha demostrado que inhibe las fosfodiesterasas, bloquea los canales de calcio, inhibe la liberación de leukotrienos y tiene acción antagonista funcional de los leukotrienos. Inhibe el factor de activación de plaquetas, metabolitos de ácido arquidónico, factor quimiotáctico de neutrófilos, intermediario de oxígeno citotóxico y varios otros mediadores involucrados en la alergia.

### **Farmacocinética:**

La cinética ocular y la distribución del fumarato de ketotifeno marcado con C<sub>14</sub> radioactivo fue estudiado luego de la administración tópica en conejos albinos. Los niveles más altos de radioactividad se encontraron en la córnea, la conjuntiva, la esclera y el iris. En estas estructuras el t<sub>max</sub> fue de 15 minutos y los niveles disminuyeron rápidamente luego de este tiempo. La cinética en sangre y plasma después de la instalación fue similar. El tiempo medio fue aproximadamente de 1.5 horas, el AUC fue 0.3-0.4 mg/ml/h, y el tiempo promedio de permanencia en el cuerpo fue de 6 horas. El rango de excreción urinaria y el rango de excreción fecal luego de la instalación fueron similares a los de la administración oral o intravenosa. El fumarato de ketotifeno se une a las proteínas del plasma en un 75%. La eliminación es principalmente urinaria (60-70%); el resto es eliminado por las heces.

### **Eficacia:**

El fumarato de ketotifeno oral ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de varias condiciones alérgicas. El desarrollo de una preparación de uso tópico ocular demostró que el fumarato de ketotifeno colirio al 0.05% es un tratamiento efectivo para la conjuntivitis alérgica. En un estudio de provocación, el 80% de pacientes con conjuntivitis por polen de cedro no reaccionó a la instalación ocular de un extracto de ese polen cuando fueron tratados 5 minutos antes con una solución oftalmológica del 0.08%. Otro estudio comprobó que la

instalación previa de solución oftalmológica de fumarato de ketotifeno al 0.05% inhibió la liberación de histamina inducida por el polen de cedro en un 67% en los ojos tratados , cuando se comparó con los ojos tratados con placebo. En otro estudio se descubrió un mejoramiento en el 85% de 14 pacientes que sufrían de conjuntivitis alérgica o conjuntivitis vernal, tratados con solución oftalmológica, 1 a 2 gotas cuatro veces al día.

### **Tolerabilidad:**

La preparación oftalmológica del fumarato de ketotifeno presenta una muy buena tolerabilidad. Se ha informado ardor pasajero en el ojo, y otras manifestaciones de irritación local como congestión, inflamación o picazón son raras. Las bajas dosis utilizadas en las gotas de uso tópico no producen somnolencia.

### **Dosis/Administración:**

En adultos y personas mayores: 1 gota en el saco conjuntival 2 a 4 veces al día. En niños no ha sido estudiado adecuadamente, por lo que en este grupo debe ser utilizado bajo un estricto control médico.

### **Precauciones:**

Los lentes de contacto deben ser removidos para la administración de la droga pero pueden volver a colocarse luego de 15 minutos. Los pacientes con visión borrosa deberán evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria pesada.

### **Embarazo y Lactancia:**

Los estudios en animales no mostraron potenciales efectos embriotóxicos o teratológicos, sin embargo, no ha sido estudiado en la gestación humana o en la lactancia.

## **AZELASTINA**

### **Propiedades físicas y químicas:**

Es un antagonista relativamente selectivo de los receptores H<sub>1</sub>. La solución oftálmica de hidrocliclorido de azelastina es una solución estéril, que contiene benzalconio como preservante además de edetato disódico,

hidroxipropilmetilcelulosa, sorbitol e hidróxido de sodio. El pH de la solución es aproximadamente de 5-6.5 y la osmolaridad es aproximadamente de 271-312 mOsm/L. La presentación es de 0.5 mg/ml, equivalente a 0.457 mg de azelastina base.

### **Farmacología clínica:**

La azelastina es un antagonista relativamente selectivo de los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, es un inhibidor de la liberación de histamina por los mastocitos y estabilizador de la membrana de este. Además inhibe leukotrienos, factor activador de plaquetas, el acúmulo de eosinófilos en el sitio de inflamación y previene la degranulación y quimiotaxis de los eosinófilos.

**Farmacocinética y metabolismo:** La absorción sistémica es relativamente baja. Un estudio demostró que la concentración de azelastina en la sangre luego de 56 días de tratamiento, aplicando una gota 2 a 4 veces al día, fue entre 0.2 y 0.25ng/ml. Esta se une a las proteínas plasmáticas en su forma oxidada N-desmetilazelastina y azelastina en un 88 y 97% respectivamente. Se excreta por las heces y es metabolizada por el hígado por la enzima citocromo P450.

**Clínica:** En un estudio en que evaluó los cambios antigénicos conjuntivales fue más efectiva para aliviar el prurito que su vehículo. El inicio del efecto clínico es tan rápido como 3 minutos y dura aproximadamente 8 horas. Friedlaender evaluó la efectividad y encontró alivio del prurito y enrojecimiento a los 3 minutos de la aplicación. También alivio de la quemosis y el lagrimeo. Produjo una eficacia del 80% en pacientes tratados. Otros estudios en niños mencionan una efectividad del 73% contra un 37% del placebo.

### **Tolerabilidad:**

Por lo general es bien tolerado, pero se ha reportado ardor, cefalea, mal sabor y dolor ocular.

### **Dosis/Administración:**

La dosis recomendada es instalar una gota 2 veces al día en el saco lagrimal. El uso en niños menores de 3 años no ha sido estudiado.

### **Precauciones:**

No se deben de usar lentes de contacto si el ojo está enrojecido, y en aquellos que usan lente de contacto blandos, deben de esperar al menos 10 minutos luego de la aplicación para colocarse las lentes.

### **Embarazo y Lactancia:**

Los estudios en animales no mostraron potenciales efectos embriotóxicos o teratológicos, sin embargo, no ha sido estudiado en la gestación humana o en la lactancia.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula:**

No existe diferencia estadística de la efectividad en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica entre la azelastina y el fumarato de ketotifeno.

### **Hipótesis alterna:**

La azelastina es superior en 6% en el alivio de los síntomas de la conjuntivitis alérgica versus el fumarato de ketotifeno.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Comparar la eficacia clínica de la azelastina versus el fumarato de ketotifeno en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

### **ESPECÍFICOS**

1. Comparar la ausencia y/o alivio de los síntomas de la conjuntivitis alérgica al finalizar el tratamiento.
2. Comparar la ausencia y/o alivio de los signos de la conjuntivitis alérgica al finalizar el tratamiento.
3. Identificar efectos secundarios no deseables.
4. Identificar el tiempo promedio del alivio de los síntomas.



## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio experimental de tipo ensayo clínico autocontrolado en pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica para evaluar la efectividad clínica en su tratamiento, de los medicamentos azelastina y ketotifeno. Para el efecto se usó como sujeto y testigo del estudio al mismo paciente, puesto que ambos medicamentos se administraron en el mismo paciente, uno en un ojo y viceversa, sin conocimiento de parte del paciente ni del médico de cual de ellos se estaba administrando en cada ojo. La población estudiada fueron todos los hombres y mujeres arriba de los 12 años de edad que tenían signos y síntomas compatibles con conjuntivitis alérgica.

Para el cálculo de la muestra se empleó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1-\pi)}{\varepsilon^2}$$

Donde:

$\pi$  = es la proporción de mejoría a esperar un 80%  $\rightarrow$  0.8

$\varepsilon$  = es la diferencia mínima significativa entre los dos grupos, 0.2 el 20 %

$\alpha$  = 0.05

$\beta$  = poder de la prueba estadística 70%

n = 50 ojos por grupo

Se espera un 10% de pérdida por seguimiento:

$$n = \frac{50}{1 - 0.1} = 55 \text{ ojos en total por grupo}$$

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

### **Criterios de inclusión:**

- a. Paciente de ambos sexos sin discriminación de raza.
- b. Paciente arriba de los 12 años de edad.
- c. Paciente con conjuntivitis alérgica.

**Criterios de exclusión:**

- a. Presencia de enfermedad sistémica y/o ocular de origen autoinmune.
- b. Uso de lentes de contacto.
- c. Uso de esteroides sistémicos o tópicos, mióticos o midriáticos, antihistamínicos o antialérgicos tópicos u orales.
- d. Uso de lubricante ocular.
- e. Presencia de keratoconjuntivitis, cicatrización conjuntival e historia de trauma.
- f. Uso incorrecto de los medicamentos.

Las variables que se estudiaron en el estudio fueron las siguientes:

**Independientes**

Tratamiento

**Dependientes**

Síntoma

Signo

Tiempo de alivio

Efectos colaterales

La operacionalización y definición de las variables se observa a continuación:

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad</b>	<b>Medición</b>
<b>Independiente Tratamiento A</b>	Sustancia química que inhibe la liberación de histamina por el mastocito	Fumarato de ketotifeno*	Nominal	Frasco A o B	Cualitativa
<b>Tratamiento B</b>	Sustancia química que inhibe la liberación de histamina por el mastocito	Azelastina**	Nominal	Frasco B o A	
<b>Dependiente Síntoma</b>	Fenómeno revelador de enfermedad suministrado por el paciente	Lagrimeo Prurito	Nominal	Presencia Ausencia	Ver cuadro 1

<b>Signo</b>	Fenómeno revelador de enfermedad detectado por el examinador	Ojo rojo Quemosis conjuntival	Nominal	Presencia Ausencia	Ver cuadro 1
<b>Tiempo</b>	Duración determinada por la sucesión de los acontecimientos.	Minutos o días en los que se observó alivio de los síntomas.	Númerico	1,2,3... $\alpha$	Minutos Horas Días
<b>Efectos Secundarios</b>	Efectos indeseables observados o referidos por el paciente	Ojo rojo, ardor, cefalea, dolor ocular, náusea, mal sabor.	Nominal	Presencia Ausencia	Ver tabla 1. Cualitativa

\*Fumarato de Ketotifeno producido por la casa Ciba Vision y bajo el nombre comercial de Zaditen®, frasco que contiene 5 ml y cada mililitro de la solución contiene 0.69 mg de ketotifeno. El conservante es cloruro de benzalconio al 0.1 mg/ml y como excipientes posee glicerol al 87% (0.025 mg/ml, NaH en q.s. y agua para inyectables. La dosis es 1 gota cada 12 horas.

\*\*Azelaestina producido por la casa Sophia y bajo el nombre comercial de AZ, la presentación es de 0.5 mg/ml, equivalente a 0.457 mg de azelaestina base, que contiene benzalconio como preservante además de edetato disódico, hidroxipropilmetilcelulosa, sorbitol e hidróxido de sodio. El pH de la solución es aproximadamente de 5-6.5 y la osmolaridad es aproximadamente de 271-312 mOsm/L. La dosis es 1 gota cada 12 horas.

### **Cuadro No. 1**

#### **Sistema de valoración de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica**

---

Ojo rojo, párpado hinchado

0 = Ninguno

1+ = Leve

2+ = Moderado

3+ = Severo

---

---

### Quemosis

0 = Ninguno

1+ = Leve (detectable en la lámpara de hendidura, conjuntiva separada de la esclera)

2+ = Moderado (visualmente evidente, conjuntiva elevada, especialmente en el area limbal)

3+ = Severo ( Engrosamiento dela conjuntiva)

### Lagrimeo

0 = Ninguno

1+ = Leve (sensación de ojo húmedo)

2+ = Moderado (secreción nasal ocasional)

3+ = Severo (lágrimas que corren por las mejillas)

### Prurito (será graduado por el sujeto)

0 = Ninguno

1+ = Leve (sensación de cosquilleo intermitente)

2+ = Moderado (sensación continua pero sin el deseo de rascarse)

3+ = Severo (sensación continua con el deseo de rascarse)

4+ = Prurito incapacitante (sujeto insiste en el rascado de los ojos)

---

El procedimiento empleado para la inclusión del paciente en el estudio, y su exclusión, además de la evaluación subsiguiente de dichos pacientes se realizó como se describe:

- 1 El paciente fue evaluado en primer orden por el residente de 1<sup>er</sup> año y, luego en conjunto con el investigador, buscando con ello determinar si cumplía con los criterios de inclusión o exclusión.
- 2 Luego de haber decidido el ingreso, se llenó la boleta de recolección de datos y se obtuvo la obtuvo hoja de consentimiento por parte del paciente.
- 3 Luego se le entregaron al paciente dos frascos, uno rotulado con la letra A y otro con la letra B.
- 4 Este proceso de rotulado de los frascos fue realizado por el personal de farmacia del hospital Roosevelt, por lo que ni el investigador ni el medico que evaluó al paciente sabía que medicamento se estaba administrando el paciente, y además, el rotulado fué realizado al azar. Cada frasco contenía, además, un número que lo identificaba.
- 5 Se le explicó al paciente que el frasco rotulado con la letra A correspondía al ojo derecho y que por ningún motivo se lo podía aplicar en el ojo izquierdo, y de misma forma se le indicó con el frasco para el ojo izquierdo. Si de diera el caso de que el paciente se equivocara, se le indicó que debería de informarlo.

- 6 Se le explicó que los medicamentos se aplicaban dos veces al día, una gota en cada ojo, y luego se evaluó al paciente a los 30 minutos, día 3, día 7 y día 14.
7. Luego de completado el estudio se le solicitó al personal de farmacia del hospital que indicara que medicamento contenía cada frasco en base al número asignado a dicho frasco.

**Exactitud:** Para obtener mayor exactitud en el momento de la recolección de datos, a la boleta se le adjuntó el sistema de clasificación para la “valoración” de signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica, para que pudiera ser reproducible, sin embargo hubo algunos investigadores que llenaron de forma errónea la boleta, pero que afortunadamente no destruyó la información.

**Sesgo:** El sesgo contemplado en el estudio fué de dos tipos: sistemático y del sujeto. Fué sistemático puesto que hubo diferencia al valorar los síntomas que reportó el paciente o signos hallados, entre los diferentes examinadores y el investigador; y del sujeto, por error en los que incurrió el paciente al momento de aplicarse el medicamento y vivir en diferentes comunidades.

**Dificultades técnicas:** Para alcanzar el tamaño de la muestra se observaron dos dificultades: 1) El grado de consistencia por parte de los pacientes, ya que hubo algunos que no asistieron a su cita.

#### **Plan de análisis:**

1. Luego que se obtuvo el número esperado de pacientes incluidos en el estudio, se procedió a la tabulación de los datos, de la siguiente manera:
  - a. Se realizó una tabla que expresó la frecuencia de los pacientes femenino y masculino, además del porcentaje.
  - b. Se realizó una tabla para cada uno de los síntomas evaluados y se expresó en el eje X la frecuencia de cada uno de ellos y, en el eje Y se expresó si estaba presente o no, además del porcentaje.
  - c. Se realizó una tabla para cada uno de los signos evaluados y se expresó en el eje X la frecuencia de cada uno de ellos y, en el eje Y se expresó si estaba presente o no.
  - d. Se realizó otra tabla que expresa los efectos secundarios encontrados o reportados por el paciente.

- e. Se realizó una gráfica para cada una de las variables evaluadas en donde se expresó el valor de Z para cada uno de los tiempos en los cuales fué evaluada dicha variable.

Para la aceptación o rechazo de la hipótesis nula fue empleado el test de Mann-Whitney para pruebas no paramétricas, que es para dos muestras. Para rechazar la hipótesis nula se debió de obtener valores de Z mayores de 1.96, es decir, para una confiabilidad del 95%.

### **11. Aspectos éticos:**

Se hizo uso de medicamentos que ya han sido estudiados en otras latitudes, por lo que los efectos secundarios por el uso de los mismos fueron predecibles. No se aplicó o administró en ninguno paciente en el que existía una contraindicación absoluta o relativa al uso del mismo, tal es el caso de las mujeres embarazadas. Se le se le explicó al paciente del estudio que los dos productos son similares en cuanto efectividad, pero que como era un estudio doble ciego, el investigador desconocía cual de los dos medicamentos era empleado en cada ojo. Se le explicó, además, que esto era para evitar sesgo del estudio. Luego se le solicitó un consentimiento por escrito para que ingresara al estudio y; no fue coaccionado de alguna forma, salvo del hecho fuera de la manipulación del investigador, que el medicamento fue regalado y no debió pagar nada por él.

Además, en base al artículo de Paul Reynolds “en la protección de los seres humanos y los servicios sociales”, al categorizar de la siguiente manera, se esperó que:

- Ningun efecto: Estos medicamentos ya han sido estudiados en poblaciones y han pasado la fase III de la investigación, se encuentran en fase IV, es decir, la detección de efectos secundarios en la población luego que han sido aprobados por oficina de salud del país de origen..
- Malestar temporal: Los efectos secundarios de los medicamentos que se investigaron causaron pocos o casi ningún efecto secundario, según lo reportado por la literatura.
- Incomodidad temporal en niveles inusuales: La absorción sistémica del medicamento tópico ocular fue mínima, por lo que no se encontraron niveles tóxicos.
- Riesgo de daño permanente: Estos medicamentos ya pasaron por la fase II y III de investigación, y no se ha reportado daño permanente.
- Seguridad de daño permanente: No se ha descrito en la literatura.

En cuanto a los derechos humanos en la investigación veremos que: el paciente tendrá derecho a informarse acerca de los efectos secundarios de los medicamentos y en que consiste la prueba; derecho a rehusarse si así lo desea o incluso a abandonar el estudio en el momento que él lo considere necesario; derecho a no recibir coacción de ningún tipo por parte del investigador.

## **12.Administración , monitoreo y evaluación final del proyecto:**

El estudio fue constantemente evaluado de forma directa para evitar que se presentara sesgo, es decir que los criterios de exclusión se estuvieran cumpliendo y que se siguiera a cabalidad la guía de recolección de datos, de parte del investigador. La evaluación final del proyecto será realizada por parte del investigador y por el asesor y revisor, luego revisada por el comité de investigación del departamento de oftalmología y del comité de investigación del Hospital Roosevelt.



## RESULTADOS

**TABLA No.1**  
**Frecuencia por Sexo**

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	58	52.7
Masculino	52	47.3

Fuente: Boleta de recolección de datos

El presente es un estudio que pretende comparar la efectividad clínica de la azelastina versus el ketotifeno. Un total de 110 ojos fueron estudiados al azar, a los cuales se les administró, de forma randomizada y doble ciego, azelastina o ketotifeno para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Cada paciente fue testigo de sí mismo, ya que se le administró uno de los medicamentos a cada ojo. Como vemos en la tabla No. 1, la distribución por género es bastante homogénea; 58 casos corresponden al sexo femenino y 52 casos al sexo masculino, que significa el 52.7% y 47.3% respectivamente.

En la tabla No. 2, vemos que la mayor cantidad de pacientes que acudieron a la clínica por presentar cuadro de conjuntivitis alérgica, eran estudiantes, que representan un 56.4% de la muestra. Si correlacionamos el dato con la tabla No. 3 entenderemos esto, puesto que el rango de edad más observado fue de 21 a 25 años de edad. No necesariamente indica que la prevalencia es mayor en la población joven, si no que eran los que estaban más dispuestos a entrar al estudio. El otro rango de edades que se observó con una alta prevalencia fue el de 16 a 20 años con 38 casos.

La prueba estadística empleada fué el test de Mann-Whitney, que nos permitió obtener valores de Z para cada uno de los periodos de tiempo en los cuales se evaluaron las distintas variables del estudio. Para que pudieramos encontrar una diferencia entre los medicamentos, debimos encontrar una Z igual o mayor de

**TABLA No.**  
**Frecuencia por Ocupación**

OCUPACION	Frecuencia	Porcentaje
Agricultor	6	5.50
Albañil	2	1.80
Ama de Casa	12	10.90
Archivador	2	1.80
Contador	4	3.60
Dependiente de Tienda	2	1.80
Enfermera	2	1.80
Estudiante	62	56.40
Maquiladora	2	1.80
Obrero	2	1.80
Oficinista	6	5.50
Secretaria	6	5.50
Trabajo Doméstico	2	1.80

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**TABLA No.**  
**Frecuencia de Edades**

RANGOS DE EDADES	Frecuencia
10 - 15 años	4
16 - 20 años	38
21 - 25 años	42
26 - 30 años	10
31 - 35 años	10
Mayores de 35 años	6

Fuente: Boleta de recolección de datos

1.96, y puesto que al inicio todos los valores son iguales, no habrá diferencia entre ellos y el valor siempre será de 0. A continuación describiremos cada una de ellas, a través de tablas o gráficas.

## 1. PRÚRITO

**TABLA No. 2**  
**Frecuencia por Prúrito**

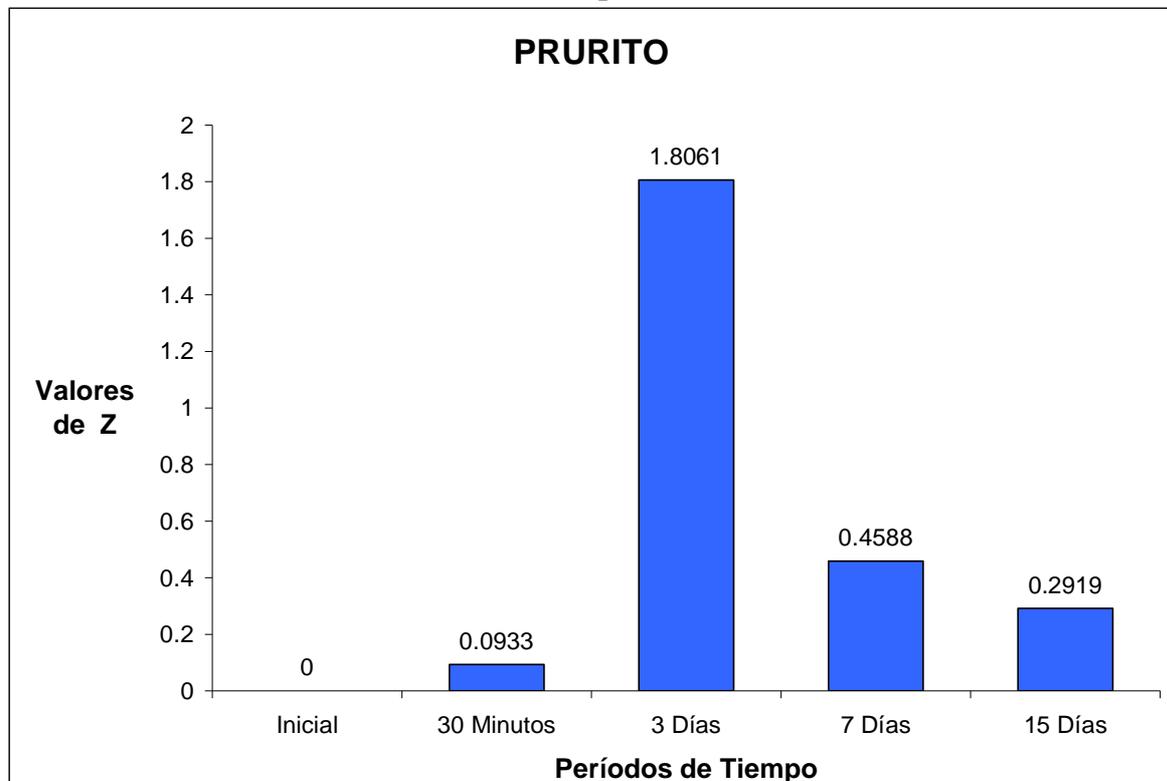
PRÚRITO	Frecuencia	Porcentaje
Si	110	100.00
No	0	0.00

Fuente: Boleta de recolección de datos

Según se observa en la gráfica No. 1, los valores de Z para da uno de los períodos de tiempo, para la variable prúrito, son así: 0 para la evaluación inicial; 0.0933 para la evaluación a los 30 minutos; 1.8061 a los 3 días; 0.4588 a los

7 días y 0.2919 a los 15 días. Ninguno de los tiempos presentó un valor mayor de 1.96, pero a los tres días fue en donde se encontró la mayor diferencia, pero no llega a crear una diferencia estadísticamente significativa. Debemos recordar que las gráficas no representan una mejoría de los síntomas en el tiempo, sino la diferencia clínica y estadística existente entre ambos medicamentos para mejorar el

**GRÁFICA No.1**  
**Valores de Z para Prúrito**



Fuente: Boleta de recolección de datos.

prúruto. Al llegar a los 15 días, la Z es de 0.2912, no habiendo una diferencia significativa entre ambos medicamentos.

En la tabla No. 2 se describe la frecuencia de los casos que tuvieron positividad para el prúruto, describiendo así: 110 casos ( 100.0% ) positivos y 0 casos ( 0.0% ) negativos. No podía haber algún caso sin la presencia de prúruto, ya que es el síntoma cardinal de la conjuntivitis alérgica, y hubiera sido excluido del estudio, ya que se necesitaban los dos ojos del paciente para incluirlo en el estudio.

**TABLA No. 3**  
**Frecuencia por Quemosis**

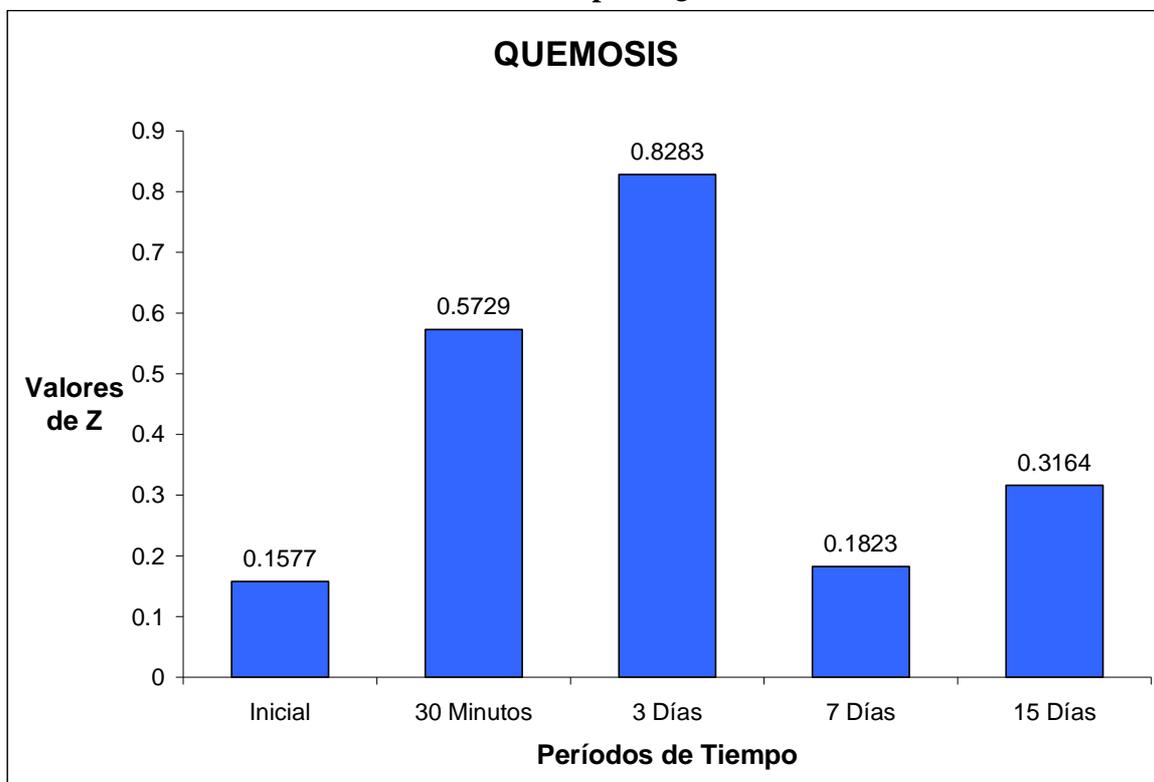
QUEMÓISIS	Frecuencia	Porcentaje
Si	102	92.7
No	8	7.3

Fuente: Boleta de recolección de datos.

## 2. QUEMOSIS

La quemosis no es un síntoma, sino un signo y la valoración dado a este fue

**GRÁFICA No. 2**  
**Valores de Z para Quemosis**



Fuente: Boleta de recolección de datos.

**TABLA No. 4**  
**Frecuencia por Ojo Rojo**

OJO ROJO	Frecuencia	Porcentaje
Si	108	98.2
No	2	1.8

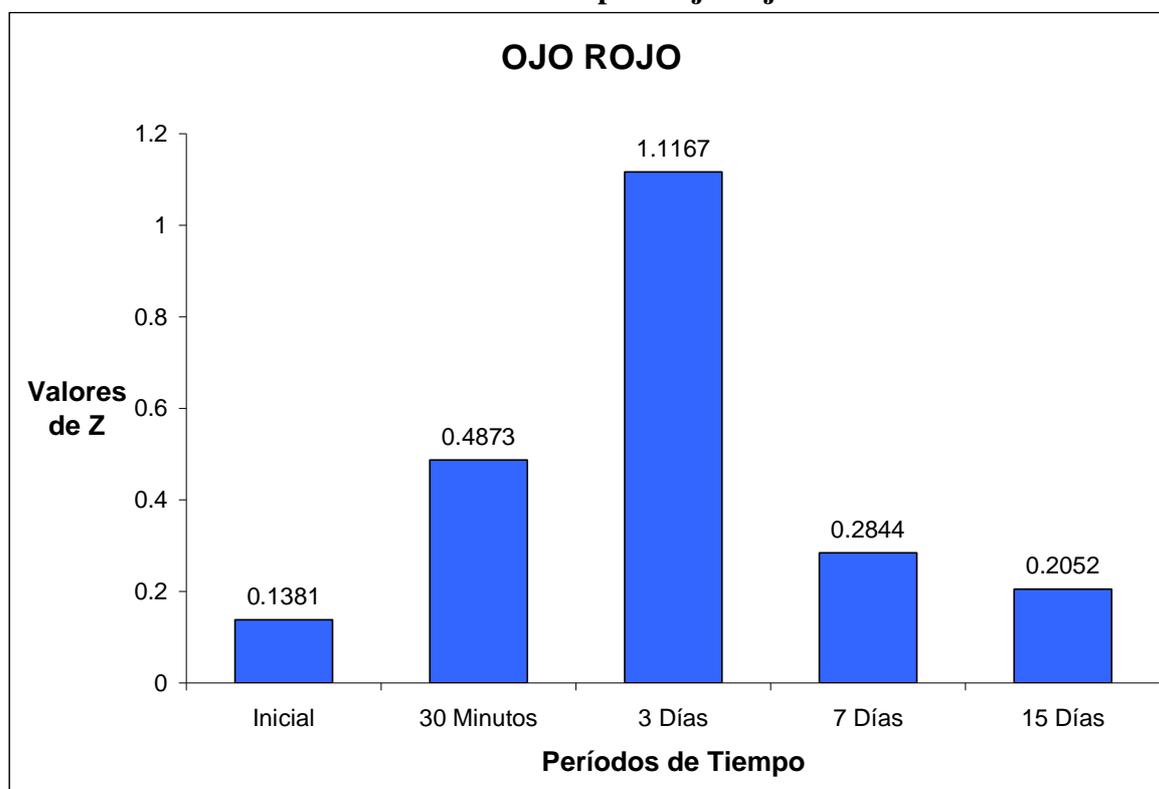
Fuente: Boleta de recolección de datos.

estimado por el examinador y, hubo algunos casos donde su valoración fue de 0. Estos casos correspondieron a pacientes que tenían una enfermedad muy leve. Según se observa en la gráfica No. 2, los valores de Z para cada uno de los períodos de tiempo, para la variable quemosis, son así: 0.1577 para el período inicial; 0.5729 a los 30 minutos; 0.8283 a los 3 días; 0.1823 a los 7 días, y; 0.3164 a los 15 días. Nuevamente, en ninguno de los períodos hubo diferencia estadística entre los medicamentos. En la tabla No. 3 se describe la frecuencia de los casos que tuvieron positividad para la quemosis, describiendo así: 102 casos ( 92.7% ) positivos y 8 casos ( 7.3% ) que se reportaron como negativos.

### 3. OJO ROJO

Según se observa en la gráfica No. 3, los valores de Z para cada uno de los

**GRÁFICA No. 3**  
**Valores de Z para Ojo Rojo**



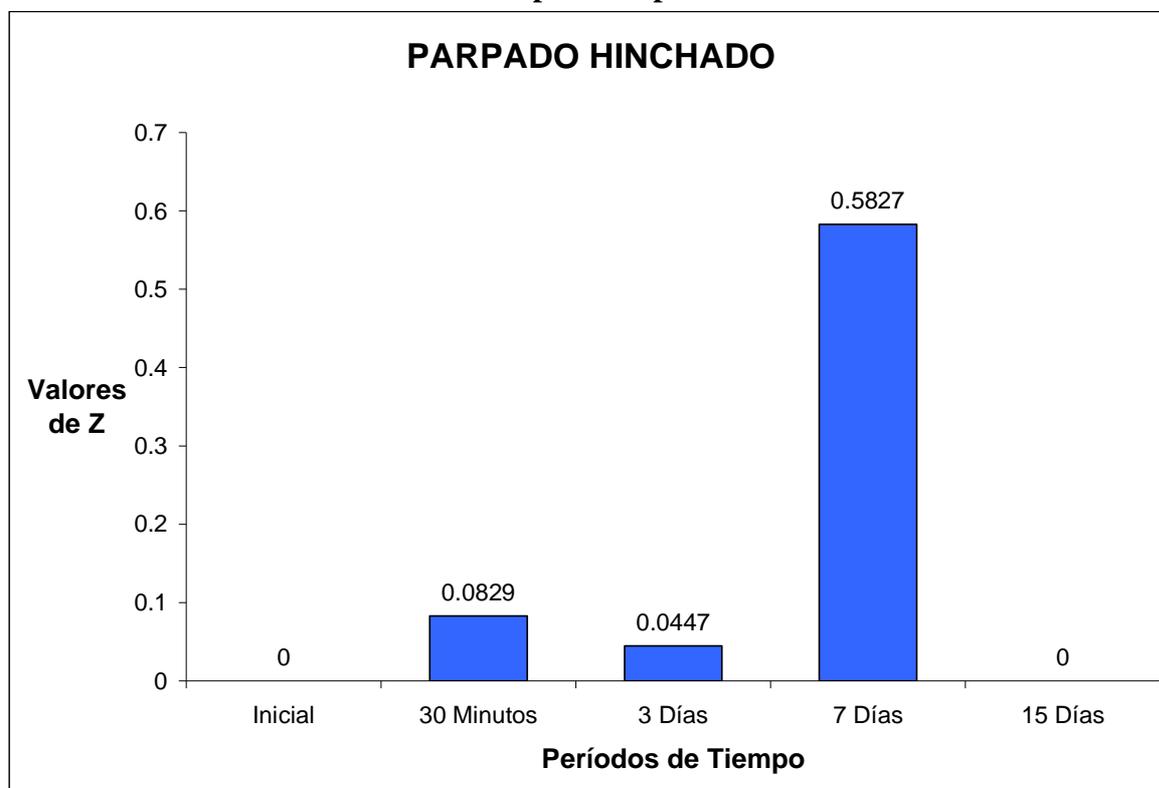
Fuente: Boleta de recolección de datos.

períodos de tiempo, para la variable ojo rojo, son así: 0.1381 para el período inicial; 0.4873 a los 30 minutos; 1.1167 a los 3 días; 0.2844 a los 7 días, y; 0.2052 a los 15 días. Nuevamente, en ninguno de los períodos de tiempo se llega a un valor de Z igual o mayor a 1.96. La mayor diferencia se da a los 3 días del estudio, con un valor de Z de 1.1167 y la diferencia se acorta. En la tabla No. 4 se describe la frecuencia de los casos que tuvieron positividad para el ojo rojo, describiendo así: 108 casos ( 98.2% ) positivos y 2 casos( 1.8% ) que se reportaron como negativos. Estos fueron casos muy leves.

#### 4. PÁRPADO HINCHADO

Según se observa en la gráfica No. 4, los valores de Z para cada uno de los períodos de tiempo, para la variable párpado hinchado, son así: 0.0000 para el período inicial; 0.0829 a los 30 minutos; 0.0447 a los 3 días; 0.5827 a los 7 días, y; 0.0000 a los 15 días. El valor de Z a los 7 días es el mayor de todos y la diferencia con el resto de períodos es bastante notoria, sin embargo, no significa más que en

**GRÁFICA No. 4**  
**Valores de Z para Párpado Hinchado**



Fuente: Boleta de recolección de datos.

**TABLA No. 5**  
**Frecuencia por Párpado Hinchado**

PÁRPADO HINCHADO	Frecuencia	Porcentaje
Si	52	47.3
No	58	52.7

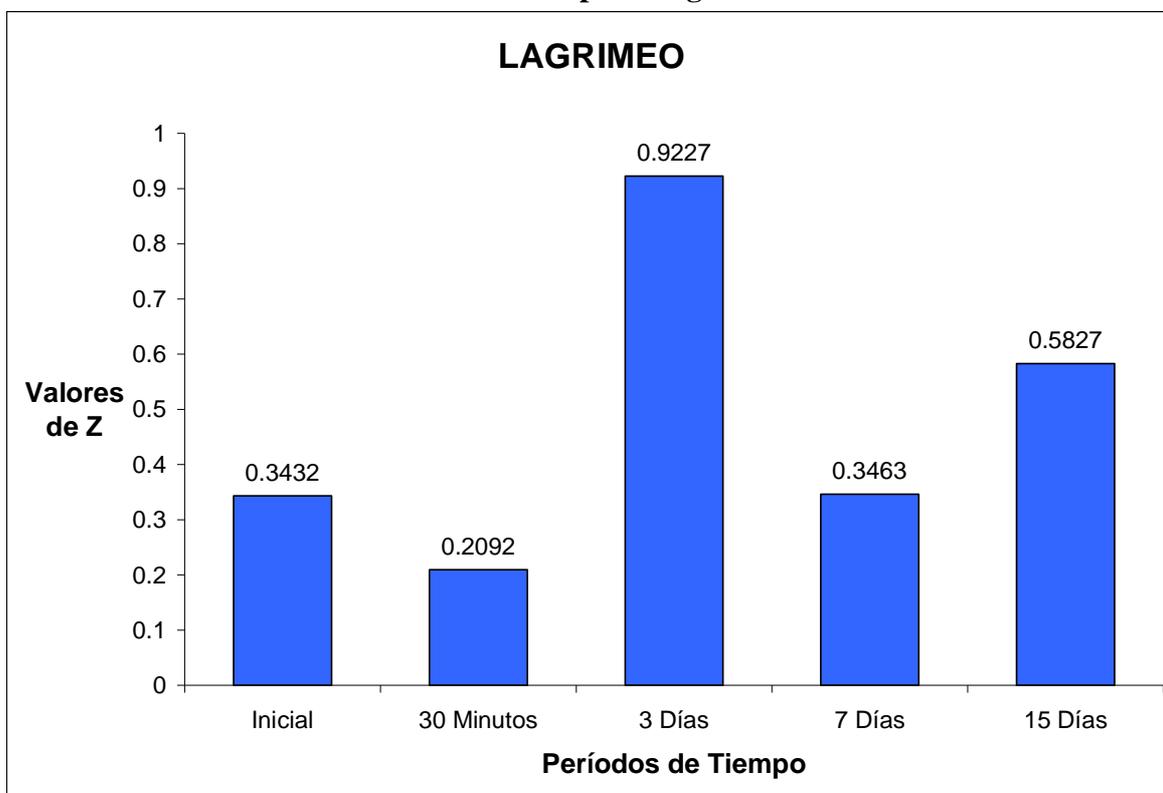
Fuente: Boleta de recolección de datos.

ese período de tiempo hubo pacientes con párpado hinchado leve en uno de los ojos y en otro ojo no lo presentaba. En la tabla No. 5 se describe la frecuencia de los casos que

tuvieron positividad para el párpado hinchado, describiendo así: 52 casos ( 47.3% ) positivos y 58 casos ( 52.7% ) que se reportaron como negativos. Como vemos, hubo mayor cantidad de casos que no presentaban párpado hinchado de los que si. Esto se puede explicar por dos razones: error a la evaluación de los pacientes o porque sencillamente no lo presentaban, que fue en la mayor parte de los casos leves

## 5. LAGRIMEO

**GRÁFICA No. 5**  
**Valores de Z para Lagrimeo**



Fuente: Boleta de recolección de datos.

**TABLA No. 6**  
**Frecuencia por Lagrimeo**

LAGRIMEO	Frecuencia	Porcentaje
Si	81	73.6
No	29	26.4

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Según se observa en la gráfica No. 5, los valores de Z para cada uno de los períodos de tiempo, para la variable lagrimeo, son así: 0.3432 para el período inicial; 0.2092 a los 30 minutos; 0.9227 a los 3 días; 0.3463 a

los 7 días, y; 0.5827 a los 15 días. De todas las variables estudiadas, esta es la que presenta el valor más alto de Z al momento de hacer la primera evaluación clínica, que aunque no se acerca a 1.96, si hace evidente la diferencia que había entre los dos ojos al realizar la valoración del lagrimeo. Ello estaba afecto a la variabilidad de factores propios del paciente. En la tabla No. 6 se describe la frecuencia de los casos que tuvieron positividad para el lagrimeo, describiendo así: 81 casos (73.6%) positivos y 29 casos ( 26.4% ) que se reportaron como negativos. Nuevamente, podemos inferir que en los casos leves y algunos moderados no había presencia de lagrimeo.

## 6. EFECTOS SECUNDARIOS

En la tabla No. 7 vemos la frecuencia de los efectos secundarios que fueron evaluados en el estudio. Del total de pacientes, quienes reportaron sedación son pocos, en total 4 (3.6% ) positivos contra 106 (96.4% ) negativos. De estos, 2 casos corresponden a azelastina y 2 casos corresponden a ketotifeno.

En la misma tabla No. 7 se observa que solo 6 ( 5.5% ) pacientes reportaron palpitaciones, como efecto secundario, contra 104 ( 94.5% ) que no lo hicieron. De estos, 3 casos corresponden a azelastina y 3 casos a ketotifeno. En cuanto a visión borrosa, se observa que solo 8 (7.3% ) pacientes lo reportaron con el uso de los medicamentos, contra un 106 ( 92.7% ) que estuvieron normales. De estos, 4

**TABLA No. 7**  
**Frecuencia de Efectos Secundarios**

Presencia	Sedación		Palpitaciones		Visión Borrosa		Alteraciones Gastrointestinales	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si	4	3.6	6	5.5	8	7.3	1	0.9
No	106	96.4	104	94.5	106	92.7	109	99.1
Azelastina	2	1.81	3	2.72	4	3.64	1	0.90
Ketotifeno	2	1.81	3	2.72	4	3.64	0	0.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

casos corresponden a azelastina y 4 casos a ketotifeno. Y, en cuanto a alteraciones gastrointestinales, vemos que apenas se reporto 1 (0.9%) caso contra 109 ( 99.1% ) que no lo hicieron. Este unico caso fue con el uso de azelastina. En general, no hubo reporte de efectos secundarios a la utilización de los medicamentos, que indica una adecuada tolerancia.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad común en la población y cuya prevalencia está aumentado. Los síntomas y signos que caracterizan a esta patología son, como síntoma cardinal, el prurito, continuando con lagrimeo, quemosis conjuntival, ojo rojo y párpado hinchado. Todos ellos están asociados a la interacción de la conjuntiva con los alérgenos comunes, que pueden ser polen de plantas, polvo, contaminación ambiental y caspa de los animales, dentro del cual no solo viajan células de la epidermis, sino también ácaros que viven en la piel de algunos de ellos.

El estudio se realizó para evaluar la efectividad de los medicamentos azelastina y ketotifeno en aliviar los síntomas y si hubo alguna diferencia entre ellos para lograrlo. No hubo uso de placebo y cada paciente fue testigo de sí mismo, puesto que fueron tomados cada ojo del paciente como sujeto de estudio, permitiéndonos evaluar la respuesta en el mismo paciente.

Al analizar el prurito, vemos que el valor de Z es de 0, lo cual debe ser así puesto que no debió haber diferencia entre los dos ojos del mismo sujeto. Conforme pasaban los días, la diferencia fue acrecentándose, siendo el valor máximo a los 3 días, donde se obtuvo un valor de 1.8061, muy cercano a 1.96, pero luego fue cayendo hasta llegar a 0.2919. En realidad, no logramos encontrar una diferencia estadística entre los dos medicamentos. En la literatura no hay pruebas que hayan comparado estos dos medicamentos, pero si los hay al compararlos con otros. Por ejemplo, Friedlaender logró una eficacia con la azelastina del 80 %<sup>18</sup>, y Martín lo logró en un 76% con el ketofeno<sup>31</sup>. La diferencia entre medicamentos puede deber a la biodisponibilidad del paciente o al tiempo que tardó el medicamento en bloquear los receptores H<sup>1</sup> en los mastocitos. El ketotifeno es un bloqueador selectivo y la azelastina es un bloqueador relativamente selectivo. El mastocito es la célula responsable de desencadenar la cascada de mediadores químicos que darán paso a la inflamación, de allí la importancia de ello<sup>1-3,12,13</sup>.

En el resto de las variables vemos un comportamiento similar a los 3 días. Es en este período de tiempo que obtuvimos el valor de Z más alto, siendo para la quemosis de 0.8283, para el ojo rojo de 1.1167, y para el lagrimeo de 0.9227. Hubo una excepción con la variable de "párpado hinchado", ya que se obtuvo el mayor valor de Z a los 7 días, siendo de 0.5827.

El ojo rojo y la quemosis no solo depende de la inflamación producida por el alérgeno, sino que también del frotamiento de los ojos por parte del paciente ante

el estímulo del prurito<sup>1-3,12,13</sup>. En parte también el lagrimeo. En cuanto al párpado hinchado, este valor representa la diferencia entre cada uno de los ojos y que casi no había la presencia de éste en el paciente, es decir, se le dio valoración de 0 a un ojo y de 1 al otro ojo.

Los medicamentos fueron bien tolerados, con un porcentaje bajo para cada uno de las variables evaluadas, siendo el 7.3% el porcentaje más alto encontrado entre ellos.

## **CONCLUSIONES**

1. No hay diferencia estadística entre la azelastina y el ketotifeno para el tratamiento de la conjutivitis alérgica.
2. El período de tiempo en el cual hubo mayor dificultad para los medicamentos en lograr alivio de los síntomas fue a los 3 días.
3. El grado de tolerancia de ambos medicamentos es similar, con un porcentaje mayor de 7.3% de efectos secundarios.



## **RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda hacer estudios similares en pacientes que presentan rinitis alérgica de forma concomitante.
2. Realizar estudios similares pero en los que se realice una prueba previa que establezca la presencia de eosinófilos en la conjuntiva.
3. Usar el criterio clínico para hacer uso de cualquiera de estos medicamentos, ya que son igual de efectivos.
4. Realizar estudios comparativos con otro tipos de antialérgicos.
5. Realizar estudios de laboratorios para cada uno de los medicamentos en sujetos controlados, usando alérgenos escogidos y estandarizados.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fujishima H; Takeyama M; Takeuchi T; Saito I; Tsubota K **Elevated levels of substance P in tears of patients with allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis.** Clin Exp Allergy 1997 Apr;27(4):372-8.
2. Fujishima H; Takeuchi T; Shinozaki N; Saito I; Tsubota K **Measurement of IL-4 in tears of patients with seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis.** Clin Exp Immunol 1995 Nov;102(2):395-8
3. Leonardi A; Borghesan F; Faggian D; Depaoli M; Secchi AG; Plebani M **Tear and serum soluble leukocyte activation markers in conjunctival allergic diseases.** Am J Ophthalmol 2000 Feb;129(2):151-8
4. Hidasi V **Therapy of allergic conjunctivitis Orv Hetil** 2000 Aug 20;141(34):1859-65
5. Bonini S; Magrini L; Rotiroti G; Lambiase A; Tomassini M; Rumi C; Bonini S **The eosinophil and the eye.** Allergy 1997;52(34 Suppl):44-7
6. Lightman S **Therapeutic considerations: symptoms, cells and mediators.** Allergy 1995;50(21 Suppl):10-3; discussion 34-8
7. Ciprandi G; Buscaglia S; Cerqueti PM; Canonica GW **Drug treatment of allergic conjunctivitis. A review of the evidence.** Drugs 1992 Feb;43(2):154-76
8. Garcia-Ortega P; Costa B; Richart C **Evaluation of the conjunctival provocation test in allergy diagnosis.** Clin Exp Allergy 1989 Sep;19(5):529-32
9. Tinkelman DG; Rupp G; Kaufman H; Pugely J; Schultz N **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 Jul-Aug;38 Suppl:133-40
10. Friedlaender MH **Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis.** Surv Ophthalmol 1993 Jul-Aug;38 Suppl:105-14
11. Trocme SD; Raizman MB; Bartley GB **Medical therapy for ocular allergy.** Mayo Clin Proc 1992 Jun;67(6):557-65
12. Helleboid L; Khatami M; Wei ZG; Rockey JH **Histamine and prostacyclin. Primary and secondary release in allergic conjunctivitis.** Invest Ophthalmol Vis Sci 1991 Jul;32(8):2281-9
13. Abelson MB; Schaefer K **Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy.** Surv Ophthalmol 1993 Jul-Aug;38 Suppl:115-32

14. Maichuk Iu F; Khaitova KN; Grishakova MB **Alomide eyedrops in the treatment of allergic conjunctivitis and keratoconjunctivitis.** Vestn Oftalmol 1998 Jul-Aug;114(4):43-4
15. 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 Jun;(230):52-5
16. Brockman H; Graff G; Spellman J; Yanni J **A comparison of the effects of olopatadine and ketotifen on model membranes.** Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000 Jun;(230):10-5
17. Artal MN; Luna JD; Discepolo M **A forced choice comfort study of olopatadine hydrochloride 0.1% versus ketotifen fumarate 0.05%.** Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000 Jun;(230):64-5
18. Friedlaender MH; Harris J; La Vallee N; Russell H; Shilstone J **Evaluation of the onset and duration of effect of azelastine eye drops (0.05%) versus placebo in patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model.** Ophthalmology 2000 Dec;107(12):2152-7
19. William Tasman, Edward A. Jaeger **Duane's Ophthalmology on CD-ROM** Lippincott-Raven Publishers, Inc ©1997.
20. Abelson MB; Chambers WA; Smith LM **Conjunctival allergen challenge: A clinical approach to studying allergic conjunctivitis.** Arch Ophthalmol; vol 108 Jan 1990.
21. Abelson MB; George MA; Smith LM **Evaluation of 0.05% levocabastine versus 4% sodium cromolyn in the allergen challenge model.** Ophthalmology 1995 Feb;102(2):310-20
22. Raiman MB; Rothman JS; Maroun F; Rand WM **Effect of eye rubbing on signs and symptoms of allergic conjunctivitis in cat-sensitive individuals.** Ophthalmology 2000 Dec;107(12):2158-61
23. Abelson MB; Udell IJ; Weston JH **Conjunctival eosinophils in compound 48/80 rabbit model.** Arch Ophthalmol 1983 Apr;101:631-33
24. Allansmith MR; Greiner JV; Baird RS **Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva.** Am Journal of Ophthalmol 1978 Aug;86(2):250-59
25. Abelson MB; Baird RS; Allansmith MR **Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations.** Ophthalmology 1980 Aug;87(8):812-14
26. Scheffler WC **Bioestadística.** México, Fondo educativo interamericano, S.A., 1981.
27. Organización panamericana de la salud. **Manual sobre el enfoque de riesgo en la atención maternoinfantil.** Serie PALTEX para ejecutores de programas de salud. Washington, D.C. 1986.

28. Albert DM; Jakobiec FA **Principles and practice of ophthalmology: clinical practice.** Philadelphia. W.B. Saunders C. 2000.
29. Hernández R; Fernández C; Baptista P **Metodología de la investigación.** México. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. 1991.
30. Bartlett JD; Joanus SD **Clinical ocular pharmacology.** London. Butterworth/Heinemann. 2000.
31. Andrea P Martín et al **The effect of ketotifen on inflammatory markers in allergic conjunctivitis: an open, uncontrolled study.** *BMC Ophthalmology* 2003, 3:2



## **ANEXO**



## CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Se le está invitando a participar en un estudio de tipo ensayo clínico autocontrolado acerca de **Conjuntivitis Alérgica**, la cual es una enfermedad ocular y que usted padece en este momento. Dicho estudio se realizará en la Unidad Nacional de Oftalmología, localizada en el Hospital Roosevelt.

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad que se caracteriza principalmente por comezón o picazón en los ojos y que puede estar acompañada de ojo rojo, lagrimeo, inflamación o quemosis de “lo blanco” del ojo, cuyo nombre es conjuntiva, y de inflamación o hinchazón de los párpados que puede ser marcada o solo leve. La importancia de esto es que la picazón puede ser de “muchoa severidad o intensidad” y puede dificultarle realizar sus actividades diarias con tranquilidad. Además, puede “hacerse” muy severa y comprometer “lo claro” del ojo, lo que recibe el nombre de córnea, y evolucionar o convertirse en una córnea inflamada que le dará sensación de “basurita” o cuerpo extraño, de ahí la importancia de tratarse tempranamente.

En este momento hay varios tratamientos en el mercado que pueden controlarla muy bien, y dentro de estos están ciertos medicamentos que están entrando reciente en el mercado guatemalteco, y ellos son la azelastina (o AZ por su nombre comercial) y el ketotifeno (o Zaditen® por su nombre comercial). Estos medicamentos han sido estudiados en poblaciones o comunidades de otros países y han demostrado ser efectivos o “buenos” para el tratamiento de esta enfermedad, pero por separado, y no han sido estudiados en países como el nuestro y nunca juntos en un mismo paciente, es decir, comparándolos.

El estudio consiste entonces en eso, en comparar si son igual de efectivos o “buenos”, determinar en cuanto tiempo lo logra y que efectos secundarios o no deseables pueden causar en el paciente o persona que los esté usando, o sea usted. La manera como se realizará el estudio será dándole dos frasquitos, cada uno de ellos rotulados con una letra y con un número. El frasquito que tendrá la letra **A** solo lo podrá usar en el ojo derecho y **NUNCA** en el ojo izquierdo o “del otro lado”, y de la misma forma con el frasquito que tendrá la letra **B** que solo lo podrá usar en el ojo izquierdo. La razón de esto es porque cada frasco contendrá diferente medicamento, es decir, un frasco contendrá azelastina y el otro frasco ketotifeno, pero el médico que le está dando los frasquitos no sabe que contiene cada uno de ellos, eso solo lo sabe el personal de farmacia que labora en el Hospital Roosevelt, quienes serán los responsables de rotular los frasquitos. El objeto o razón es para llegar a saber si en la misma persona los medicamentos funcionan como se espera. A usted se le aplicará una gota del frasco **A** y una gota del frasco **B** en el ojo **derecho** e **izquierdo** respectivamente, al momento de aceptar que entra en el estudio, luego se le volverá a examinar a los 30 minutos y a los 3, 7 y 15 días posteriores.

Si usted acepta ingresar o entrar al estudio tendrá las siguientes responsabilidades:

- Asistir a los controles que se realizarán a los 30 minutos de administrada la primera gota, luego a los días 3, 7 y 15 posteriores de iniciado el tratamiento, o los que el médico considere necesario.
- En cada control se le hará una evaluación en cuanto a los síntomas o quejas que presente y se le examinará en la lámpara de hendidura para evaluar si hay mejoría de lo encontrado en la primera cita y/o citas anteriores.
- Acepta aplicarse los medicamentos según las indicaciones que se le darán, y estas serán aplicarse una gota cada 12 horas o dos veces al día durante el espacio de 15 días en cada ojo, aplicándose el medicamento del frasco rotulado con la letra **A** en el ojo derecho y el medicamento **B** en el ojo izquierdo, y nunca intercambiarse el frasco que el corresponde a cada ojo.
- Acepta que es probable que en cada una de las citas no será el mismo médico o examinador el que lo evalúe, esto será al zar o “según la suerte de cada quien”.

Si usted acepta entrar al estudio tendrá los siguientes beneficios:

- El tratamiento con cada uno de los medicamentos (ketotifeno o Zaditen y azelastina o AZ) no tendrá ningún costo para usted.

- Se le dará por escrito las posibles complicaciones de este tratamiento (dolor del ojo, dolor de cabeza, ardor, ojo rojo y lagrimeo), a pesar de que estos aparecen en la minoría de los casos, y en caso de que así suceda o le aparezcan otras complicaciones, podrá llamar al Dr. Francisco Javier Letona López (investigador del estudio) a los teléfonos 476-2547 ó 519-3107, quien estará en la obligación de responder sus dudas o atender cualquier complicación.
- Usted podrá abandonar o dejar el estudio en el momento que lo desee, sin esto alterar la relación con el Dr. Francisco Javier Letona López o con algún otro médico de la Unidad Nacional de Oftalmología.
- Todos los datos del interrogatorio médico y exámen físico ocular serán archivados en un folder especial, el cual tendrá el mismo número de expediente hospitalario. Se guardará su anonimato hasta donde la ley lo permita, por lo que puede no ser absoluto, ya que el expediente podrá ser revisado por personal de auditoría médica del hospital, en caso de ser necesario; o por el personal médico para ser usado en futuras investigaciones. Pero en caso que este trabajo sea publicado en algún medio de distribución masiva, tiene la seguridad y la certeza que su nombre no aparecerá publicado en “ningún lado”.
- Al participar en el estudio usted podrá tener la oportunidad de observar o sentir mejoría de los síntomas y signos que acompañan a esta enfermedad.

El médico podrá retirar del estudio, al paciente, una vez ya iniciado sí y solo sí:

- Si no cumple con las citas establecidas.
- Si aparecieran algunos de los efectos adversos no deseables y estos fueran incompatibles con el bienestar del paciente.
- Si no hubiera mejoría clínica en cuanto al alivio de los síntomas de la enfermedad.

Habiéndoseme respondido todas las interrogantes acerca de este estudio y sabiendo que recibiré una copia de este consentimiento, autorizo y solicito ser ingresado al estudio por mi libre y espontánea voluntad, y por lo tanto escribo mi nombre y firma a continuación:

\_\_\_\_\_  
Nombres y apellidos del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma o huella del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombres y apellidos del testigo

\_\_\_\_\_  
Firma o huella del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre completo de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Número de Historia Clínica

\_\_\_\_\_  
Responsable de la investigación

Dado en la Ciudad de Guatemala a \_\_\_\_ día(s) del mes de \_\_\_\_\_ del año 2002.

## Boleta de recolección de datos

Estudio comparativo de la efectividad clínica de azelastina versus ketotifeno en el tratamiento de conjuntivitis alérgica en pacientes adultos que consulten al Hospital Roosevelt.

Dr. Francisco Javier Letona López

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Ojo del paciente \_\_\_\_\_

Historia Clínica: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

<b>1. Prurito:</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>							
0	<input type="checkbox"/>	1+	<input type="checkbox"/>	2+	<input type="checkbox"/>	3+	<input type="checkbox"/>	4+	<input type="checkbox"/>
30 minutos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 días	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>2. Quemosis:</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>							
0	<input type="checkbox"/>	1+	<input type="checkbox"/>	2+	<input type="checkbox"/>	3+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30 minutos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 días	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>3. Ojo rojo:</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>							
0	<input type="checkbox"/>	1+	<input type="checkbox"/>	2+	<input type="checkbox"/>	3+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30 minutos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 días	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>4. Párpado hinchado:</b>		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>						
0	<input type="checkbox"/>	1+	<input type="checkbox"/>	2+	<input type="checkbox"/>	3+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30 minutos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 días	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
<b>5. Lagrimeo:</b>		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>						
0	<input type="checkbox"/>	1+	<input type="checkbox"/>	2+	<input type="checkbox"/>	3+	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30 minutos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
15 días	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

### 3. Efectos secundarios reportados por el paciente:

Sedación Si  No

Palpitaciones Si  No

Visión borrosa Si  No

Alteraciones gastrointestinales Si  No

Otros: \_\_\_\_\_

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Paciente de ambos sexos sin discriminación de raza.	Presencia de enfermedad sistémica y/o ocular de origen autoinmune.
Paciente arriba de los 12 años de edad.	Uso de lentes de contacto.
Paciente con conjuntivitis alérgica.	Uso de esteroides sistémicos o tópicos, mióticos o midriáticos, antihistamínicos o antialérgicos tópicos u orales.
	Uso de lubricante ocular.
	Presencia de keratoconjuntivitis, cicatrización conjuntival e historia de trauma.
	Uso incorrecto de los medicamentos.

---

### **Sistema de valoración de los síntomas y signos de la conjuntivitis alérgica**

---

Ojo rojo, párpado hinchado

0 = Ninguno

1+ = Leve

2+ = Moderado

3+ = Severo

Quemosis

0 = Ninguno

1+ = Leve (detectable en la lámpara de hendidura, conjuntiva separada de la esclera)

2+ = Moderado (visualmente evidente, conjuntiva elevada, especialmente en el area limbal)

3+ = Severo ( Engrosamiento dela conjuntiva)

Lagrimo

0 = Ninguno

1+ = Leve (sensación de ojo húmedo)

2+ = Moderado (secreción nasal ocasional)

3+ = Severo (lágrimas que corren por las mejillas)

Prurito (será graduado por el sujeto)

0 = Ninguno

1+ = Leve (sensación de cosquilleo intermitente)

2+ = Moderado (sensación continua pero sin el deseo de rascarse)

3+ = Severo (sensación continua con el deseo de rascarse)

4+ = Prurito incapacitante (sujeto insiste en el rascado de los ojos)

---

## Otros:

### Selección del personal de proyecto y consultores:

- Residentes de oftalmología.
- Investigador.
- Asesor y revisor.
- Asesores de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Personal del departamento de Farmacia del Hospital Roosevelt.

### Presupuesto del trabajo:

- AZ Q97.00 Unidad X 24 = Q2,328.00
- Zaditen Q146.75 Unidad X 24 = Q3,522.00
- Regma de papel Q20.00 Unidad X 2 = Q40.00
- Tinta de impresora cartucho Q320.00
- Fotocopias Q69.00
- Total = Q6,239.00

### Equipo empleado y medicamentos:

- Para la evaluación de los pacientes se hizo uso de la lámpara de hendidura presente en la consulta externa de oftalmología.
- Fumarato de Ketotifeno producido por la casa Ciba Vision y bajo el nombre comercial de Zaditen®, frasco que contiene 5 ml y cada mililitro de la solución contiene 0.69 mg de ketotifeno. El conservante es cloruro de benzalconio al 0.1 mg/ml y como excipientes posee glicerol al 87% (0.025 mg/ml, NaH en q.s. y agua para inyectables. La dosis es 1 gota cada 12 horas.
- Azelastina producido por la casa Sophia y bajo el nombre comercial de AZ, la presentación es de 0.5 mg/ml, equivalente a 0.457 mg de azelastina base, que contiene benzalconio como preservante además de edetato disódico, hidroxipropilmetilcelulosa, sorbitol e hidróxido de sodio. El pH de la solución es aproximadamente de 5-6.5 y la osmolaridad es aproximadamente de 271-312 mOsm/L. La dosis es 1 gota cada 12 horas.

### **Utilización y divulgación de resultados:**

Los resultados del estudio serán divulgados a través de la impresión de la tesis, la cual estará a la disposición de los médicos en las bibliotecas de las universidades del país. Es posible que los resultados sean presentados en el congreso nacional de oftalmología y/o en una revista.