

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA OLOPATADINA VERSUS
AZELASTINA EN EL TRATAMIENTO DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA
EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DE LA UNIDAD
NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL ROOSEVELT
DURANTE EL PERÍODO 2006-2008”

DRA. MARÍA JOSÉ LÓPEZ VELÁSQUEZ

Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Facultad de Ciencias Medicas/Maestría en
Oftalmología
Para obtener el grado de
Maestro en Oftalmología
Abril, 2010

INDICE DE CONTENIDOS

I.	Resumen	3
II.	Introducción	5
III.	Antecedentes	7
	1. Clasificación clínica de la Enfermedad alérgica del ojo	8
	2. Conjuntivitis alérgica estacional y perenne	12
	3. Keratoconjuntivitis atópica y vernal	16
	4. Olopatadina	18
	5. Azelastina	24
IV.	Informe final	27
	1. Objetivos	27
	2. Hipótesis	28
V.	Metodología	29
	1. Diseño de estudio	29
	2. Población	29
	3. Sujeto de estudio	30
	4. Cálculo de la muestra	30
	5. Criterios de inclusión	31
	6. Criterios de exclusión	32
	7. Selección de la muestra	32
	8. Definición operacional de variables	34
	9. Análisis estadístico de los datos	38
	10. Aspectos éticos	39
VI.	Resultados	42
	1. Introducción	42
	2. Gráficas	43
	3. Análisis estadístico de los datos	56
VII.	Discusión	60
VIII.	Conclusiones	65
IX.	Recomendaciones	66
X.	Bibliografía	67
XI.	Anexos	75
	1. Anexo 1. Consentimiento informado	76
	2. Anexo 2. Boletas de recolección de datos	79

INDICE DE TABLAS

Tabla No. 1. Hallazgos de los diferentes tipos de enfermedades alérgicas oculares	11
---	----

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica No. 1. Distribución por sexo	43
Gráfica No. 2. Distribución por edades	44
Gráfica No. 3. Presentación clínica de las Conjuntivitis alérgicas. Síntomas	45
Gráfica No. 4. Presentación clínica de las Conjuntivitis alérgicas. Hallazgos en la lámpara de hendidura	46
Gráfica No. 5. Evolución de los síntomas con el uso de medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de prurito	47
Gráfica No. 6. Evolución de los síntomas con el uso de medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de ardor ocular	48
Gráfica No. 7. Evolución de los síntomas con el uso de los medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de fotofobia	49
Gráfica No. 8. Evaluación de los síntomas con el uso de los medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de sensación de cuerpo extraño	50
Gráfica No. 9. Evaluación en lámpara de hendidura: reacción papilar tarsal. Consulta inicial	51
Gráfica No. 10. Evaluación en lámpara de hendidura: reacción papilar tarsal. 1 mes de tratamiento	52
Gráfica No. 11. Evaluación en lámpara de hendidura: hiperemia conjuntival. Consulta inicial	53
Gráfica No. 12. Evaluación en lámpara de hendidura: hiperemia conjuntival. 1 mes de tratamiento	54
Gráfica No. 13. Efectos adversos reportados con el uso de medicamentos	55

I. RESUMEN

La conjuntivitis alérgica es un problema muy común en la consulta oftalmológica, en la actualidad existen múltiples medicamentos para tratar esta afección, los cuales varían en eficacia y costo. Los objetivos del presente estudio fueron comparar la eficacia de la Olopatadina versus la Azelastina oftálmicas en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, además establecer el tiempo mínimo para el inicio de la disminución de los síntomas; otro objetivo fue determinar los efectos adversos causados por estos medicamentos. El estudio realizado fue un ensayo clínico, ciego, controlado, realizado en 66 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica, quienes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: 33 fueron tratados con Olopatadina y 33 con Azelastina oftálmica. Los participantes fueron evaluados a la semana y al mes de utilizar el tratamiento. Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de ji cuadrada utilizando el programa Epiinfo 3.4.1. Se encontró que tanto la Olopatadina como la Azelastina fueron igual de eficaces para tratar los síntomas de prurito, ardor y fotofobia, y éstos se obtuvieron desde la primera semana de tratamiento con ambos medicamentos. La Olopatadina fue más eficaz para tratar la sensación de cuerpo extraño y quitar la hiperemia conjuntival asociada ($p < 0.05$). En cuanto a efectos adversos, se demostró que la Olopatadina arde menos al colocar la gota que la Azelastina ($p < 0.05$). Los demás efectos adversos fueron infrecuentes para ambos. Se concluyó que ambos medicamentos son igual de eficaces para tratar los síntomas, y su efecto es el mismo desde la primera semana del tratamiento.

II. INTRODUCCION

La enfermedad alérgica del ojo es un problema muy común, un estudio del Colegio Americano de Alergias, Asma e Inmunología reportó que el 35% de las familias entrevistadas experimentaban algún problema de tipo alérgico, de éstas, el 50% presentaron síntomas oculares (4). Es una de las condiciones atópicas más comunes encontradas en la práctica clínica (25), afecta a más del 20% de la población en general, variando en rangos que van desde el 5 hasta el 20% dependiendo de la población estudiada (5). Constituyó el 3.79 % de los motivos de consulta en la Unidad Nacional de Oftalmología durante el año 2005 (10). La importancia de su tratamiento radica en la frecuencia de recidivas si no es bien tratada o controlada, mas que por la severidad del cuadro en sí (5). La meta principal del tratamiento de las conjuntivitis alérgicas es el alivio del cuadro florido de signos y síntomas. Estos incluyen prurito, ojo rojo, quemosis, edema palpebral y lagrimeo. Otra meta secundaria importante es que la terapia en sí debe ser confortable para el paciente, de tal manera que el paciente tenga total satisfacción con dicho tratamiento (28).

El manejo de esta condición varía de acuerdo a la severidad y a las características de la reacción alérgica, en la actualidad existe una gran gama de medicamentos con diferentes mecanismos de acción para tratar las conjuntivitis alérgicas, y dado que en la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt no se cuenta con un protocolo para el manejo adecuado de este problema, se consideró necesario realizar una comparación entre

dos antialérgicos de amplio uso en la práctica clínica: la Olopatadina y la Azelastina.

Dado el rol central de la histamina en la patogénesis de la conjuntivitis alérgica, el uso de antagonistas de los receptores H1 como agentes terapéuticos para esta condición parece ser apropiado. Se estudió la eficiencia y la seguridad de éstos dos medicamentos en el manejo de la conjuntivitis alérgica, además se consideró importante determinar y comparar el costo/beneficio del uso de éstos medicamentos, el cual es un factor importante a la hora de determinar una terapéutica apropiada.

La Azelastina es un antagonista selectivo de receptores de histamina H1 y un inhibidor de la liberación de histamina y otros mediadores desde los mastocitos, ambos involucrados en la respuesta alérgica (29). La Olopatadina tiene un mecanismo de acción similar, en cuanto a que inhibe la liberación de histamina desde los mastocitos y es un antagonista selectivo H1; éste inhibe in vivo e in vitro la reacción de hipersensibilidad inmediata tipo 1. Un estudio comparativo realizado en Atlanta, Georgia en el año 2002, estudiaron a 180 sujetos, y demostró que la Olopatadina es más efectiva que la Azelastina en un 31% en el manejo del prurito asociado a conjuntivitis alérgica (25). Otro estudio experimental realizado en cultivos de mastocitos, en Boston, Massachusetts, indica que la Azelastina es un inhibidor de mastocitos mas potente que la Olopatadina en un 70% (16). En general, los efectos adversos asociados al uso de estos medicamentos son poco frecuentes (9). En cuanto al costo, una investigación de comparación realizada en Granada, España, comparó el costo

tratamiento/día de la Olopatadina oftálmica y la Azelastina oftálmica, y reveló que el tratamiento con Olopatadina, es más elevado (9).

Es por esto que se realizó un estudio para comparar la eficacia de la Olopatadina oftálmica versus la Azelastina oftálmica en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica en los pacientes que consultan a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt. Además se determinó el tiempo mínimo necesario para que empezaran a disminuir los síntomas de conjuntivitis alérgica con el uso de ambos medicamentos, y se determinó los efectos adversos causados por el uso de Olopatadina y Azelastina oftálmicas.

III. ANTECEDENTES

La enfermedad ocular alérgica es un problema común (4,5). Forma parte de un amplio espectro de enfermedades alérgicas que comparten un mecanismo inicial común y un patrón característico de inflamación. La clasificación de las enfermedades alérgicas del ojo se basan en su presentación clínica, lo cual ha dado lugar al uso de tratamientos inapropiados o insatisfactorios, debido a la falta de conocimientos de los mecanismos patológicos. Investigaciones recientes han definido dichos mecanismos patológicos, aumentando así el conocimiento del involucro celular y mecanismos mediadores, haciendo una correlación fisiopatológica entre los patrones clínicos de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esto ha resultado en un claro entendimiento del proceso de la enfermedad, lo cual, conlleva al desarrollo de tratamientos más efectivos (20).

Las tasas de incidencia reportadas para las diferentes formas de enfermedad alérgica del ojo han sido variadas. Esto es debido a variaciones geográficas, la falta de criterios diagnósticos objetivos, y la dificultad del diagnóstico, particularmente si no se encuentra asociada con otras manifestaciones de atopia como rinitis, asma o eczema (20).

CLASIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD ALERGICA DEL OJO

Las formas leves de enfermedad alérgica del ojo tienen síntomas fluctuantes de prurito, lagrimeo y edema, las cuales pueden ser incómodas, pero no amenazan la visión. Las formas crónicas de la enfermedad originan además síntomas más severos, incluidos dolor, pérdida visual debido a defectos corneales, cataratas o glaucoma, y cambios desfigurantes en piel y párpados. Los signos, síntomas y diagnóstico diferencial de conjuntivitis alérgicas han sido clasificados en criterios clínicos en una forma similar por diferentes autores (3, 13), en los siguientes subtipos:

1. Conjuntivitis alérgica estacional (CAE). Es la más común y una de las formas más leves de conjuntivitis alérgicas. Representa el 25-50% de todos los casos de alergia ocular (12, 13), es autolimitada, y se caracteriza por papilas tarsales pequeñas.
2. Conjuntivitis alérgica perenne (CAP). Se ha documentado una prevalencia de 0.03% de la población (12, 13), aunque ésta se encuentra subdiagnosticada debido a que los síntomas son leves y muchos pacientes son evaluados por médicos generales y no por oftalmólogos. Los síntomas persisten durante todo el año, con variaciones estacionales, cuando hay mayor exposición a polvo y otros alérgenos. Los signos y síntomas son similares a CAE, pero más leves y mas persistentes.

3. Keratoconjuntivitis atópica (KCA). Es una forma más grave de alergia ocular, con síntomas prolongados, cambios que afectan la visión y dermatitis atópica (27). Cerca del 3% de la población estadounidense tiene dermatitis atópica, de los cuales 25-40% tienen algún tipo de involucro ocular (11).

Se puede desarrollar irritación conjuntival, papilas (con pliegues en los fórnices), y keratopatía punctata. Esta puede progresar a enfermedad corneal epitelial severa, opacificación, pannus, y vascularización superficial.

4. Blefarconjuntivitis atópica (BCA). Similar a KCA pero con blefaritis y no keratopatía.

5. Keratoconjuntivitis vernal (KCV). Comprende el 0.5% de las alergias oculares (20). Los pacientes usualmente son menores de 14 años, con predominio de hombres sobre mujeres 2:1. La condición usualmente se resuelve espontáneamente en la pubertad, pero si persiste, la distribución por sexo se iguala. Existe un pico de incidencia estacional en la primavera, cuando aumenta la exposición a pólenes, sugiriendo un elemento extrínseco en la enfermedad. Es una condición florida caracterizada por papilas gigantes en la conjuntiva tarsal superior o en el limbo. Se puede desarrollar irritación conjuntival. Los cambios corneales varían desde fina tinción puntiforme en tercio superior, hasta úlceras grandes con formación de placas, las cuales si persisten por mucho tiempo, pueden llevar a ambliopía permanente. Otro hallazgo característico son las manchas de Tranta, compuestas principalmente de eosinófilos y pseudogerontoxinas.

6. Conjuntivitis papilar gigante (CPG). Enfermedad iatrogénica asociada a cuerpos extraños en el ojo, como lentes de contacto, prótesis o suturas corneales protruidas, las cuales todas pueden precipitar y perpetuar una reacción inflamatoria.

Se cree que puede haber un posible mecanismo alérgico debido a la predominancia de mastocitos. CPG invariablemente resuelve cuando se remueve la causa, y la keratopatía es rara (20).

7. Hipersensibilidad de contacto. Es precipitada por exposición a un alérgeno, el cual al retirarlo produce un cese de los signos y síntomas. Puede ocurrir en la conjuntiva y en los párpados. Esta es una forma de hipersensibilidad retardada en respuesta a una fuente exógena y usualmente iatrogénica, como cosméticos oculares o medicamentos tópicos.

Tabla 1.

Hallazgos de los diferentes tipos de enfermedades alérgicas oculares (EAO) (20).

	CAE	CAP	KCA	BCA	KCV	CPG	DC
Prevalencia	25-50% de todas las EAO. 10-15% de la población	0.03% de la población	1.5% de la población	?	0.5% de todas la EAO Menores de 14 años H>M Resuelve en la pubertad (usualmente) Luego H=M	Iatrogénico	Desconocido
Severidad	Leve	Leve	Amenaza la visión De moderada a severa	No amenaza la visión Similar a KCA	Severa	Moderada	Moderada
Signos	Papilas tarsales pequeñas	Similar, menos severa	Irritación conjuntival, Formación de papilas, Opacificación corneal severa, vascularización Asociado con cataratas y keratocono	Blefaritis Similar a KCA pero no keratopatía Asociado con cataratas y keratocono	Floridos –papilas gigantes en tarsos y limbo Irritación conjuntival Alteraciones epiteliales corneales que pueden llevar a úlceras con placas Amenaza la visión Manchas de Tranta	Reacción a lentes de contacto, prótesis. Papilas gigantes floridas	Piel, no córnea Reacción a un alergen en particular Eritema en piel
Estacional	Si	Todo el año	Algunas veces	Algunas veces	Si	No	No

CAE = Conjuntivitis alérgica estacional

CAP = Conjuntivitis alérgica perenne

KCA = Keratoconjuntivitis atópica

BCA = Blefaroconjuntivitis atópica

KCV = Keratoconjuntivitis vernal

CPG = Conjuntivitis papilar gigante

DC = Dermatitis de contacto

CONJUNTIVITIS ALERGICA ESTACIONAL (CAE) Y PERENNE (CAP)

Aunque existen diferentes tipos de alergia ocular, las CAE y CAP representan la mayoría de todos los casos de alergia ocular, mientras que las condiciones mas severas como la KCA y KCV afectan a un número mas pequeño de pacientes. La incidencia de alergia ocular severa varía marcadamente con la región geográfica, siendo los países con clima más cálido los mas propensos a padecer esta enfermedad. A pesar de las diferencias en la clasificación y la incidencia, la respuesta alérgica en la conjuntivitis es típicamente suscitada por la exposición ocular a un alérgeno que causa una unión cruzada entre las proteínas de membranas con inmunoglobulinas E (IgE), lo que estimula la desgranulación de los mastocitos, liberando una cascada de mediadores inflamatorios y alérgicos. Uno de esos mediadores, la histamina, es la principal contributoria para el desarrollo de los signos y síntomas tempranos de la CAE, usualmente en distintas magnitudes que reflejan la exposición al antígeno (fig. 1).

El síntoma patognomónico de la alergia ocular es el prurito. Sin prurito, una condición no puede ser considerada como alergia ocular. La vasodilatación acompañante es superficial y rosada más que un rojo profundo. La quemosis o inflamación de la conjuntiva, puede estar presente, aunque es usualmente muy sutil y solo ser visible en la lámpara de hendidura. Es mas obvia la apariencia de “vidriosa” del ojo. El edema puede ser aparente incluso en los párpados. Aunque éste aparece típicamente dentro de los 15 a 30 minutos posteriores a la exposición, tiende a disiparse lentamente y

es mas visible en la exploración. Aunque es transitoria, la intensidad inicial de este edema puede inducir cambios estructurales en las delicadas fibras de colágeno en la piel que rodea el ojo.

Una historia clínica minuciosa del paciente alérgico típicamente revela una historia de atopia familiar o personal, además alergenicos ambientales puede suscitar estas reacciones alérgicas (ej., árboles, animales, polen, flores). Signos de rinitis, asma o ambos también pueden estar presentes. En un estudio (n=200) aproximadamente 90% de los pacientes con rinitis indicaron haber experimentado por lo menos 1 día de síntomas oculares en la última semana (31). Los signos y síntomas reportados por los pacientes son críticos para el diagnóstico de conjuntivitis alérgicas, debido a que éstos pueden no estar presentes en el momento de la consulta. La conjuntiva representa la extremidad superior del sistema respiratorio, la cual mantiene un sistema de drenaje hacia la nariz a través de los conductos nasolagrimales. La superficie ocular puede ser considerada como una gran ventana de colección, que tiene un área de muchos milímetros cuadrados, para la entrada de alergenicos hacia el cuerpo. Alergenicos, mediadores liberados desde los mastocitos, o gotas oculares antialérgicas drenan hacia la nariz a través de esta vía, contribuyendo a la sintomatología nasal. La terapia instilada ocularmente ha demostrado disminuir los síntomas de rinitis, como los estornudos y prurito nasal, y bloquea las narinas. Se ha hipotetizado que este efecto es debido a la inhibición de la reacción alérgica y la degranulación de mastocitos en la superficie ocular, al drenaje de la medicación hacia la nariz, o ambos. Evidencia adicional de esta vía de drenaje desde el ojo hacia la nariz viene del modelo de alergenicos conjuntivales (25), en donde la

instilación ocular de alergenos puede inducir síntomas nasales, incluyendo prurito de la nariz y el paladar, rinitis, estornudos y mas raras veces sibilancias.

Compresas frías, sustitutos de lágrimas, y evitar los alergenos pueden ser medidas inespecíficas para evitar que el paciente alérgico presente síntomas; aunque a menudo, éstas medidas son imprácticas o inefectivas. El uso de terapia tópica es farmacocinética y clínicamente el abordaje mas apropiado para el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas debido a que permite la aplicación directa y local de la terapia, mientras se evitan los efectos de resequedad ocular que pueden inducir el uso de antihistamínicos sistémicos.

La CAE y CAP son idealmente tratados con una combinación de antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos, la generación mas nueva de agentes antialérgicos de doble mecanismo. La ventaja de estas moléculas terapéuticas es el alivio rápido de los síntomas dado el efecto inmediato del antagonista del receptor de histamina, unido al beneficio de la modificación a largo plazo de la enfermedad por estabilización de mastocitos. No todos son equivalentes, y hay una gran cantidad de estudios comparativos de estos agentes. Al seleccionar un agente de doble acción, uno debe ver un agente potente y con efecto de larga duración con la habilidad de aliviar todos los signos y síntomas de alergia, incluyendo prurito, enrojecimiento, edema del parpado y quemosis. Pacientes se pueden beneficiar de un estabilizador de mastocitos, pero el inicio de la acción no es inmediato, típicamente requiere un periodo de carga. Es importante mantener en mente la

heterogeneidad de los mastocitos cuando se selecciona un agente de doble acción o uno de simple acción. Subtipos de mastocitos varían con el tejido y especie en parámetros, incluyendo el contenido de proteasa neutral y respuesta a agentes terapéuticos. Al seleccionar la terapia, un agente que ha sido desarrollado primeramente a través de pruebas en otros tejidos o especies puede ser menos eficaz en el ojo humano que un agente desarrollado específicamente para uso ocular y que ha sido estudiado usando mastocitos conjuntivales humanos.

Los antihistamínicos tópicos son también efectivos, aunque de menor duración, y pueden ser considerados mas útiles como tratamiento de reacciones alérgicas esporádicas, en las que el tratamiento prolongado es innecesario. En adición, los corticosteroides son una opción de tratamiento, aunque considerando los potenciales efectos adversos, incluyendo cataratas, elevación de la presión intraocular, y licuefacción corneal, el uso de esteroides es típicamente reservado para pacientes que no responden a otras terapias o para uso en formas severas de alergia, como la KCV o KCA. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos también son útiles para el alivio del prurito asociado con la CAE.

KERATOCONJUNTIVITIS ATOPICA (KCA) Y KERATOCONJUNTIVITIS VERNAL (KCV)

KCV y KCA son enfermedades alérgicas crónicas que se originan de mecanismos mas complejos que las CAE. Los eosinófilos, fibroblastos conjuntivales, células epiteliales, mastocitos y linfocitos T2, a través de un estímulo alérgico-inflamatorio-endocrino-inmunológico, que provoca múltiples disfunciones en la bioquímica e histología conjuntival. La conjuntivitis papilar gigante (CPG) no es una verdadera reacción alérgica ocular, como es el caso de las CAE, KCA y KCV. Ésta es causada por mecanismos de irritación repetidos (como en el caso de usuarios de lentes de contacto) y es agravado por alergias concomitantes.

La KCV es una enfermedad de la infancia, con mayor prevalencia en hombres que viven en climas cálidos. En la KCV tarsal, en adición a todos los hallazgos clínicos de conjuntivitis alérgicas, también hay papilas como “calles empedradas”. En la KCV timbal se observan infiltrados amarillos-grisáceos gelatinosos en el limbo, cuya circunferencia puede aparecer engrosada y opaca, con neovascularización periférica y superficial (pannus). Todas las formas de KCV se caracterizan por prurito intenso, lagrimeo, secreción mucoide y severa fotofobia. Las investigaciones demuestran que en la KCV hay deficiencia de histaminasas.

La KCA ocurre más frecuentemente en las edades 30-50 años. A menudo hay historia familiar de alergias, asma, urticaria y/o fiebre del heno. Típicamente, los pacientes tienen dermatitis atópicas o eczema desde la infancia, con síntomas oculares que se desarrollan

mas adelante en la vida. El síntoma primario de la KCA es prurito palpebral bilateral intenso, área periorbital y conjuntiva. Lagrimeo, sensación de quemazón, fotofobia, visión borrosa y descarga mucoide también pueden estar presentes. La blefaritis atópica es evidente, con tilosis y edema palpebral con apariencia indurada, con disfunción de glándulas de meibomio y ojo seco asociado (33). La conjuntiva puede estar hiperémica y edematosa, y las papilas tarsales son comunes. Pueden estar presentes nódulos gelatinosos alrededor del limbo con o sin puntos de Tranta. El tratamiento de la KCV y KCA es el mismo que el de las conjuntivitis alérgica, además de pulsos con esteroides.

La naturaleza seria de estas condiciones necesita atención de cerca, aunque hay que tener en cuenta que la KCA y la KCV representan menos del 2% de todas las alergias oculares (20). Por lo tanto, el 98% de los pacientes con alergia ocular tienen CAE o CAP, y su incidencia sigue aumentando. Éstas a menudo son subdiagnosticadas, o el componente ocular de una rinoconjuntivitis alérgica puede no ser tratado. Los signos y síntomas de las conjuntivitis alérgicas tienen un gran efecto en la calidad de vida de los pacientes, su salud y confort. Un interrogatorio diagnóstico adecuado, examinación y prescripción de una terapia ocular apropiada, o adición de esta terapia a un régimen de medicación preexistente, son la clave para el manejo apropiado de la alergia ocular y el mantenimiento de la salud y satisfacción del paciente.

OLOPATADINA

La olopatadina (OL) es un agente antialérgico/antihistamínico potente derivado de la dibenzoxipina, cuyo uso ha sido autorizado para administración en forma de colirio (0,1%). Está indicada para el tratamiento de los signos y síntomas oculares asociados a la conjuntivitis alérgica estacional (CAE) (7).

La OL actúa antagonizando selectivamente los receptores H₁ de la histamina y, según estudios “in vitro”, podría presentar también actividad estabilizadora de los mastocitos (7, 21). Administrada por vía oftálmica muestra una absorción sistémica mínima, alcanzando concentraciones plasmáticas indetectables. Su efecto es de aparición rápida y se mantiene aproximadamente 8 horas, excretándose por la orina principalmente en forma inalterada (7).

La eficacia de la OL ha sido evaluada en 4 estudios pivotaes de tipo estacional: dos frente a placebo, uno frente a azelastina y uno frente a levocabastina. Estos estudios de carácter multicéntrico, randomizado y a doble-ciego fueron realizados con un total de 684 pacientes (incluyendo niños >4 años) con CAE (7, 8, 18). Un estudio comparativo realizado en Atlanta, Georgia, en donde estudiaron a 180 sujetos, demostró que la olopatadina es significativamente mas efectiva que la azelastina en un 31% en el manejo del prurito asociado a conjuntivitis alérgica (25). Los principales criterios para la valoración de la eficacia del tratamiento utilizados en estos estudios fueron la reducción del prurito y de la hiperemia o enrojecimiento conjuntival; si bien, las escalas de medida

empleadas fueron diferentes, al no disponerse de una escala validada de referencia (18).

Adicionalmente, como criterios secundarios se valoraron otros síntomas, tales como: quemosis (edema inflamatorio de la conjuntiva), inflamación parpebral, lagrimeo, etc. En los estudios controlados frente a placebo, la eficacia de OL para mejorar la sintomatología de los pacientes fue estadísticamente superior a éste ($p < 0,05$) durante el período de mayor concentración ambiental de alérgenos, en cuyo caso el placebo se mostró ineficaz. Los resultados de ambos estudios no apoyan la posible capacidad de la OL para prevenir los cuadros de CAE. En los estudios comparativos, la OL mostró una eficacia comparable a cromoglicato disódico y a levocabastina -para aliviar el prurito y la hiperemia conjuntival de los pacientes con CAE- en las valoraciones intermedias realizadas a lo largo del tratamiento, encontrándose diferencias al límite de la significación estadística ($p < 0,05$) solamente al final del mismo. Otros estudios comparativos de tipo estacional, no han mostrado diferencias sustanciales entre OL, ketorolaco trometamol (30) y ketotifeno fumarato (2) (por vía oftálmica); ni de OL asociada a loratadina (oral), frente a loratadina como monoterapia (17). Por otra parte, en otro estudio realizado frente a ketotifeno, los resultados fueron menos favorables para la OL (14). En cualquier caso, algunos de estos estudios presentan deficiencias metodológicas que podrían cuestionar la validez de sus resultados, entre otros: haber sido realizados a ciego sencillo, no especificar el tipo de estudio ni la metodología empleada, etc. De forma complementaria a los anteriores estudios de tipo estacional, se han desarrollado una serie de ensayos clínicos comparativos de

OL frente a placebo y otros agentes utilizados –por vía oftálmica- en el tratamiento de la CAE (ketotifeno, nedocromil, azelastina, etc), realizados mediante la técnica del “reto antigénico” (25).

Esta técnica evita las dificultades que se encuentran en los estudios estacionales para controlar los niveles ambientales de polen, así como la variabilidad sintomatológica que se presenta en los pacientes; lo cual facilita la estandarización de la respuesta al tratamiento y reduce la duración de los estudios.

Sin embargo, el hecho de no reflejar las condiciones de polinización que se presentan en la práctica clínica habitual, limitaría la aplicabilidad y la relevancia clínica de los resultados de dichos estudios (7, 18, 21).

SEGURIDAD: En los estudios realizados, la OL ha mostrado ser bien tolerada por los pacientes, sin presentar diferencias sustanciales frente a otros antihistamínicos similares en lo referente a su perfil de seguridad (7, 8, 22). Los efectos adversos asociados a su uso han sido poco frecuentes ($\leq 1\%$), transitorios y de gravedad moderada, resolviéndose –habitualmente- sin necesidad de tratamiento (7, 8, 21). Se han descrito principalmente molestias oculares, tales como: sensación de ardor o irritación, prurito, dolor, hiperemia, lagrimeo, queratitis, sequedad, edema parpebral, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. Raramente, la OL se ha asociado a efectos sistémicos tales como: cefalea, astenia, sequedad nasal y sensación de vértigo (8, 21, 22, 23).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD: La administración oral de olopatadina no fue carcinogénica en ratones y ratas en dosis de hasta 500 mg/kg/día y 200 mg/kg/día, respectivamente. Basadas en una gota de 40 microlitros, estas dosis fueron 78.125, y 31.250 veces más elevadas que la dosis ocular máxima recomendada (DOMR). No se observó potencial mutagénico cuando olopatadina fue sometida a ensayo en el test de mutación reversa bacteriana in vivo (Ames), en un ensayo in Vitro de aberración cromosómica en mamíferos, o en un prueba in vivo en micronúcleos de ratones. La olopatadina administrada en las ratas machos y hembras en dosis orales de 62.500 veces el nivel de DOMR resultó en una leve disminución en el índice de fertilidad y en el porcentaje de implantación reducido; no se observaron efectos en la función reproductiva en dosis de 7800 veces más altas que la máxima recomendada para usar en el ojo humano.

USO DURANTE EL EMBARAZO: CATEGORIA C: La olopatadina no presentó efectos teratogénicos en ratas ni en conejos. Sin embargo, las ratas tratadas con 600 mg/kg/día o 93.750 veces la DOMR y los conejos tratados con 400 mg/kg/día o 62.500 veces la DOMR, durante la organogénesis presentaron disminución de la vida de los fetos. No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada. Debido a que los estudios en animales no siempre pueden predecir las respuestas en los humanos, esta droga debe ser usada en mujeres embarazadas solamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el embrión o feto.

MADRES DURANTE LA LACTANCIA: La olopatadina ha sido identificada en la leche materna de ratas en período de lactancia después de haber sido administrada por vía oral. Se desconoce si la administración tópica ocular podría provocar una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables en la leche materna humana. No obstante, se debe ejercer sumo cuidado cuando se administra olopatadina a las madres durante la lactancia.

USO PEDIATRICO: No han sido establecidas la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos menores de 3 años.

USO GERIATRICO: No se han establecido diferencias en seguridad o efectividad entre pacientes jóvenes o geriátricos.

OTRAS ALTERNATIVAS: La CAE es habitualmente una situación clínica de remisión espontánea, cuyo tratamiento se basa en identificar y evitar –siempre que sea posible- la exposición al alérgeno causante. En la mayor parte de los pacientes, la administración tópica de colirios alivia la sintomatología. Como alternativa, en casos graves y ante la falta de eficacia de los anteriores, podría considerarse la administración de corticoesteroides tópicos y/o de antihistamínicos por vía sistémica (24). En la actualidad se encuentran disponibles numerosos agentes antialérgicos de uso oftálmico para el tratamiento de la CAE: antihistamínicos H1 (levocabastina, azelastina, clorfenamina, emedastina); estabilizadores de la membrana de los mastocitos (cromoglicato sódico, nedocromil, lodoxamida, a. espaglúmico, ketotifeno); y corticoesteroides (22).

En principio y, con la excepción de los corticoesteroides, no parece disponerse de evidencias que apoyen la existencia de diferencias significativas entre estos agentes en lo referente a su eficacia o su seguridad en el tratamiento de la CAE (23, 28). Algunos autores proponen a los agentes con actividad exclusivamente antihistamínica H1 para el alivio rápido de los síntomas, utilizándose los estabilizadores de membrana para tratamientos prolongados durante el período de exposición a los alérgenos, con el objetivo de prevenir la aparición de la reacción alérgica en pacientes con CAE recurrente (24).

LUGAR EN TERAPEUTICA: A la vista de la información disponible y, a luego de haberse realizado numerosos estudios comparativos, la OL demostró ser más efectiva que la azelastina en un 35% para el tratamiento de la CAE (25). Adicionalmente, habría que tener en cuenta que el coste del tratamiento/día es solo un poco más elevado que el de la azelastina (OL 0.48 € vrs. Azelastina 0.4 €) del grupo (25).

AZELASTINA

La azelastina es un agente antihistamínico que, además de su acción antagónica competitiva a nivel de los receptores histamínicos H1, inhibe la liberación de histamina (desde los mastocitos) y la de otros mediadores pro-inflamatorios involucrados en las reacciones alérgicas. Estudios recientes han demostrado que la azelastina, en comparación con la olopatadina, posee mayor afinidad por el receptor histamínico y una potencia 5 veces mayor como estabilizador del mastocito y antiinflamatorio, aspectos clínicamente relevantes, especialmente en las alergias oculares más crónicas, tales como la conjuntivitis alérgica perenne y la keratoconjuntivitis atópica, entre otras. Un estudio experimental realizado en cultivos de mastocitos, en Boston, ¹⁶ indica que la azelastina es un inhibidor de mastocitos mas potente que la olopatadina en un 70% (16). Por lo tanto, proporciona al paciente una acción antialérgica, estabilizadora del mastocito y antiinflamatoria en un solo medicamento, controlando el cuadro de manera más rápida, potente y sostenida, ya que su acción comienza a partir de los 3 minutos de administrado, con una duración del efecto de hasta 12 horas. Propiedades farmacocinéticas: la absorción de la azelastina luego de la administración ocular es relativamente baja.

Un estudio en pacientes sintomáticos que recibieron una gota de azelastina en cada ojo 2 a 4 veces al día (0.06 a 0.12 mg) demostró concentraciones plasmáticas entre 0.02 y 0.25 ng/ml después de 56 días de tratamiento. Basado en la administración I.V. y oral, la vida media de eliminación, el volumen de distribución en el estado estacionario y el ¹⁴ ototóxico plasmático es de 22 horas, 14.5

l/kg y 0.5 l/h/kg, respectivamente. Aproximadamente el 75% de una dosis oral de azelastina radiomarcada es excretada en las heces con menos del 10% como azelastina no cambiada. Es metabolizado al metabolito principal, N-desmetilazelastina, por el sistema enzimático citocromo P-450. Estudios in Vitro en plasma humano, indican que la unión a proteína plasmática de Brixia y N-desmetilazelastina es aproximadamente de un 88% y 97%, respectivamente.

DOSIS: Como posología habitual orientativa en adultos, niños de 3 años en adelante y ancianos: instilar 1 gota en el saco conjuntival del (de los) ojo (s) afectado (s) 2 veces por día, en la mañana y en la noche. En cuadros severos esta posología puede elevarse hasta 1 gota en el saco conjuntival de (de los) ojo (s) afectado (s) 4 veces por día.

EFFECTOS COLATERALES: Algunos pacientes experimentan una ligera irritación en los ojos luego de la instilación de azelastina. Esa irritación suele ceder en el lapso de unos pocos segundos. Además, puede aparecer un sabor amargo en la boca, el cual también desaparece rápidamente. Efectos teratogénicos: en estudios farmacológicos en animales, la azelastina ha demostrado ser embriotóxico, ototóxico y teratogénico (anormalidades externas y esqueléticas) con dosis orales equivalentes a 57.000 veces la dosis ocular humana recomendada.

USO EN EMBARAZO: no se han efectuado estudios controlados en mujeres embarazadas. En tales circunstancias la

azelastina sólo debe ser administrada si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

USO EN LACTANCIA: como no se sabe si azelastina es excretado en la leche materna, se recomienda no administrar a mujeres que amamanten.

USO PEDIATRICO: la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos bajo la edad de 3 años, no han sido establecidas.

USO EN ANCIANOS: ninguna diferencia importante en seguridad o efectividad ha sido observada entre ancianos y pacientes jóvenes adultos.

La azelastina no debe ser utilizada para tratar la irritación relacionada con los lentes de contacto (por el vehículo que contienen las presentaciones comerciales). Los pacientes que usan lentes de contacto blandos y cuyos ojos no están rojos, deben ser instruidos para esperar al menos 10 minutos después de instilar azelastina para colocar nuevamente los lentes de contacto.

SOBREDOSIFICACION: No se han informado casos de sobredosificación con azelastina. En experimentos animales el aumento de las dosis más allá del margen terapéutico no ha provocado un aumento importante de los efectos indeseables. En esos estudios los efectos tóxicos observados fueron de naturaleza nerviosa, por ejemplo, excitación, temblor, convulsiones, etc.

IV.1. OBJETIVOS

GENERAL:

- Comparar la eficacia de la Olopatadina oftálmica versus la Azelastina oftálmica en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica

ESPECIFICOS:

- Establecer el tiempo mínimo necesario para que empiecen a disminuir los síntomas de conjuntivitis alérgica con el uso de ambos medicamentos antialérgicos
- Determinar los efectos adversos causados por el uso de Olopatadina oftálmica en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica
- Determinar los efectos adversos causados por el uso de Azelastina oftálmica en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica

IV. 2. HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

- La olopatadina oftálmica es igual de efectiva que la azelastina oftálmica en el tratamiento de conjuntivitis alérgicas.

HIPOTESIS ALTERNAS:

- La azelastina oftálmica es más efectiva en un 70% que la olopatadina oftálmica en el tratamiento de conjuntivitis alérgicas.
- La olopatadina oftálmica es más efectiva en un 31% que la azelastina oftálmica en el tratamiento de conjuntivitis alérgicas.

V. METODOLOGIA

V. 1. DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico, ciego, controlado, en el cual se dividieron los sujetos de estudio en dos grupos: un grupo fue tratado con Olopatadina oftálmica y el otro con Azelastina oftálmica. Se evaluaron a estos grupos en el primer contacto y a los días 7 y 30 después de iniciada la terapia

La asignación de cada sujeto de estudio a cada grupo se realizó mediante un muestreo aleatorio simple, se asignaron aleatoriamente según un número marcado en papeles, el paciente sacó dicho papel de un recipiente y se le asignó el medicamento correspondiente a cada número, el médico anotó con que medicamento trató a dicho paciente en su respectiva ficha.

V. 2. POBLACION

Pacientes masculinos o femeninos, de 10 a 60 años de edad con diagnóstico de conjuntivitis alérgica que consultaron a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el año 2007.

V. 3. SUJETO DE ESTUDIO

Unidades de análisis:

- Mejoría clínica utilizando las gotas dos veces al día (cada 12 horas):
 - Síntomas: prurito, ardor, fotofobia, sensación de cuerpo extraño.
 - Hallazgos en la lámpara de hendidura: reacción papilar tarsal e hiperemia conjuntival.
- Efectos adversos
 - Ardor ocular al momento de aplicarse el colirio
 - Ojo seco
 - Cefalea

V. 4. CALCULO DE LA MUESTRA

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

$$n_c = \left(Z_{\alpha} \sqrt{2\bar{P}\bar{Q}} + Z_{\beta} \sqrt{P_c Q_c + P_t Q_t} \right)^2 / \Delta_A^2$$

De donde:

n_c = tamaño de la muestra requerido para el grupo de control

α = probabilidad del error tipo I (rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera)

β = probabilidad del error tipo II (no rechazar la hipótesis nula cuando de hecho hay una diferencia entre los dos grupos)

Z_{α} = Punto dentro de la normal a la derecha de la cual se encuentra el 100% del área total debajo de la curva

$Z\beta$ = Punto de la abscisa en una distribución normal en la cual hacia la derecha se encuentra el 100% del área total bajo esa curva

P_c = Tasa asumida del evento, expresada como proporción, para el resultado de interés en el grupo de control

P_t = Tasa asumida del evento explicado en proporción del resultado de interés en el grupo con tratamiento

$$Q_c = 1 - P_c$$

$$Q_t = 1 - P_t$$

$P = (P_c + \lambda P_t) / (1 + \lambda)$, un promedio subjetivo de las tasas de los 2 eventos

$$Q = 1 - P$$

$$\Delta A = P_c - P_t$$

n= 65

Dado que se necesitaron dos grupos de estudio que tuvieran el mismo número de participantes, se tomó como muestra 66 pacientes, cada grupo tuvo 33 participantes.

V. 5. CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes masculinos o femeninos, de 10 a 60 años de edad con diagnóstico de conjuntivitis alérgica que consultaron a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el año 2007.

V. 6. CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con tratamiento antialérgico previo
- Pacientes con proceso infeccioso ocular sobreagregado
- Pacientes con ojo seco severo
- Pacientes con diagnóstico de patología sistémica de carácter inmunológico y/o enfermedades de la colágena (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjörgen)
- Pacientes que por alguna otra patología ocular necesitan utilizar preparados tópicos de cualquier índole (ej, pacientes con glaucoma).

V. 7. SELECCION DE LA MUESTRA

Todo paciente masculino o femenino, de 10 a 60 años de edad que consultó a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt:

- Se hizo el diagnóstico de conjuntivitis alérgica en base a síntomas (prurito ocular, ardor ocular, fotofobia y sensación de cuerpo extraño) y signos (reacción papilar tarsal e hiperemia conjuntival).
- Se excluyeron a aquellos pacientes con tratamiento antialérgico previo, con procesos infecciosos oculares sobreagregados, ojo seco severo, con diagnóstico de

enfermedades sistémicas inmunológicas, o que estuvieran utilizando preparados tópicos de cualquier índole.

Se le preguntó al paciente si deseaba ser parte de esta investigación, explicándole en que consistía, y firmó consentimiento informado. El médico examinador tenía a su disposición un recipiente en el que se encontraban papeles marcados con cada tratamiento antialérgico, el paciente sacó uno de ellos, y éste constituyó su tratamiento durante toda la investigación. El examinador anotó en la boleta de recolección de datos el examen físico inicial y cual tratamiento se le asignó a ese paciente (ver anexo). Se citó al paciente para revisiones posteriores a los días 7 y 30 después de iniciado el tratamiento.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Eficacia					
1. Síntoma	• Prurito: Sensación de picazón ocular, necesidad de frotarse los ojos. • Ardor: Sensación de dolor de tipo urente en los ojos • Fotofobia: Molestias oculares con la luz del sol o las luces artificiales de fuerte intensidad • Sensación de cuerpo extraño: Percepción de molestia intraocular, de que alguna partícula ha entrado en el ojo	Evaluación inicial y a los días 7 y 30 de tratamiento: • Queja del paciente de picazón ocular “me pica, solo me alivio si me froto o rasco los ojos” • Queja del paciente “me arde, me quema, como que me echaron chile en el ojo” • Queja del paciente “me molesta la luz, no puedo abrir los ojos cuando estoy en la luz” • Queja del paciente “siento que me entró algo en el ojo, como que tuviera basura o arenas en el ojo”	Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa	Nominal Nominal Nominal Nominal	Si No Si No Si No Si No

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDADDE MEDICION
2. Hallazgos en la lámpara de hendidura	• Reacción papilar tarsal: Protrusiones elevadas de la conjuntiva tarsal, con apariencia de “empedrado”, que son visibles al evertir los párpados, que se caracteriza por tener ausencia de vasos sanguíneos en su interior, pero éstos si están presentes entre una papila y otra. • Hiperemia conjuntival: Ingurgitación y dilatación de los vasos sanguíneos conjuntivales y epiesclerales superficiales del ojo	Evaluación inicial y a los días 7 y 30 de tratamiento: Paciente sentado en la lámpara de hendidura: • Medición del tamaño de las papilas (en mm): <0.2 mm cada papila Entre 0.2 y 1 mm cada papila >1 mm cada papila • Número de horas del reloj que presentan hiperemia	Cualitativa Cualitativa	Ordinal Ordinal	Nada = ausencia de papilas Leve = <0.2 mm cada papila Moderada= entre 0.2 y 1 mm cada papila Severa = > 1 mm cada papila Nada = ninguna hora afectada Leve = 3 o menos horas afectadas Moderado = 3 a 9 horas afectadas Severo = 9 a 12 horas afectadas

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Efectos adversos					
1. Síntoma	Ardor ocular al momento de aplicarse el colirio: Sensación de quemazón o ardor en el ojo en el mismo instante en que se aplica la gota de medicamento Ojo seco: Sensación de sequedad ocular, causada por una disminución en la calidad de la película lagrimal Cefalea: Dolor de cabeza de leve a moderada intensidad asociada al inicio del uso de olopatadina o azelastina	Interrogatorio a los días 7 y 30 de tratamiento: - El examinador le pregunta al paciente si en el momento en que se aplica la gota presenta ardor ocular - El examinador le pregunta al paciente si después de iniciado el tratamiento ha tenido “sequedad de ojos” - El examinador le pregunta al paciente si ha notado que desde que empezó a utilizar el medicamento ha tenido dolores de cabeza	Cualitativa Cualitativa Cualitativa	Nominal Nominal Nominal	Si No Si No Si No

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
VARIABLES INDEPENDIENTES					
1. Olopatadina	Agente antialérgico/ antihistamínico inhibidor de la liberación de histamina de los mastocitos y agonista selectivo de los receptores de la histamina H1. Colirio al 0.1%	Uso de colirio de olopatadina al 0.1% dos veces al día (cada 12 horas)	Cualitativa	Nominal	Si No
2. Azelastina	Agente antialérgico/ antihistamínico inhibidor de la liberación de histamina de los mastocitos y agonista selectivo de los receptores de la histamina H1. Colirio al 0.05%, el cual utiliza como preservante cloruro de benzalconio al 0.01%.	Uso de colirio de azelastina al 0.05% dos veces al día (cada 12 horas)	Cualitativa	Nominal	Si No

V. 9. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Al final del período de recolección de datos, se tabularon éstos para su análisis. Los mismos fueron vaciados en una matriz tabuladora elaborada en el programa Epi-Info versión 3.4.1, de donde se realizó el análisis estadístico aplicándoles la prueba de chi-cuadrado.

El análisis se realizó de la siguiente manera:

1. Signos y síntomas: se determinó la eficacia en base a la presencia o ausencia de signos y síntomas en los controles subsiguientes al inicio de cada uno de los tratamientos
2. Efectos adversos: se determinó la seguridad de cada medicamento en base a la presencia o ausencia de efectos adversos (ardor ocular, sensación de ojo seco, cefalea, otros).

V. 10. ASPECTOS ETICOS

Los aspectos éticos incluidos en esta investigación, estuvieron basados en la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, Junio 1964, enmendada en Octubre del año 2000). “Es deber del investigador y su equipo de colaboradores el proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad de los sujetos de estudio”.

- Todo paciente fue informado sobre la intención de incluirlo en esta investigación, se le explicó en que consiste y como se llevaría a cabo, además se le hizo énfasis en que los tratamientos a utilizar son medicamentos aprobados para el uso en humanos, y que solamente se deseaba determinar la eficacia y seguridad de ellos.
- Los individuos fueron participantes voluntarios e informados, es por esto que solo se incluyeron pacientes mayores de edad y en el caso de los menores de edad, solo aquellos que asistieran a consulta con su representante legal quien autorizó la participación. Esto para asegurar que los participantes eran capaces de decidir por si mismos (o por sus hijos) si querían o no participar en el estudio.
- Respetando la integridad de los participantes, se tomaron todas las medidas para resguardar la intimidad de los mismos, en cuanto a la confidencialidad de la información del paciente (solo se manipularon números de expedientes clínicos, en ningún momento se utilizaron los nombres de los pacientes).

- Cada uno de los sujetos de estudio recibieron la información adecuada acerca de los objetivos, métodos, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas de la investigación.
- Fueron informados del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.
- Después de asegurarnos que el individuo comprendió la información (o su representante legal, si es menor de edad), el examinador obtuvo el consentimiento informado y voluntario de la persona (ver anexo). Si el consentimiento no se pudo obtener por escrito (firma de puño y letra del paciente o representante), se recurrió a testigos para la firma del mismo.
- Todos los sujetos de estudio tuvieron la certeza de que contaron con los mejores métodos terapéuticos existentes, y que éstos estaban aprobados para su uso en humanos, y que lo único que se deseaba comprar es su eficacia y seguridad. Se le informó al paciente todos los aspectos de la atención que tenían relación con la investigación (consultas subsecuentes).
- El medicamento utilizado se le regaló a cada paciente, con el fin de que no fuera una carga económica para él y asegurarnos el cumplimiento del mismo.

- La negativa del paciente a participar en esta investigación, no perturbó la relación médico-paciente.
- Al publicar los resultados de la investigación, se mantuvo la exactitud de los datos y los resultados. Se publicaron tanto los resultados negativos como los positivos, y éstos están a la disposición del público.
- Ninguno de los datos obtenidos fueron utilizados para otro fin que no sea el de esta investigación.

VI. RESULTADOS

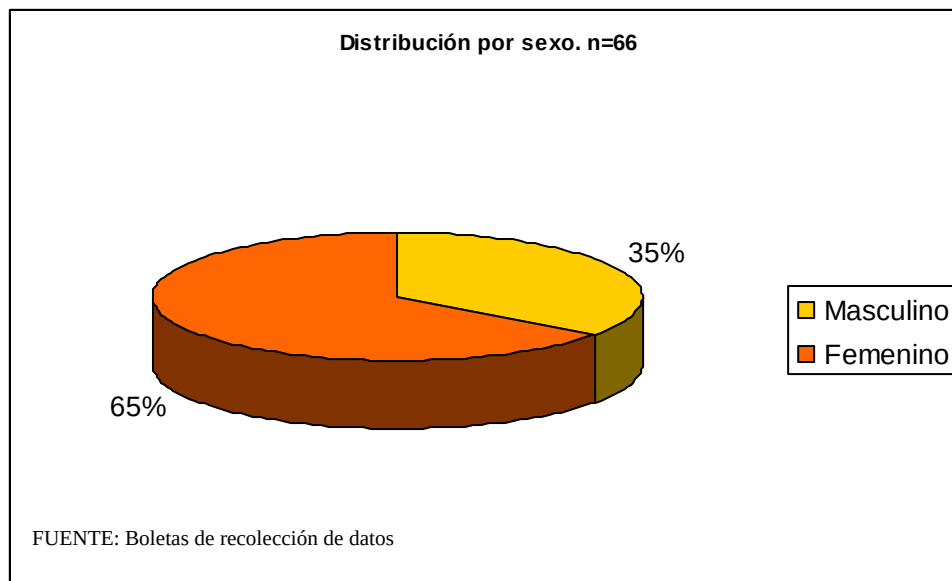
VI. 1. INTRODUCCION

La conjuntivitis alérgica es un problema muy común en la práctica diaria de la consulta oftalmológica. Los objetivos del presente estudio fueron comparar la eficacia de la Olopatadina versus la Azelastina oftálmicas en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, además establecer el tiempo mínimo para el inicio de la disminución de los síntomas; otro objetivo fue determinar los efectos adversos causados por estos medicamentos. Se realizó un ensayo clínico, ciego, controlado. El tamaño de la muestra estudiada fueron 66 pacientes con diagnóstico inicial de conjuntivitis alérgica que consultaron a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt, divididos en dos grupos: un grupo (33 pacientes) fue tratado con Olopatadina oftálmica y el otro grupo (33 pacientes) con Azelastina oftálmica. Se comparó la eficacia de la Olopatadina versus la Azelastina determinando cual de los dos medicamentos es más rápido para iniciar su efecto terapéutico (disminución de los síntomas). Además se determinaron los principales efectos adversos relacionados con el uso de las gotas antialérgicas.

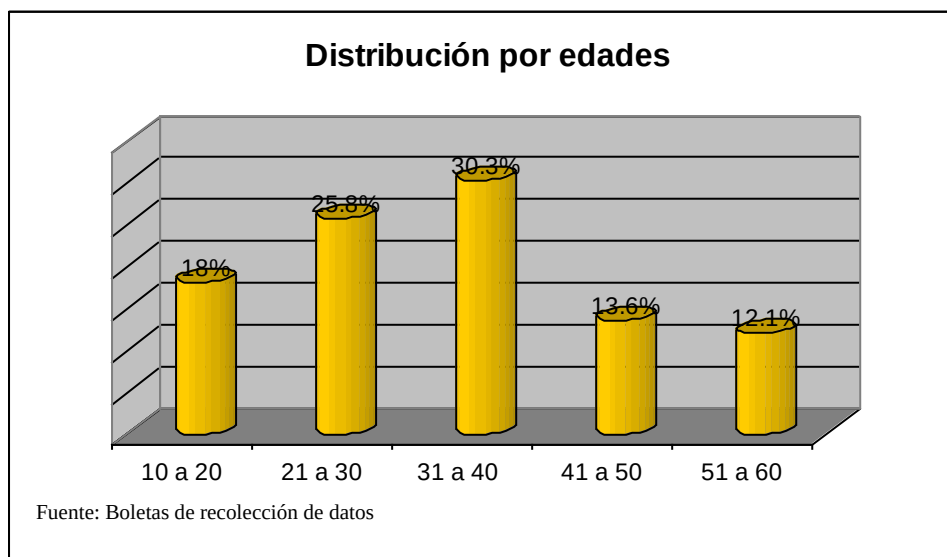
VI. 2. GRAFICAS

“Comparación de la Eficacia de la Olopatadina versus Azelastina en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008”

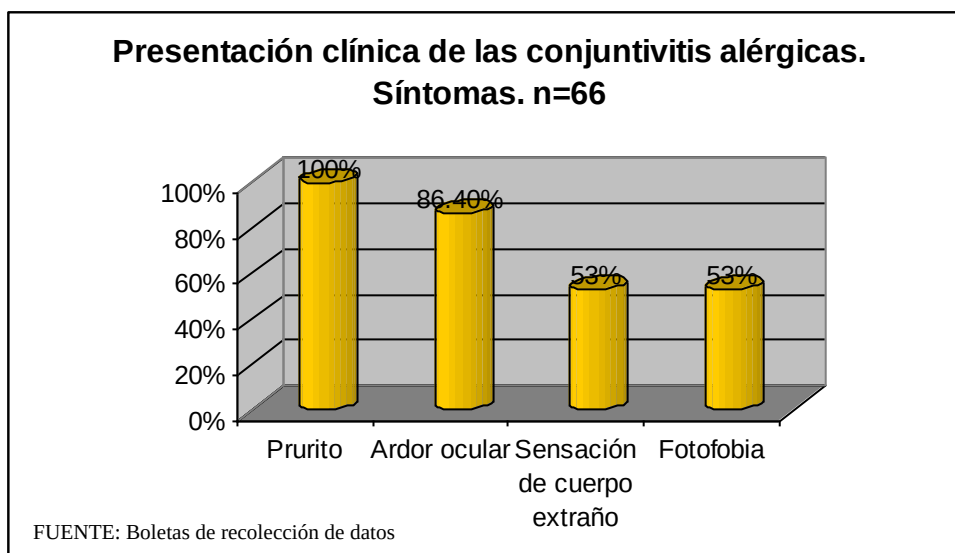
Gráfica No. 1. Distribución por sexo



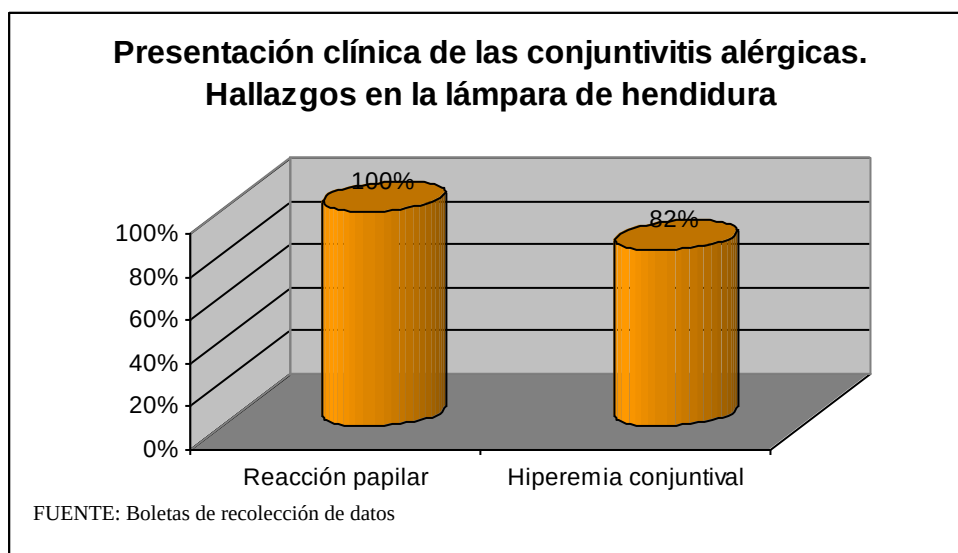
Gráfica No. 2. Distribución por edades.



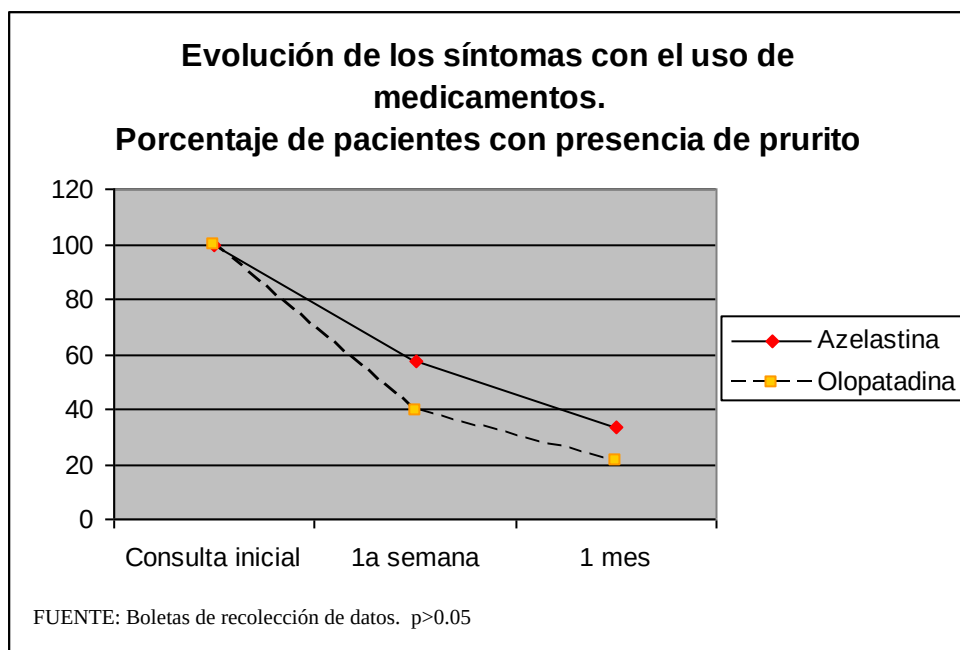
**Gráfica No. 3. Presentación clínica de las
Conjuntivitis alérgicas. Síntomas**



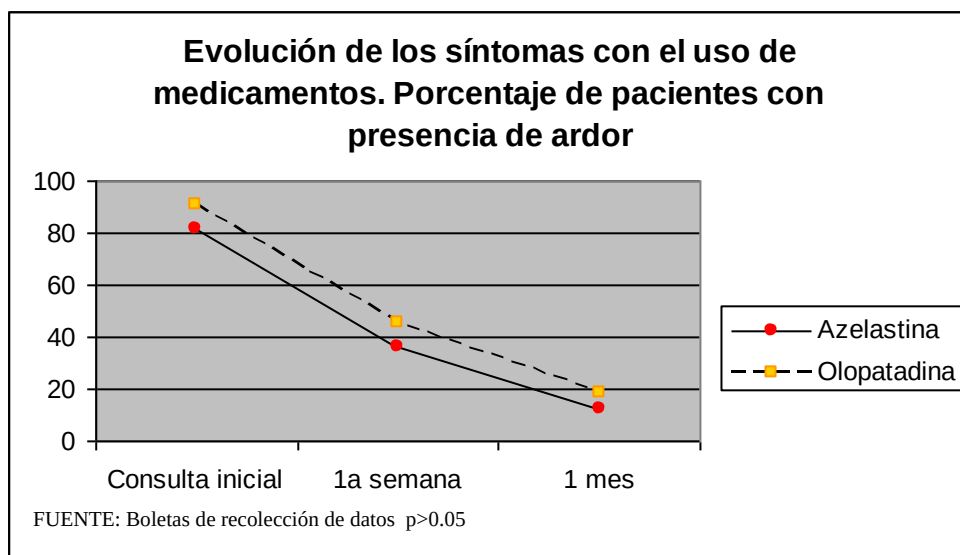
Gráfica No. 4. Presentación clínica de las
Conjuntivitis alérgicas. Hallazgos en la lámpara de hendidura



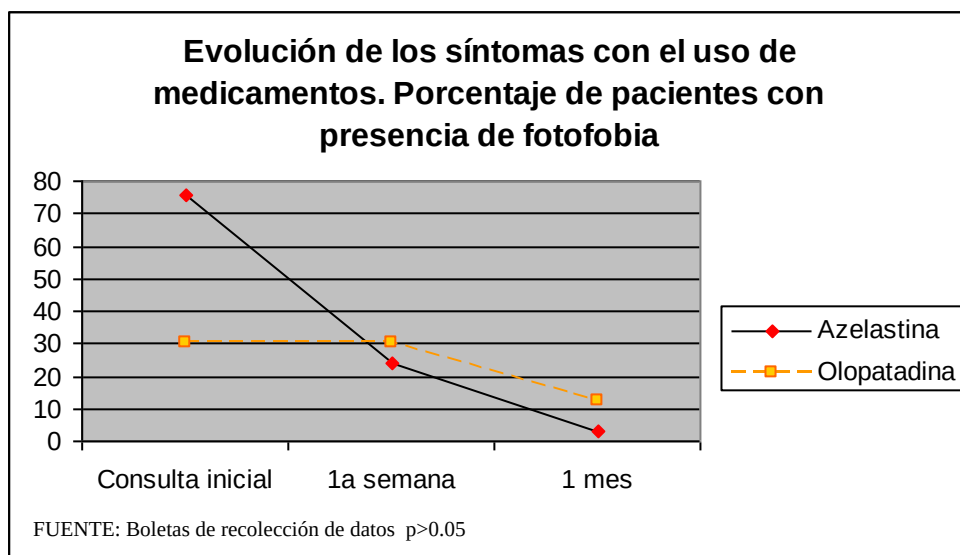
Gráfica No. 5. Evolución de los síntomas con el uso de medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de prurito.



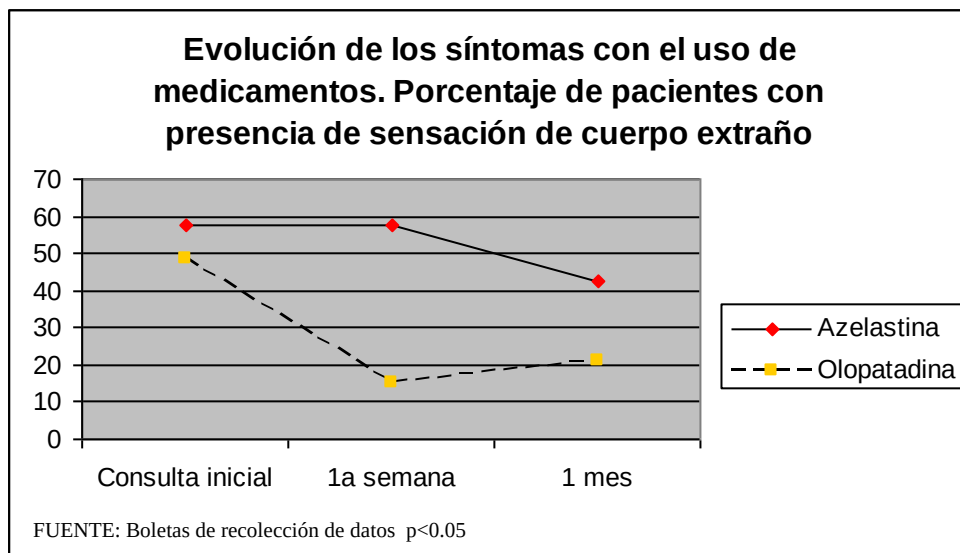
Gráfica No. 6. Evolución de los síntomas con el uso de medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de ardor ocular.



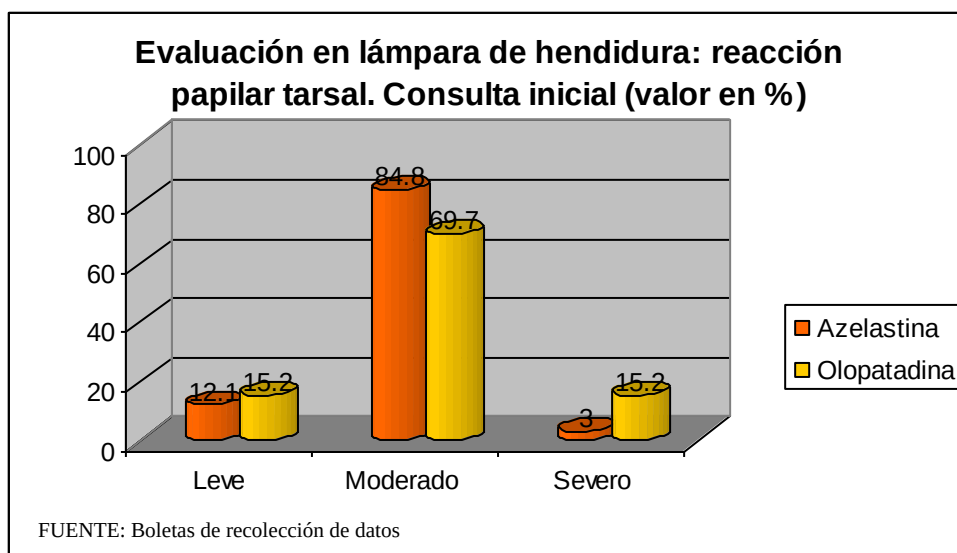
Gráfica No. 7. Evolución de los síntomas con el uso de los medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de fotofobia.



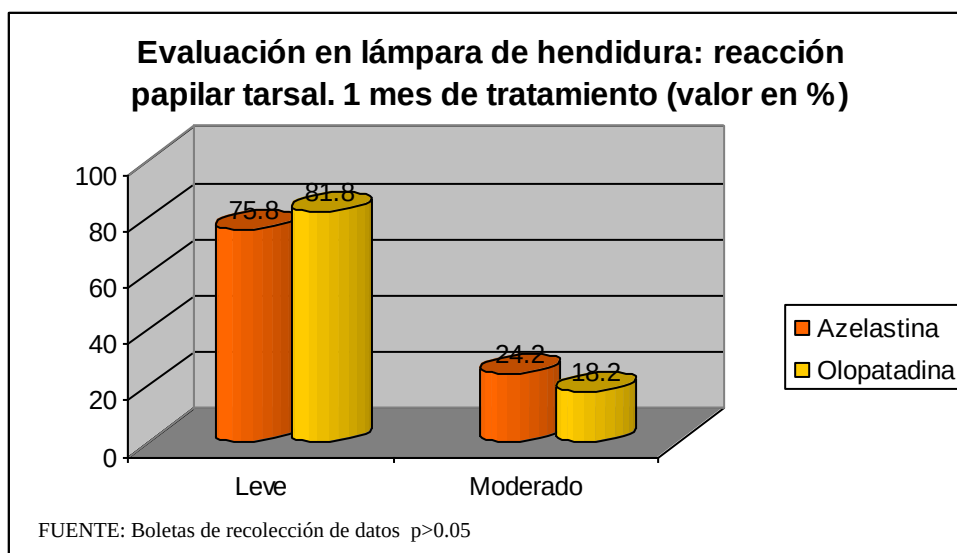
Gráfica No. 8. Evaluación de los síntomas con el uso de los Medicamentos. Porcentaje de pacientes con presencia de sensación de cuerpo extraño.



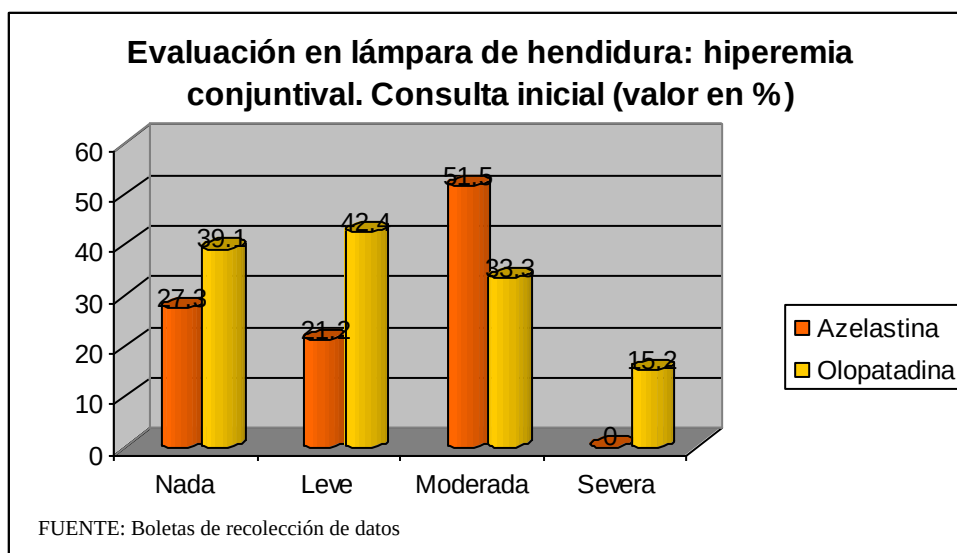
Gráfica No. 9. Evaluación en lámpara de hendidura: reacción papilar tarsal. Consulta inicial



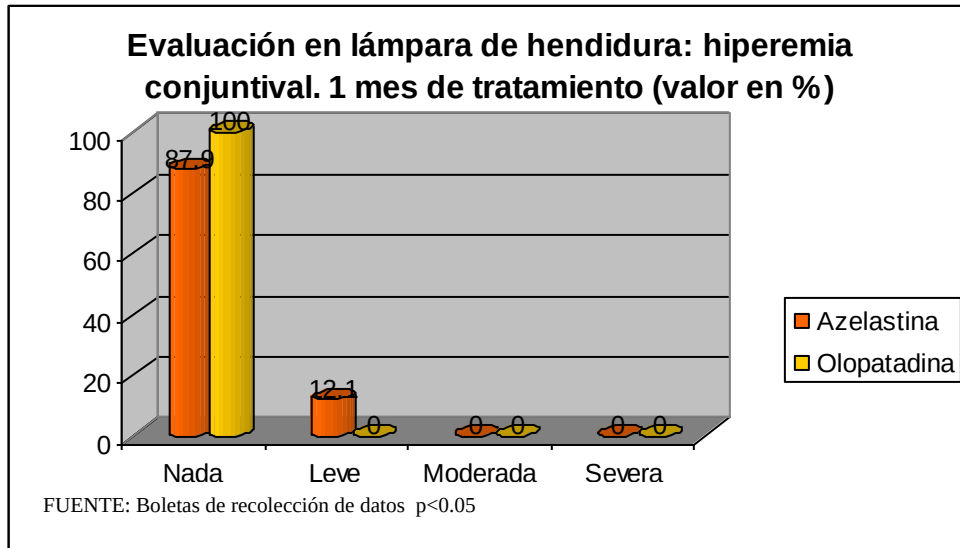
Gráfica No. 10. Evaluación en lámpara de hendidura: reacción papilar tarsal. 1 mes de tratamiento.



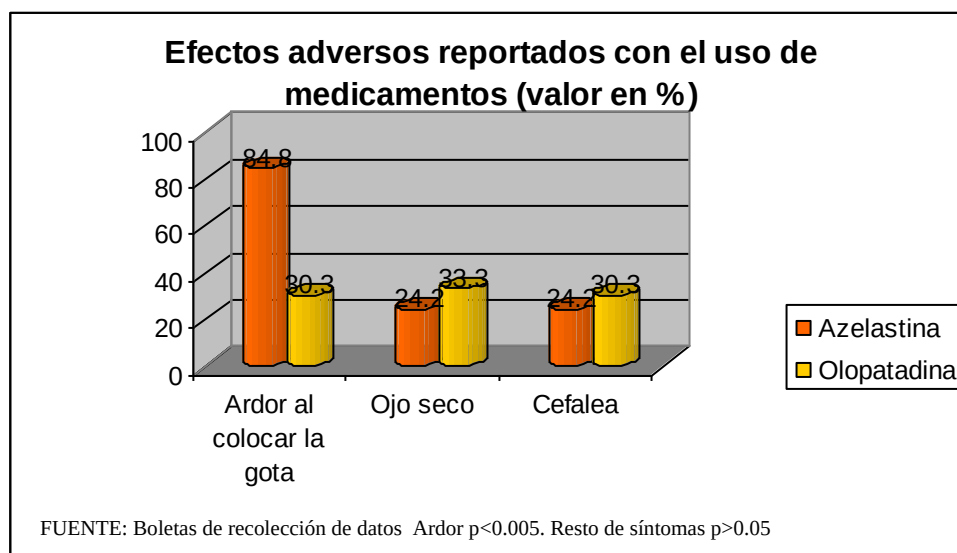
Gráfica No. 11. Evaluación en lámpara de hendidura:
hiperemia conjuntival. Consulta inicial



Gráfica No. 12. Evaluación en la lámpara de hendidura:
hiperemia conjuntival. 1 mes de tratamiento



Gráfica No. 13. Efectos adversos reportados con el uso de medicamentos.



VI. 3. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba estadística de ji cuadrada para evaluar variables nominales.

En las gráficas 5 a 8 se representan la evolución de los síntomas con el uso de los medicamentos. En la gráfica número 5 se observa que el 100% de los pacientes presentaron prurito en la consulta inicial, luego de una semana de tratamiento, un 42.4% de los usuarios de azelastina ya no lo presentaban, comparado con un 60.6% de los usuarios de olopatadina que no lo presentaban ($p=0.13$; $OR=0.47$, 95% IC: 0.17-1.27, no estadísticamente significativo). Al completar las cuatro semanas de tratamiento, un 66.7% de los usuarios de azelastina ya no tenían prurito, contra un 78.8% de los usuarios de olopatadina ($p=0.260$; $OR=0.53$, 95% IC: 0.17-1.62, no estadísticamente significativo).

En la gráfica número 6 se observa que en la consulta inicial, el 86.4% de todos los pacientes presentaron ardor ocular; luego de una semana de tratamiento, un 63.6% de los usuarios de azelastina ya no lo presentaban, y de los usuarios de olopatadina, solo un 54.5% no lo presentaban ($p=0.45$; $OR=1.45$, 95% IC: 0.54-3.9, no estadísticamente significativo). Luego de un mes de tratamiento, un 87.9% de los usuarios de azelastina ya no presentaban ardor y de los usuarios de olopatadina, un 81.8% no lo presentaban ($p=0.49$; $OR=1.61$, 95% IC: 0.40-6.3, no es estadísticamente significativo).

La gráfica número 7 evalúa el síntoma fotofobia. El 53% de todos los sujetos de estudio lo presentó en la consulta inicial; a la primera semana de uso de azelastina, el 24.2% aun lo referían, comparado con los usuarios de olopatadina, de los cuales el 30.3% aún lo presentaban ($p=0.58$; $OR=1.35$, 95% IC: 0.45-4.03, no estadísticamente significativo). Al mes de utilizar el tratamiento, solo el 3% de los usuarios de azelastina presentaban el síntoma, y el 12.1% de los usuarios de olopatadina también lo referían ($p=0.16$; $OR=4.41$, 95% IC: 0.46-41.8, no estadísticamente significativo).

La gráfica número 8 demuestra que el 53% de todos los sujetos de estudio presentaron sensación de cuerpo extraño en la consulta inicial. A la semana de utilizar el tratamiento, del grupo que utilizó azelastina, el 42.4% ya no lo presentaba, contra el 84.8% de los usuarios de olopatadina ($p=0.0003$; $OR=0.13$, 95% IC: 0.04-0.42, estadísticamente significativo). Luego de 4 semanas de tratamiento, el 57.6% de los usuarios de azelastina no referían dicho síntoma, comparado con el 78.8% de los usuarios de olopatadina ($p=0.06$; $OR=0.36$, 95% IC: 0.12-1.07, no estadísticamente significativo).

En cuanto a los hallazgos en la lámpara de hendidura, las gráficas número 9 y 10, revelan que al evaluar la reacción papilar tarsal, en la consulta inicial la mayoría presentó reacción papilar moderada (77.3%), seguido por reacción papilar leve (13.6%) y por último reacción severa (9.1%). Luego de una semana de tratamiento, del grupo que utilizó azelastina, el 51.5% presentaban reacción papilar moderada, y el 48.5% reacción papilar leve. Del grupo usuario de olopatadina, el 81.8% presentaron reacción papilar

moderada y el 18.2% reacción leve ($p=0.009$; $OR=4.23$, 95% IC: 1.38-12.9, estadísticamente significativo). Al mes de uso del tratamiento, del grupo que utilizó azelastina, el 24.2% presentaba reacción papilar moderada y el 75.8% reacción leve, comparado contra el grupo usuario de olopatadina, de los cuales el 18.2% presentó reacción papilar moderada y el 81.8% reacción leve ($p=0.54$; $OR=0.69$, 95% IC: 0.21-2.28 no estadísticamente significativo).

Evaluando el signo hiperemia conjuntival, las gráficas número 11 y 12 demuestran que en la consulta inicial, el 42.4% de todos los sujetos de estudio presentó moderada hiperemia, seguido por hiperemia leve (31.8%), luego por ausencia de hiperemia (18.2%) y por último el 7.6% presentó hiperemia severa. Luego de la primera de semana de tratamiento, del grupo asignado a la azelastina, el 30.3% no presentaban hiperemia conjuntival, comparado con el grupo usuario de olopatadina, de los cuales el 75.8% no presentaban hiperemia. Luego de un mes de tratamiento, el 87.9% de los usuarios de azelastina no presentaban hiperemia conjuntival, comparado con el 100% de los usuarios de olopatadina que no presentaron hiperemia alguna ($p=0.03$; $OR=\text{indeterminado}$, 95% IC: 0.93-límite superior indeterminado, estadísticamente significativo).

En cuanto a los efectos adversos del uso de los medicamentos, la gráfica número 13 demuestra que al finalizar el tratamiento, del grupo de usuarios de azelastina, el 84.8 % reportó ardor al aplicar la gota, un 24.2% reportó sensación de sequedad ocular y cefalea luego del uso de la misma. De los usuarios de olopatadina, un 30.3% reportó ardor al aplicar la gota, un 33.3%

sensación de resequedad ocular y un 30.3 % cefalea. El efecto adverso de ardor ocular si es estadísticamente significativo, con una $p=0.000008$ (OR=0.07, 95% IC: 0.01-0.30). La sensación de ojo seco no es estadísticamente significativo con una $p=0.4$ (OR=1.56, 95% IC: 0.53-4.5), al igual que la cefalea después de aplicar la gota ($p=0.5$; OR=1.35, 95% IC: 0.45-4.03).

VII. DISCUSION

La enfermedad alérgica del ojo es un problema muy común, un estudio del Colegio Americano de Alergias, Asma e Inmunología reportó que el 35% de las familias entrevistadas experimentaban algún problema de tipo alérgico, de éstas, el 50% presentaron síntomas oculares (4). La importancia de la conjuntivitis alérgica y su tratamiento es mayor por la frecuencia de las recidivas si no es bien tratada o controlada, mas que por la severidad del cuadro en sí (5). Numerosos reportes indican que la incidencia y prevalencia de las conjuntivitis alérgicas han aumentado dramáticamente a nivel mundial en las últimas 4 décadas, y continua aumentando, algunos refieren que la conjuntivitis alérgica afecta a mas del 20% de la población en general, variando en rangos desde 5 a 20%, dependiendo de la población estudiada (5). En esta investigación se observó que tiene un predominio por el sexo femenino (63% de los casos), aunque en la literatura no se haya reportado ninguna asociación entre sexo y aparición de la condición (4). Estos resultados demuestran que esta enfermedad es mas prevalente en la población de 31 a 40 años (30%), siguiéndole en frecuencia el grupo etáreo de 21 a 30 años (26%). Las tasas de incidencia reportadas en la literatura de la conjuntivitis alérgica son muy variadas. Esto es debido a variaciones geográficas, climáticas, falta de criterios diagnósticos inequívocos, y dificultad sobre el diagnóstico, particularmente si no está asociada con otras manifestaciones de atopia como rinitis, asma, o eczema. Por el momento, no se ha podido establecer una incidencia exacta de esta patología, por lo que las incidencias publicadas no dan una indicación verdadera de la prevalencia de la enfermedad (20).

La meta principal del tratamiento de las conjuntivitis alérgicas es el alivio del cuadro florido de signos y síntomas. Estos incluyen prurito, ojo rojo, quemosis, edema palpebral y lagrimeo. Otra meta secundaria importante es que la terapia en sí debe ser confortable para el paciente, de tal manera que el paciente tenga total satisfacción con dicho tratamiento (28).

El principal síntoma encontrado en el 100% de los pacientes con conjuntivitis alérgica en su consulta inicial fue el prurito ocular, seguido por ardor ocular (86%), y luego sensación de cuerpo extraño y fotofobia (ambos 53%). Esto concuerda con lo reportado en la literatura, en donde se observa que estos síntomas son el principal motivo de consulta de pacientes con enfermedad alérgica del ojo (3, 13). Al examen oftalmológico se encontró que el 100% de los pacientes presentaban como hallazgo común en la lámpara de hendidura la reacción papilar tarsal, en diferentes grados de severidad, además de hiperemia conjuntival, la cual la presentaron un 82% de los pacientes. Las papilas tarsales de diferentes tamaños o grados de severidad son un hallazgo común y patognomónico en todos los tipos de conjuntivitis alérgicas, y de su tamaño o cantidad dependerá la severidad de los síntomas antes mencionados (20). En contraste, la hiperemia conjuntival no se considera un determinante para diagnosticar la enfermedad (3, 13), aunque en ésta investigación si fue un hallazgo importante.

Comparando la eficacia de los dos antialérgicos en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica se obtuvieron los siguientes resultados: en la mejoría del prurito, a la semana de uso de olopatadina (OL) desapareció el síntoma en un 61% de los

pacientes, y del grupo de azelastina (AZL) un 42% ($p=0.13$, $OR=0.47$, 95% IC: 0.17-1.27). A las cuatro semanas de iniciado el tratamiento un 79% del grupo OL y un 67% del grupo AZL ya no presentaron prurito ($p=0.260$; $OR=0.53$, 95% IC: 0.17-1.62). Con esto se demuestra que en la población estudiada, los dos medicamentos son igualmente efectivos para controlar este síntoma (se apoya la hipótesis nula). Un estudio comparativo realizado en Atlanta, Georgia en el 2002 demostró que la OL fue mas efectiva que la AZL en un 31% en el manejo del prurito observado en un modelo de prueba de alergenios conjuntivales (25). En cambio, en Boston, Massachusetts, se realizó un estudio experimental en mastocitos, en donde observaron que la AZL es un inhibidor de mastocitos mas potente que la OL en un 70% (16), dado que el prurito está directamente relacionado con la actividad de los mastocitos, al haber inhibición de éstos, el prurito disminuye.

En cuanto al ardor ocular, durante la primera semana de tratamiento, con ambos medicamentos hubo mejoría del síntoma, 64% del grupo OL y 55% del grupo AZL ($p=0.45$; $OR=1.45$, 95% IC: 0.54-3.9). Luego de un mes de tratamiento, del grupo de OL un 88% ya no presentaban ardor, al igual que un 82% del grupo AZL ($p=0.49$; $OR=1.61$, 95% IC: 0.40-6.3). En cuanto al alivio de la fotofobia, luego de un mes de tratamiento, del grupo OL, un 12% aun presentó dicho síntoma, contra un 3% del grupo AZL, al realizar un análisis estadístico se vio que dicha diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.16$; $OR=4.41$, 95% IC: 0.46-41.8). Ambos medicamentos fueron igual de efectivos para tratar tanto el ardor ocular como la fotofobia, pero ninguno presentó alguna ventaja estadística sobre el otro. En cuanto a la mejoría de

la sensación de cuerpo extraño, la OL si fue mas efectiva para aliviar éste síntoma que la AZL durante la primera semana de tratamiento ($p=0.0003$; $OR=0.13$, 95% IC: 0.04-0.42), pero luego de completadas las 4 semanas de tratamiento, ambos medicamentos fueron igual de efectivos en controlarlo.

En referencia a los signos encontrados en el examen oftalmológico en la lámpara de hendidura, ambos medicamentos fueron igual de eficaces para disminuir la severidad de la reacción papilar tarsal, pero ninguno fue capaz de eliminarla por completo ($p=0.54$; $OR=0.69$, 95% IC: 0.21-2.28). Por el contrario, donde si se encontró diferencia significativa entre ambos medicamentos, fue en la mejoría del signo hiperemia conjuntival, en donde al mes de completado el tratamiento, del grupo OP, el 100% ya no la presentaban, comparado con el grupo AZL de los cuales el 88% no la tenían ($p=0.03$; OR indeterminado).

Con respecto a los efectos adversos relacionados al uso de las gotas, se demostró estadísticamente que la AZL provoca más ardor que la OP al momento de aplicarse la gota ($p= <0.05$; $OR=0.07$, 95% IC: 0.01-0.30). Al rededor de un tercio de los sujetos de cada grupo refirió sensación de resequedad ocular al colocarse las gotas y cefalea, no habiendo diferencia significativa entre ambos medicamentos ($p=0.4$). En la literatura se ha encontrado que los efectos adversos asociados al uso de estos medicamentos son muy pocos, y todos son de gravedad mínima y no se requiere suspensión del tratamiento por el aparecimiento de éstos (2, 7, 14, 15, 16, 19).

La limitación de este estudio fue que el seguimiento de los pacientes durante un mes es insuficiente para valorar el efecto de curación del problema alérgico del ojo. El tiempo de seguimiento dado a los sujetos de estudio, fue suficiente para cumplir los objetivos de esta investigación, que solamente se deseaba valorar cual medicamento era más efectivo para disminuir los síntomas causados por la conjuntivitis alérgica. Se sugiere hacer estudios con una muestra mas grande y con mayor tiempo de seguimiento para determinar cual medicamento es más efectivo para curar este problema, y establecer cuanto es el tiempo necesario de tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

1. Tanto la olopatadina como la azelastina oftálmicas son igual de eficaces para tratar los síntomas de prurito, ardor y fotofobia de las conjuntivitis alérgicas, y éstos efectos son patentes desde la primera semana de tratamiento con ambos medicamentos.
2. La olopatadina oftálmica es más efectiva que la azelastina para tratar la sensación de cuerpo extraño de los pacientes con conjuntivitis alérgica y para quitar la hiperemia conjuntival asociada.
3. Dentro de los efectos adversos, la olopatadina oftálmica demostró arder menos al colocar la gota que la azelastina. Los demás efectos adversos (sensación de sequedad ocular y cefalea) fueron igual de infrecuentes con ambos medicamentos.
4. Hablando de la relación costo-beneficio, dado que la Azelastina tiene un costo más bajo que la Olopatadina, y ambos son igual de efectivos en el tratamiento de los principales síntomas de la conjuntivitis alérgica, se podría decir que la Azelastina es más eficaz que la Olopatadina en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

IX. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios similares con una muestra más grande y con mayor tiempo de seguimiento para poder determinar el tiempo mínimo necesario para curación de la enfermedad, y de esta manera valorar cual de los dos tratamientos es más económico para el paciente (costo-tiempo).
- Realizar estudios con mayor tiempo de seguimiento que permitan determinar el tiempo promedio (semanas o meses) de recaídas de las conjuntivitis alérgicas, y determinar si en nuestros países estas recaídas tienen alguna relación con las variaciones climáticas.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Abelson MB et al.

“A randomized, double-blind, parallel-group comparison of olopatadine 0.1% ophthalmic solution versus placebo for controlling the signs and symptoms of seasonal allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis”

Clinical Therapeutics

Año 2003

Número 25, volumen 3

Páginas 931- 947

2. 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 Oftalmologica Scandinavica

Año 2000

Número 78, volumen 230

Páginas 52-55.

3. Allansmith M. R.; Ross R. N.

“Ocular allergy”

Clinical Allergy

Año 1988

Número 18

Páginas 1–13.

4. Azar, D.; Foster, C.; Dohlman, C.
Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific foundations and clinical practice
"Atopic Conjunctivitis"
4a Edición
Editorial Lippincot Williams and Wilkins
Año 2005
Páginas 463-473
5. Bielory, L. MD.
"Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy"
Journal of Allergy and Clinical Immunology
Año 2000
Número 106
Páginas 1019-1032.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos® de España
BOT - Base de Datos del Medicamento
Año 2003 diciembre.
7. Comité de Especialidades Farmacéuticas
"Opatanol. (DCI): olopatadina"
Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR)
Año 2002.
8. Comisión de la transparencia
"Aviso de la comisión – Opatanol"
Sept 2002
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm> (Consultado en Junio/2006)

9. Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud.
“La olopatadina no aporta nada nuevo”
Centro Andaluz de Documentación e Información de
Medicamentos (CADIME)
Abril 2004.
10. Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt
Estadística de la Consulta Externa de la durante el año 2005.
11. Foster CS; Calonge MD
“Atopic keratoconjunctivitis”
Ophthalmology
Año 1990
Número 97
Páginas 992–1000.
12. Friedlaender MH, et al.
“Diagnosis of allergic conjunctivitis”
Archives of Ophthalmology
Año 1984
Número 102
Páginas 1198–1199
13. Friedlaender MH.
“Conjunctivitis of allergic origin; clinical presentation and
differential diagnosis” Survey of Ophthalmology
Año 1993
Número 38
Páginas 105–114.

14. Ganz M et al.
“Ketotifen fumarate and olopatadine hydrochloride in the treatment of allergic conjunctivitis: a real-world comparison of efficacy and ocular comfort”
Advances in Therapy
Año 2003
Número 20, volumen 2
Páginas 79-91.
15. Katelaris CH et al.
“A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis”
Clinical Therapeutics
Año 2002
Número 24, Volumen 10
Páginas 1561-1575.
16. Kempuraj, D., et al.
“Azelastine is more potent than olopatadine in inhibiting interleukin-6 and tryptase release from human umbilical cord blood-derived cultured mast cells”
Annals of Allergy Asthma and Immunology.
Año 2002
Número 88, volumen 5
Páginas 501-506.

17. Lanier BQ et al.
“Olopatadine ophthalmic solution adjunctive to loratadine compared with loratadine alone in patients with active seasonal allergic conjunctivitis symptoms”
Annals of Allergy Asthma and Immunology
Año 2001
Número 86, volumen 6
Páginas 641-8.
18. Le Pen C et al.
“A method to derive an aggregated score for assessing treatment efficacy in seasonal allergic conjunctivitis”
Clinical Drug Investigation
Año 2002
Número 22 Volumen 11
Páginas 783-789.
19. Leonardi, A., et al.
“Variability of drop comfort and its importance as a criterion in the selection of topical therapy for ocular allergy”
American Academy of Asthma, Allergy and Immunology
Año 2001
Volumen 3
Páginas 15-21.
20. McGill, J.I., et al.
“Allergic eye disease mechanisms”
British Journal of Ophthalmology
Año 1998
Número 82
Páginas 1203-1214

21. "Olopatadina"
Dialogo Farm
Año 2003
Número 6, volumen 3
Páginas 181-182.
22. Klasko RK,
"Olopatadine (Drug Evaluations)"
Drugdex® System. Micromedex
Año 2004
Volumen 120
23. "Olopatadine"
Rev Prescr
Año 2004
Número 24, volumen 248
Páginas 175-176
24. "Conjunctivitis allergic"
Prodigy Guidance
Año 2002
<http://www.prodigy.nhs.uk/> (consultado en junio/2006)
25. Spangler, DL., Bensch G., Berdy GJ.
"Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine hydrochloride 0.05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model"
Clinical Therapeutics
Año 2001
Número 23, volumen 8
Páginas 1272-1280.

26. "Treatment of allergic conjunctivitis"
Rev Prescr
Año 2000
Número 20, volumen 212
Página 815.
27. Tuft SJ, et al.
"Clinical features of atopic keratoconjunctivitis"
Ophthalmology
Año 1991
Número 98
Páginas 150–158.
28. Weyne, J. MD.
"The Importance of Comfort to the Successful Treatment of Ocular Allergy"
Año 2005
www.eyetowncenter.com/eyetc/1.97/0.21/0.46/0.382/0.1/0.0/110.0/articles.htm (consultado julio/2006)
29. www.fda.gov/cder/foi/label/2000/21127lbl.pdf
(consultado junio/2006)
30. Yaylali V et al.
"Comparative study of 0,1% olopatadine hydrochloride and 0,5% ketorolac tromethamine in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis"
Acta Oftalmológica Scandinavia
Año 2003
Número 81, volumen 4
Páginas 378-382.

31. Ono S J PhD et al.
“Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment”
Journal of allergy and Immunology
Año 2005
Número 1, volumen 115
Páginas 118-122.
32. Wong N OD, MS
“Vernal vs. atopic keratoconjunctivitis”
Clinical Eye and Vision Care
Año 1999
Número 11
Páginas 13-16
33. Suziki S MD et al
“Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis”
Córnea
Año 2006
Número 3, volumen 25
Páginas 277-280

XI. ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO***I. Introducción.***

El objetivo del presente consentimiento es informar a su persona acerca del estudio “Comparación de la eficacia de la Olopatadina oftálmica con Azelastina oftálmica (ambos son medicamentos contra las alergias de los ojos) en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008”

II. Antecedentes.

La enfermedad alérgica del ojo es un problema muy común en nuestra población, y es uno de los principales motivos de consulta en esta clínica. Existen diferentes formas de tratarla, tales como el tratamiento con gotas antialérgicas, que impiden que se desarrollen todos los síntomas de la alergia ocular, como picazón, ardor de ojos, sensación de “basuritas”, ojo rojo, etc. En la actualidad existen en el mercado múltiples medicamentos con diferentes nombres comerciales que se utilizan con este fin.

III. Propósito del estudio.

El propósito de este estudio es comparar dos medicamentos contra la alergia de los ojos. Se intenta comparar cual es más efectivo para calmar los síntomas de la alergia ocular en cuanto a tiempo de inicio del efecto del medicamento y a los efectos adversos que se presentan con su uso.

IV. Diseño del estudio.

Se realizará un ensayo clínico controlado, en el cual se dividirán a los participantes del estudio en dos grupos: un grupo recibirá un medicamento antialérgico (Olopatadina oftálmica) y otro grupo recibirá otro medicamento antialérgico (Azelastina oftálmica). El total de participantes en este estudio es de 66 pacientes, 33 de cada grupo. La asignación a cada uno de los grupos se realizará en una forma de sorteo de la siguiente manera: una vez se haya determinado que un paciente cumple con los criterios para entrar en el estudio, el paciente sacará un papel de un recipiente, en el cual estará escrito a que grupo de tratamiento entrará en el estudio, el médico examinador anotará esta información en la ficha del paciente y le entregará al paciente el medicamento que le corresponde y le explicará la forma de usarlo.

Su participación en el estudio será de 30 días. Se le citará a los días 7 y 30 después de iniciado el tratamiento para evaluar los efectos del uso de los medicamentos, y éstos serán anotados en su ficha clínica (expediente).

V. Lo que se le pedirá que haga en su participación.

Una vez se le entregue el tratamiento, usted deberá venir a dos citas controles con su médico:

1. La primera al séptimo (7) día de iniciado el tratamiento
2. La segunda y última al día treinta (30) de iniciado el tratamiento

Cada una de las visitas durará aproximadamente 20 minutos, y en ellas se le realizará el examen oftalmológico con la lámpara de hendidura (aparato que sirve para ver los ojos a gran aumento) en busca de la presencia o ausencia de los síntomas de la conjuntivitis alérgica. Además se le harán una serie de preguntas acerca del uso del medicamento y de los efectos que puedan presentarse.

“Comparación de la Eficacia de la Olopatadina oftálmica con Azelastina oftálmica en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008”

VI. *Pacientes que pueden participar en el estudio (criterios de inclusión).*

Pacientes masculinos o femeninos, de 10 a 60 años de edad con diagnóstico de conjuntivitis alérgica que consultan a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el año 2007.

VII. *Pacientes que no pueden participar en el estudio (criterios de exclusión).*

- Pacientes con tratamiento antialérgico previo
- Pacientes con proceso infeccioso ocular sobreagregado
- Pacientes con ojo seco severo
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad sistémica de carácter inmunológico (relacionado con las defensas del cuerpo) y/o enfermedades de la colágena (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjörgen)
- Pacientes que por alguna otra enfermedad de los ojos necesitan utilizar preparados locales de cualquier tipo (ej. pacientes con glaucoma)

VIII. *Responsabilidades de los pacientes.*

Al aceptar entrar al estudio, el paciente se compromete a utilizar el medicamento de la manera exacta (dosis y frecuencia) en que el médico le indique, así como también se responsabiliza a asistir a las dos citas de control en los días 7 y 30 de iniciado el tratamiento. Es muy importante para el investigador saber si el paciente utilizó el medicamento correctamente, si no lo hizo deberá informarle a su médico.

Las razones por las cuales el paciente puede ser sacado del estudio son:

1. Cuando un paciente no utilice el medicamento como se le indicó
2. Cuando un paciente presente marcada intolerancia (rechazo) al tratamiento
3. Cuando un paciente de propia voz, decida retirarse del estudio

IX. *Riesgos, molestias o efectos adversos.*

Con el uso de los medicamentos antialérgicos, el paciente puede presentar ardor de ojos al momento de aplicarse la gota, sensación de sequedad en los ojos y dolor de cabeza. Estos son los únicos efectos adversos reportados con el uso de estos medicamentos. Ninguno de los medicamentos pondrá en riesgo la vida del paciente ni empeorará el cuadro de conjuntivitis alérgica.

X. *En caso de presentarse efectos adversos.*

Dado que los efectos adversos son parte de las variables a estudiar, se evaluará la severidad de los mismos, y de que manera éstos interfieren en el cumplimiento del tratamiento. Si son demasiado severos, se sacará al paciente del estudio e iniciará tratamiento con otro medicamento antialérgico que no es ninguno de los dos que se está estudiando (Zaditen®, 1 gota dos veces al día).

XI. *Beneficios supuestos.*

El principal beneficio será el alivio de los síntomas de la conjuntivitis alérgica con cualquiera de los dos tratamientos. Si no lo obtuviera, se le cambiará el tratamiento para lograr el control de la alergia.

XII. *Participación voluntaria.*

La participación del paciente en este estudio es absolutamente voluntaria, si el paciente no desea entrar en el estudio, está en todo su derecho a negarse a participar, o a salirse del estudio en el momento que se le antoje.

“Comparación de la Eficacia de la Olopatadina oftálmica con Azelastina oftálmica en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008”

En caso de que el paciente renuncie al estudio, podrá continuar con el tratamiento que desde un principio se le estableció, o en su defecto con la terapia de rescate antes mencionada (Zaditen® 1 gota dos veces al día).

El participante tiene todo el derecho de preguntar cualquier interrogante que tenga acerca del estudio y del tratamiento que se le asignó, de tal manera que esté seguro que dicho tratamiento no pondrá en riesgo o deteriorará su salud.

XIII. Compensación por participación.

El paciente no recibirá pago de ningún tipo a cambio de su participación en este estudio. Solamente recibirá el medicamento que se le asigne para el tratamiento.

XIV. Publicación y confidencialidad.

Los datos recolectados en este estudio son de exclusivo interés para el investigador. Los datos que se publiquen serán resultados generales y en ningún momento se revelará la identidad de los participantes. Las fichas de cada uno de los participantes estarán en poder del investigador, y solo podrán ser revisadas por él mismo, o por el Comité de Ética de la investigación (si así lo ameritara), ninguna otra persona ajena a la investigación tendrá acceso a dichas fichas.

XV. A quien llamar en caso de complicaciones o preguntas.

En caso de que el paciente presentase cualquier complicación o tuviese alguna duda relacionada con el estudio, deberá llamar al investigador (Dra. María José López, celular 5221-4498), para que éste le pueda resolver su problema y esté enterado de los mismos.

XVI. Consentimiento del participante.

Yo _____ de ____ años de edad, por medio de mi firma hago constar que he leído completamente el presente consentimiento informado, he recibido respuesta a todas mis preguntas y dudas, y que deseo participar voluntariamente en este estudio. En el momento que me parezca oportuno, puedo negarme a participar o puedo retirarme del estudio. Firmo voluntariamente, y recibo una copia de este consentimiento debidamente firmada.

Nombre: _____	Firma: _____
Identificación: _____	Fecha: _____

(En caso de un analfabeta)

Nombre de testigo: _____	Firma: _____
Identificación: _____	Fecha: _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento _____	Fecha: _____
	Firma: _____

“Comparación de la Eficacia de la Olopatadina oftálmica con Azelastina oftálmica en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008”

ANEXO 2.
BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS. CONSULTA INICIAL

FECHA: _____ CLINICA: _____
 INICIALES: _____ REGISTRO: _____
 EDAD: _____ SEXO: _____

Síntomas	Si	No
Prurito ocular		
Ardor ocular		
Fotofobia		
Sensación de cuerpo extraño		

Hallazgos en lámpara de hendidura	Nada	Leve	Moderado	Severo
Reacción papilar tarsal NADA = ausencia de papilas LEVE = <0.2 mm cada papila MOD = entre 0.2 y 1 mm cada papila SEVERO = > 1 mm cada papila				
Hiperemia conjuntival NADA = ninguna hora afectada LEVE = 3 o menos horas afectadas MOD = 3 a 9 horas afectadas SEVERO = 9 a 12 horas afectadas				

Tratamiento indicado (**NO LLENAR ESTO**): Olopatadina BID _____ Azelastina BID _____

CONSULTA DE SEGUIMIENTO

FECHA: _____

CLINICA: _____

INICIALES: _____

REGISTRO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

Tratamiento utilizado (**NO LLENAR**): Olopatadina BID _____ Azelastina BID _____

Días de iniciado el tratamiento: 7 _____ 30 _____

Síntomas	Si	No
Prurito ocular		
Ardor ocular		
Fotofobia		
Sensación de cuerpo extraño		
Ardor ocular al momento de aplicarse el colirio		
Ojo seco		
Cefalea		

Hallazgos en lámpara de hendidura	Nada	Leve	Moderado	Severo
Reacción papilar tarsal NADA = ausencia de papilas LEVE = <0.2 mm cada papila MOD = entre 0.2 y 1 mm cada papila SEVERO = > 1 mm cada papila				
Hiperemia conjuntival NADA = ninguna hora afectada LEVE = 3 o menos horas afectadas MOD = 3 a 9 horas afectadas SEVERO = 9 a 12 horas afectadas				

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “Comparación de la Eficacia de la Olopatadina versus Azelastina en el Tratamiento de Conjuntivitis Alérgica en Pacientes de la Consulta Externa de la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt durante el período 2006-2008” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción total o parcial.