

11234



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA
"FUNDACION CONDE DE VALENCIANA"

29

28380

ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO Y ALEATORIZADO DE LA SEGURIDAD, LA TOLERANCIA OCULAR Y LA EFECTIVIDAD DE LA SOLUCION DE CLORHIDRATO DE AZELASTINA AL 0.1% CONTRA SUSPENSION DE LODOXAMIDA TROMETAMINA AL 0.1% EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONJUNTIVITIS ALERGICAS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA:

DRA. MARISOL GARZON

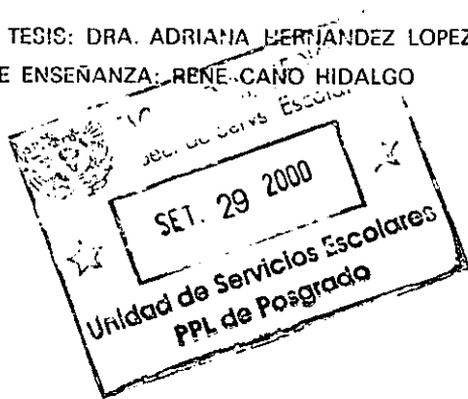
PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO - CIRUJANO OFTALMOLOGO

ASESOR DE TESIS: DRA. ADRIANA BERTANDEZ LOPEZ

JEFE DE ENSEÑANZA: RENE CANO HIDALGO

MEXICO, D. F.



2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



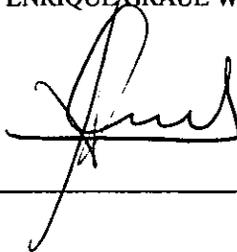
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

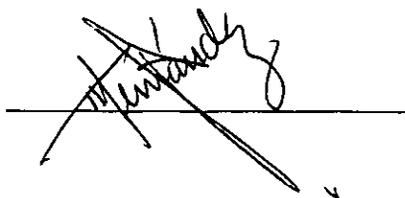
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. ENRIQUE GRAUE WIECHERS



JEFE DE ENSEÑANZA
DR. RENE CANO HIDALGO



ASESOR DE TESIS
DRA. ADRIANA HERNANDEZ LOPEZ



TITULO

**ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO Y ALEATORIZADO DE LA
SEGURIDAD, LA TOLERANCIA OCULAR Y LA EFECTIVIDAD DE LA
SOLUCION DE CLORHIDRATO DE AZELASTINA AL 0.1% CONTRA
SUSPENSION DE LODOXAMIDA TROMETAMINA AL 0.1% EN EL
TRATAMIENTO DE LAS CONJUNTIVITIS ALERGICAS**

AGRADECIMIENTOS

A RAQUEL GARZON (MI MADRE)

A MIS MAESTROS

A LA DRA ADRIANA HERNANDEZ LOPEZ

AL DR MARCO ANTONIO GUTIERREZ S. (MI NOVIO)

Por su incansable e incondicional apoyo.

INDICE

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO	11
ANALISIS DE DATOS	15
RESULTADOS	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCION

La alergia es un fenómeno en donde se sucede una reacción a un estímulo al cual se fue sensibilizado previamente. Es indicativa de la existencia de atopia, que en esencia implica la demostración de la reacción dérmica de Prausnitz-Kustner^(1,2). Aproximadamente 20% de la población presenta alguna manifestación de tipo alérgico, como rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica, asma, alergia a alimentos, urticaria y angioedema^(3,4).

En el caso de las conjuntivitis, se han elaborado diferentes clasificaciones, pero la mayoría incluye a la conjuntivitis alérgica estacional o fiebre del heno y a la perenne, a la queratoconjuntivitis atópica, a la conjuntivitis vernal, a la conjuntivitis papilar gigante y a la dermatconjuntivitis de contacto^(1,3,5,6). Todas estas tienen fisiopatología y características clínicas algo diferentes, pero en general se ve involucrada la sensibilización de inmunoglobulinas⁽⁷⁾, la activación de células como leucocitos⁽⁸⁾ y mastocitos⁽⁹⁾, la liberación de mediadores como la histamina⁽¹⁰⁾, las citocinas⁽¹¹⁾ y los eicosanoides^(12,13), y sus efectos en los tejidos como la vasodilatación⁽¹⁴⁾ o el edema⁽¹⁵⁾ que finalmente se traducen en los diferentes cuadros clínicos. Su tratamiento se ha encaminado precisamente a tratar de bloquear o mitigar estos eventos, como retirar los alergenos del medio ambiente y la utilización de medicamentos, como antihistamínicos, estabilizadores de membrana, esteroides y antiinflamatorios no esteroideos, dependiendo de la entidad clínica y de su evolución actual^(5,16).

La azelastina es una nueva droga con potente acción antihistamínica selectiva H₁ y capaz de inhibir la liberación de algunos otros mediadores del proceso alérgico⁽¹⁷⁾. Pertenece a la segunda generación de los antagonistas H₁, los cuales producen menos sedación que sus antecesores^(18,19).

Sobre su farmacodinamia, particularmente de su actividad antihistamínica, quedó demostrado que tiene gran afinidad por los receptores H₁ en el humano, siendo mayor que la de otros antialérgicos como el ketotifeno, el cromoglicato de sodio y la clorfeniramina⁽²⁰⁾. Asimismo, su capacidad para inhibir la liberación de histamina frente a diferentes estímulos fue hasta cinco mil veces más potente que el ketotifeno, el cromoglicato de sodio y el astemizol⁽²¹⁻²³⁾. Esta acción fue dosis dependiente en animales donde se estudiaron sus efectos en el broncoespasmo y la anafilaxia cutánea⁽²⁴⁻²⁶⁾ y en ensayos con humanos asmáticos⁽²⁷⁻²⁹⁾. En cuanto a su acción sobre otros mediadores, se encontró que tiene antagonismo concentración-dependiente con la liberación de leucotrienos, por inhibición de la lipooxigenasa, pero débil y de poca utilidad clínica⁽³⁰⁻³²⁾. El edema, la agregación plaquetaria y la broncoconstricción inducidos por el factor activador de plaquetas fueron significativamente inhibidos en modelos animales⁽³³⁾. Su antagonismo sobre la serotonina y la acetilcolina fue débil y falta determinar su significancia en la clínica^(25,26,34).

En lo referente a su farmacocinética, en humanos sanos la azelastina oral se absorbe en un 95%⁽³⁵⁾ y las concentraciones máximas en asmáticos se alcanzaron en 4 a 5 horas⁽³⁶⁾. En modelos animales la distribución fue principalmente en órganos periféricos y baja en el

cerebro^(35,37). En voluntarios sanos se encontró una vida media de hasta 35.5 horas y dependiente del número de dosis orales, sufriendo hidroxilación y desmetilación y excretándose por riñón y heces⁽³⁵⁾. Su efectividad por la vía nasal ha demostrado ser igual de efectiva que la administración oral en el tratamiento de rinitis alérgica⁽¹⁷⁾.

La administración sistémica de 4 mg de azelastina ha demostrado ser efectiva en el control de la sintomatología de pacientes con conjuntivitis alérgica, en quienes después de 4 semanas de tratamiento, mejoró el escozor en 73% de los sujetos bajo el tratamiento descrito, además de haber disminuido el nivel de histamina en lágrimas de 0.32 ng/ml en el período previo al tratamiento a solamente 0.06 ng/ml después de este. El nivel de leucotrieno B4 también disminuyó de 67.5 pg/ml a 38.3 pg/ml⁽³⁸⁾.

La aplicación de la azelastina por la vía tópica ocular para el control de desórdenes alérgicos se ha llevado a cabo en animales⁽³⁹⁾ y en humanos^(40, 41) y los hallazgos clínicos han establecido excelente eficiencia asociada a buena compatibilidad.

Un estudio preclínico concluyó que la azelastina excede la constante inhibitoria contra receptores H₁ de histamina en ojos normales y con conjuntivitis alérgica, y que a la concentración de 0.1% y aplicada cada 12 horas podría ser benéfica para el tratamiento de la alergia ocular en humanos⁽³⁹⁾.

La azelastina en solución oftálmica produjo un efecto clínico entre 10 a 20 minutos después de la aplicación tópica ocular de una sola gota en 20 sujetos expuestos 30 minutos antes a la prueba de reto conjuntival a alergenios específicos. En este mismo estudio clínico, 20 pacientes fueron sometidos a tratamiento con solución oftálmica de azelastina durante 7 días y posteriormente se realizó la prueba de reto conjuntival a alergenios específicos, encontrando en ellos mejoría tanto en los parámetros clínicos (hiperemia, escozor, lagrimeo y edema palpebral) como en los parámetros inflamatorios. Los parámetros clínicos fueron valorados en la fase temprana de reacción (al inicio, a los 5, 10, 20 y 30 minutos) y en la fase tardía de reacción (a las 6 horas) después de la prueba del reto conjuntival a alergenios específicos y en ambos hubo una reducción en la calificación de los síntomas. La citología midió el número de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos y se observó una reducción en la infiltración de células inflamatorias⁽⁴¹⁾.

Se concluye que la azelastina ejerce actividad antialérgica, induciendo una rápida mejoría de los eventos clínicos cuando se administra después de la exposición a alergenios y, reduce los síntomas y la infiltración celular cuando se administra antes del reto conjuntival a alergenios específicos, confirmando los resultados obtenidos en el ámbito nasal⁽⁴¹⁾.

La lodoxamida-trometamina es un medicamento que inhibe la liberación de mediadores de las células cebadas durante una reacción alérgica. Aunque su mecanismo de acción es similar al del cromoglicato de sodio, es 2500 veces más potente en cuanto a su habilidad para inhibir la liberación de mediadores⁽⁴²⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la seguridad, la tolerancia ocular y la eficacia de la solución de clorhidrato de azelastina al 0.1% para el tratamiento de conjuntivitis alérgicas, al compararse con la suspensión de lodoxamida trometamina al 0.1%?

HIPÓTESIS

La seguridad, la tolerancia ocular y la eficacia de la solución de clorhidrato de azelastina al 0.1% es mayor que la de la suspensión de lodoxamida trometamina al 0.1% en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas.

OBJETIVO

Evaluar la seguridad, la tolerancia ocular y la eficacia de la solución de clorhidrato de azelastina al 0.1% en comparación con la suspensión de lodoxamida trometamina al 0.1% en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar los síntomas y los signos oculares ó sistémicos que se presentan durante la aplicación tópica ocular de la solución oftálmica de clorhidrato de azelastina al 0.1% en comparación con la de la suspensión de lodoxamida trometamina al 0.1% en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas.

MATERIALES Y METODOS

Artículos de Prueba:

Medicamentos: solución oftálmica de clorhidrato de azelastina al 0.1%.
suspensión oftálmica de lodoxamida-trometamina al 0.1%.
solución oftálmica placebo (solución fisiológica NaCl 0.9%).

Diseño del estudio:

Ensayo Clínico Controlado (doble ciego aleatorizado).

Población de Estudio:

Pacientes que acudieron a la consulta externa del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, que cumplieron con los criterios de selección del estudio, que desearon participar voluntariamente y que firmaron la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica.
2. Sujetos del sexo masculino ó femenino.
3. Sujetos con una edad comprendida entre los 10 y los 75 años de edad, inclusive.
4. Ambos ojos pueden ser incluidos en el estudio, pero solamente un ojo necesita calificar para él.
5. Sujetos con error refractivo menor de 3 dioptrías, considerando equivalente esférico.

B. Criterios de No Inclusión

Los sujetos con cualquiera de las siguientes condiciones no son elegibles para su participación en este estudio:

1. Sujetos con solamente un ojo con visión.
2. Sujetos con error refractivo mayor de 3 dioptrías, considerando el equivalente esférico.
3. Sujetos con visión en el ojo tratado no corregible hasta 20/200 o mayor.
4. Sujetos con visión en el ojo contralateral no corregible hasta 20/40 o mayor.
5. Sujetos con otra enfermedad ocular agregada a la del diagnóstico de inclusión.
6. Sujetos con enfermedades sistémicas de cualquier tipo.
7. Sujetos bajo cualquier medicación, tópica ocular o por cualquier otra vía de administración.
8. Usuarios de lentes de contacto.
9. Antecedente de hipersensibilidad al clorhidrato de azelastina o a la lodoxamida-trometamina o a cualquier componente de las fórmulas.
10. Con antecedente de cirugía ocular de cualquier tipo y a cualquier edad.
11. Pacientes del sexo femenino en edad fértil y Prueba Inmunológica de Embarazo con resultado positivo.

C. Criterios de Eliminación.

1. No asistir a las citas de seguimiento.
2. Alteración en la posología indicada de los artículos de prueba.
3. No desear continuar en el estudio.

Observación: No se asignará un número de paciente y no se registrarán datos en el Formato de Reporte de Caso (FRC) hasta que el paciente haya cumplido TODOS los criterios de elegibilidad.

PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Se estudiaron 60 pacientes de la Consulta Externa de Oftalmología que cumplieron con los criterios de selección del estudio y se dividieron en 2 grupos equitativamente. La asignación aleatoria de los medicamentos propuestos se hizo en forma consecutiva y alterna. El control de los mismos fue llevado a cabo por un solo investigador, denominándolo como “ Investigador Asignador “ entregando el paciente a él, en cada visita, los frascos con el artículo de prueba. Posteriormente dos investigadores diferentes fueron quienes realizaron la valoración y recabaron toda la información clínica, independientemente uno de otro y manteniéndose ambos completamente ajenos al conocimiento de los frascos contenedores de los dos compuestos activos que son diferentes y pudiesen ser reconocidos. A cada uno de éstos dos investigadores se les llamó “ Investigador Evaluador ”. La intervención de un Investigador Asignador y otro Evaluador es para mantener la ceguedad de la evaluación médica, y las revisiones clínicas independientes por dos Investigadores Evaluadores diferentes es para dar valor al instrumento de valoración clínica que se está empleando en este diseño. La dosis de la azelastina es de 1 gota cada 12 horas, y la de la lodoxamida es de 1 gota cada 6 horas, por lo tanto al grupo de pacientes que recibirán azelastina se les agregó una solución placebo también cada 12 hrs, intercalándola con la de la azelastina, de ésta manera siguieron un tratamiento de 4 aplicaciones al día, como en el caso de la lodoxamida. Los frascos de las soluciones de los dos artículos de prueba se rotularon como “ Artículo de Prueba 1 “ ó “ Artículo de Prueba 2 ”, según sea designado por el Investigador Asignador, para distinguir a los dos compuestos activos, pero además, se les agregó el sufijo A ó B. En el caso de la lodoxamida tanto el frasco A como el B contuvieron la misma suspensión de lodoxamida. En cambio los frascos de la solución con azelastina el frasco A contuvo azelastina y el frasco B el placebo. En los dos casos cada Artículo de Prueba A y Cada Artículo de Prueba B se aplicaron cada 12 hrs de manera alterna. Lo anterior además de asegurar la ceguedad del Investigador Evaluador sirvió para ofrecer al Investigador Asignador mayor control sobre la seguridad y la tolerancia de las soluciones.

A. Examen de Selección - Día 0 de Estudio.

Investigador Evaluador:

1. Seleccionó los sujetos basándose en los criterios de selección.
2. Explicó el propósito del estudio y obtuvo la firma de un Consentimiento Informado por parte del sujeto ó los responsables legales en caso de menores de edad o impedidos.
3. Registró la Información General (historia demográfica).
4. Para pacientes del sexo femenino: realizó prueba inmunológica de embarazo.

B. Examen de Elección - Día 0 de Estudio

Investigador Evaluador:

1. Realizó historia clínica ocular completa.
2. Realizó un examen oftalmológico completo que consistió de lo siguiente:
 - Medición de la agudeza visual con cartilla de optotipos de Snellen.
 - Biomicroscopía del segmento anterior del ojo y tinción con Rosa de Bengala.
 - Tonometría de aplanación Goldmann usando fluoresceína.
 - Oftalmoscopia para valorar fondo de ojo.
3. Si el sujeto cumple TODOS los criterios de inclusión, proceda a asignar un número al sujeto y llene el folleto de Formato de Reporte de Caso hasta este punto. Si NO cumple con TODOS los criterios, descártelo del estudio.

C. Examen Inicial - Día 1 de Estudio

Investigador Asignador:

1. Registró el número que se le asignó a cada paciente en todos los frascos con el artículo de prueba que él utilice.
2. Anotó el número 1 o 2 del artículo de prueba según correspondió, así como el número de lote de los frascos A y B.
3. Instiló el artículo de prueba y lo retuvo.

Investigador Evaluador:

1. Interrogó al sujeto acerca de su sintomatología ocular y sistémica después de la aplicación del artículo de prueba.
2. Midió y registró los valores para lo siguiente:
 - Agudeza visual con cartilla de optotipos de Snellen.
 - Biomicroscopía del segmento anterior del ojo.
 - Tinción del segmento anterior del ojo con colorante rosa de Bengala para valorar epitelios corneal y conjuntival.
 - Toma de frotis conjuntival para tinciones de Gram y Giemsa, así como cultivos en agar sangre, manitol y chocolate.

Investigador Asignador:

1. Proporcionó el artículo de prueba y dió instrucciones al sujeto para que lo instile en forma tópica ocular 4 veces al día, alternando los frascos A y B.
2. Programó al paciente para que regrese a consulta para el Examen de Seguimiento del Día 2 de Estudio.

Observación: Los sujetos pudieron ser suspendidos del estudio en cualquier momento a criterio de los investigadores, por cualquier razón médica válida.

Eventos Adversos: Si cualquier evento adverso se presenta, se llenará un Formato de Evento Adverso.

D. Examen de Seguimiento - Días 2, 7, y 14 de Estudio

Investigador Asignador:

1. Indique la fecha y la hora de la última dosis del artículo de prueba.
2. Retener los frascos con el artículo de prueba.

Investigador Evaluador:

1. Interrogue al sujeto acerca de su sintomatología ocular y sistémica.
2. Mida y registre los valores para lo siguiente:
 - Agudeza visual con cartilla de optotipos de Snellen.
 - Biomicroscopía del segmento anterior del ojo.
 - Tinción del segmento anterior del ojo con colorante rosa de Bengala para valorar epitelios corneal y conjuntival.
 - Tonometría de aplanación Goldmann usando fluoresceína.
 - Indique al paciente que recoja sus frascos de tratamiento con el Investigador Asignador.

Investigador Asignador:

1. Regrese los frascos del artículo de prueba al sujeto e instrúyalo para que continúe aplicándose en la forma indicada.
2. Programe al paciente para que regrese a consulta para el siguiente Examen de Seguimiento del Estudio.

Observación: Los sujetos pueden ser suspendidos del estudio en cualquier momento a criterio de los investigadores, por cualquier razón médica válida.

Eventos Adversos: Si cualquier evento adverso llegara a presentarse, llene un Formato de Evento Adverso y avise al Monitor Médico.

E. Examen de Seguimiento - Día 28 de Estudio.

Investigador Asignador:

1. Indique la fecha y la hora de la última dosis del artículo de prueba.
2. Retenga los frascos con el artículo de prueba y consérvelos para regresarlos al patrocinador del estudio.

Investigador Evaluador:

1. Interrogue al sujeto acerca de su sintomatología ocular y sistémica.
2. Mida y registre los valores para lo siguiente:
 - Agudeza visual con cartilla de optotipos de Snellen.
 - Biomicroscopía del segmento anterior del ojo.
 - Tinción del segmento anterior del ojo con colorante rosa de Bengala para valorar los epitelios corneal y conjuntival.
 - Tonometría de aplanación Goldmann usando fluoresceína.
 - Exploración de fondo de ojo.
 - Toma de frotis conjuntival para tinciones de Gram y Giemsa.
3. Llene el Formato de Salida.

Observación: Los sujetos pueden ser suspendidos del estudio en cualquier momento a criterio de los investigadores, por cualquier razón médica válida.

Eventos Adversos: Si cualquier evento adverso llegara a presentarse, llene un Formato de Evento Adverso y avise al Monitor Médico.

F. Exámenes No Programados

Si el Investigador lo juzgaba necesario podía realizar exámenes no programados y registrar esta información en las hojas del Formato de Visita No Programada que se incluyeron en el Libro de Estudio.

ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron tabulados con cálculos estadísticos apropiados y juicios clínicos. Se tomó como nivel de significancia estadística 95%. Se hicieron tablas de frecuencias y porcentajes.

EVENTOS ADVERSOS

A. Introducción. Todos los eventos adversos que ocurrieron durante el transcurso de un estudio clínico fueron documentados en el Formato de Eventos Adversos incluido en la parte posterior del folleto del Formato de Reporte de Casos. Un Formato de Eventos Adversos se llenó para cada evento adverso. Todos los elementos en el formato se llenaron. En el caso de eventos NO GRAVES, si la información faltó en la visita inicial y el paciente regresó para un examen de seguimiento dentro de un período de tiempo razonablemente corto, el investigador pudo retener el Formato de Eventos Adversos hasta el examen de seguimiento programado.

B. Eventos Adversos No Graves. Un evento adverso no grave se define como un cambio en la salud médica y/u oftálmica del paciente que no pone en peligro ni la vida ni la vista del paciente, que no requiere de hospitalización, que no prolonga una hospitalización en curso y que no incapacite al paciente.

C. Eventos Adversos Graves. Los eventos adversos graves se definen como cualquier descubrimiento que sugiere un peligro, contraindicación, efecto colateral, o precaución significativa. Adicionalmente, cualquier evento adverso que resulte en un fallecimiento, que ponga en peligro la vista o la vida, que provoca una incapacidad permanente, que requiere de una hospitalización del paciente, que prolonga una hospitalización en curso; una sobredosis se considera también como evento adverso grave.

Un evento que pone en peligro la vista se refiere a cualquier evento que coloca al paciente en un riesgo inmediato de afectar su visión en forma permanente, en cualquier ojo, por el evento que ocurrió.

D. Estudios Enmascarados

Un sobre sellado que contiene la descripción del artículo de prueba se proporcionó para cada sujeto. Si se hubiesen presentado casos de emergencia médica, el Investigador pudo abrir el o los sobre(s), por si hubiese sido necesario saber qué artículo de prueba recibió el sujeto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y REVISIÓN INSTITUCIONAL

Todos los sujetos en este estudio tuvieron una información completa, de conformidad con los lineamientos del consentimiento informado en cuanto a los detalles y propósitos pertinentes del estudio. Un formato de Consentimiento Informado por escrito fue entendido y firmado por cada sujeto antes de su participación en el estudio. El formato de consentimiento, aprobado por un Comité de Revisión Institucional, fue suministrado por el Investigador. El Investigador guardará las copias originales firmadas de todos los formatos de consentimiento en sus archivos y proporcionará al sujeto una copia.

El estudio clínico debe también fue revisado y aprobado por un Comité de Revisión Institucional apropiado (conocido también como Comité de Ética), del Instituto de Oftalmología de la "Fundación Conde de Valenciana".

RESULTADOS

1. Datos Demográficos:

- 1.1. Se estudiaron 60 pacientes, 30 en el grupo de la Azelastina y 30 en el de la lodoxamida trometamina.
- 1.2. En el primer grupo 17 (57%) fueron mujeres y 13 (43%) hombres, en el segundo grupo 14 (47%) fueron mujeres y 16 (53%) fueron hombres.
- 1.3. La edad promedio del primer grupo fue de 22.7 ± 13.5 , mientras la del segundo grupo fue de 16.2 ± 9.4 .

2. Síntomas:

2.1. Mejoría de la Sensación de cuerpo extraño:

- 2.1.1. Al momento de la primera aplicación no hubo diferencia. A la hora la mejoría con la azelastina alcanzaba un 33.33% contra 14.29% de la lodoxamida trometamina. Al primer día los valores eran 42.86% contra 14.29%, respectivamente. Al séptimo día eran de 35.71% contra 28.57%. Al decimocuarto día los porcentajes fueron 33.33% contra 21.43%. Al vigésimo octavo día la mejoría era de 53.85% para la azelastina contra 15.38% para la lodoxamida.

2.2. Mejoría del Prurito

- 2.2.1. Al momento de la primera aplicación no hubo diferencia. A la hora la mejoría con la azelastina alcanzaba un 80% contra 57.14% de la lodoxamida trometamina. Al primer día los valores eran 85.71% contra 42.86%, respectivamente. Al séptimo día eran de 85.71% contra 35.71%. Al decimocuarto día los porcentajes fueron 66.67% contra 50%. Al vigésimo octavo día la mejoría era de 84.62 para la azelastina contra 46.15% para la lodoxamida.

GRAFICO # 1

MEJORIA DE LA SENSACION DE CUERPO EXTRAÑO

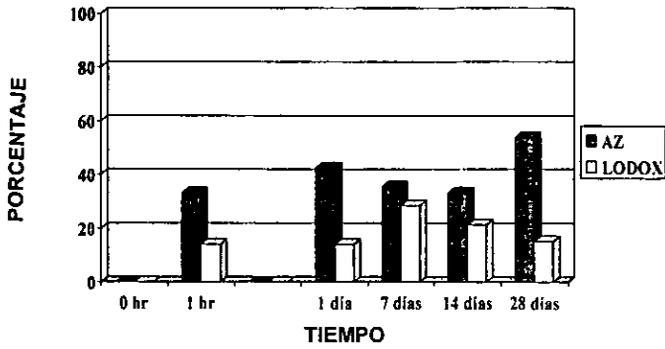
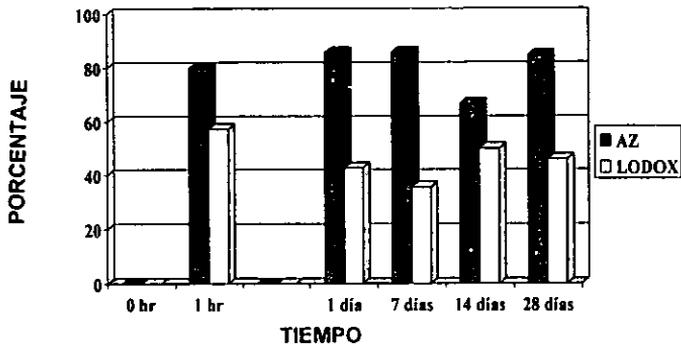


GRAFICO # 2

MEJORIA DEL PRURITO



2.3. Mejoría de todos los síntomas

2.3.1. Al momento de la primera aplicación no hubo diferencia. A la hora la mejoría con la azelastina alcanzaba un 80% contra 57.14% de la lodoxamida trometamina. Al primer día los valores eran 85.71% contra 64.29%, respectivamente. Al séptimo día eran de 85.71% contra 57.14 %. Al décimocuarto día los porcentajes fueron 73.33% contra 85.71%. Al vigésimo octavo día la mejoría era de 92.31 para la azelastina contra 84.62% para la lodoxamida.

3. Signos

3.1. Mejoría de todos los signos.

3.1.1. Al momento de la primera aplicación no hubo diferencia. A la hora la mejoría con la azelastina alcanzaba un 20% contra 28.57% de la lodoxamida trometamina. Al primer día los valores eran 57.14 contra 42.86%, respectivamente. Al séptimo día eran de 57.14% contra 78.57%. Al décimocuarto día los porcentajes fueron 60% contra 64.29%. Al vigésimo octavo día la mejoría era de 92.31 para la azelastina contra 69.23% para la lodoxamida.

GRAFICO # 3

MEJORIA DE TODOS LOS SINTOMAS

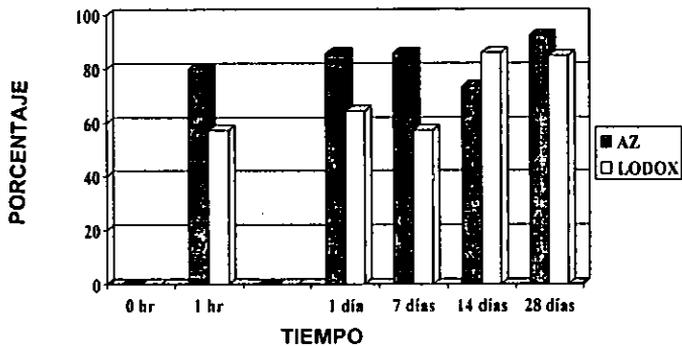
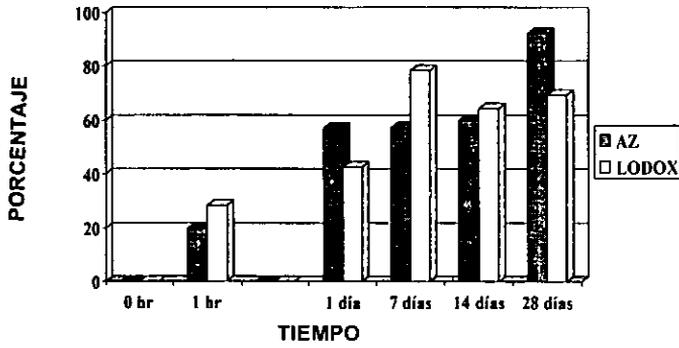


GRAFICO # 4

MEJORIA DE TODOS LOS SIGNOS



CONCLUSIONES

Sobre la base de los resultados expuestos podemos concluir lo siguiente:

1. La solución de clorhidrato de azelastina al 0.1%:

- Controla la sensación de cuerpo extraño
- Controla el prurito ocular
- Presenta reacciones adversas mínimas

2. La solución de Clorhidrato de Azelastina al 0.1%, es un medicamento eficaz, seguro y tolerable en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas.

3. La eficacia de la solución Clorhidrato de Azelastina al 0.1%, por lo menos, es comparable a la suspensión de lodoxamida trometamina al 0.1%, con dos consideraciones importantes:

- La solución del Clorhidrato de Azelastina al 0.1%, sólo necesita aplicarse 2 veces al día, contra 4 aplicaciones para la suspensión de lodoxamida trometamina, lo que hace que la primera sea más fácil de aplicar y más difícil de abandonar, lo que puede influir en un tratamiento ambulatorio sin controles periódicos, como los que se realizaron en éste estudio.
- La azelastina, por ser una solución, no necesita agitarse antes de cada aplicación, mientras que la lodoxamida trometamina por ser una suspensión si requiere agitarse antes de cada aplicación, lo que puede ser causa de fracaso de un tratamiento ambulatorio sin controles periódicos, como los efectuados en éste estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of Allergic Origin: Immunologic Mechanisms and Current Approches to Therapy. *Surv Ophthalmol* 38 (suppl): 115 - 132, 1993
2. Prausnitz C, Kustner H. Studien Uber die Ueberempfindlichkeit. *Centralbl Bakteriol* 86: 160, 1921
3. Seamone CD, Jackson WB: Immunology of the External Eye. En Tasman W, Jaeger EA (eds): *Duane's Clinical Ophthalmology*, Lippincott-Raven, Philadelphia. Vol. 4, Chap 2, 1995
4. Bloch KJ: Inmunoglobulin Heterogeneity and Anaphilactic Sensitization. En Austen KF, Becker EL (eds): *Biochemistry of the Acute Allergic Reactions*. Oxford, Blackwell, 1968
5. Stock EL, Pendleton RB: Pharmacological Treatment of Ocular Allergic Diseases. En *International Ophthalmology Clinics: Pharmacology*. Boston, Little Brown and Company, 33 (4): 47 - 58, 1993
6. Graue E. Conjuntivitis. En: Graue E (ed) *Oftalmología en la Práctica de la Medicina General*. pp 79-92. México DF, Interamericana-McGraw-Hill, 1995
7. Metzger H, Bach MK: The receptor for IgE on mast cells and basophils: Studies on IgE binding and on the structure of the receptor. En Bach MK (ed): *Immediate Hypersensitivity: Modern Concepts and Developments*, pp 561-588. New York, Marcel Dekker, 1978
8. Verulet D, Vellieux P, Charpin J: Potentiation of Cutaneous Reactivity and Blood Leukocyte Histamine Realease by Deuterium Oxide in Human Beings. *Acta Allergol* 31: 367-372, 1976
9. Kinet JP: The high-affinity receptor for immunoglobulin-E: Structure, function, and role in allergy. En Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*. pp 701-705. New York, Raven Press, 2nd ed, 1992
10. Lichtenstein LM: Sequential analysis of the allergic response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49: 143-154, 1975
11. Male D, Champion B, Cooke A et al: Cytokines. En: *Advanced Immunology*. pp 11.1-11.17. New York, Gower, 1991
12. Dhir SP, Garg SK, Sharma YR, Lath NK: Prostaglandins in human tears. *Am J Ophthalmol* 87: 403-404, 1979
13. Bisgaard H, Ford-Hutchinson AW, Charleson S, Tauderf E: Production of leukotrienes in human skin and conjunctival mucosa after specific allergen challenge. *Allergy* 40: 417-423, 1985
14. Woodward DF, Ledgard SE: Comparison of leukotrienes as conjunctival microvascular permeability factors. *Ophthalmic Res* 17: 318-320, 1985
15. Dale HH, Laidlaw PP: Histamine shock. *J Physiol (Lond)* 52: 355-390, 1919
16. Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti PM and Canonica GW. Drug Treatment of Allergic Conjunctivitis: A Review of the Evidence. *Drugs* 43 (2): 154-176,1992
17. McTavish D, Sorkin EM. Azelastine: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties, and Therapeutic Potential. *Drugs* 38 (5): 778-800, 1989

18. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman GA: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, pp. 621-641, The McGraw-Hill Companies Inc., 1996.
19. Simons FER, Simons KJ. Pharmacokinetic Optimisation of Histamine H₁-Receptor Antagonist Therapy. *Clin Pharmacokinetic* 21 (5): 372-93, 1991
20. Little M, Ecklund P, Casale T. Azelastine's therapeutic action in asthma. *Abstract. J Allergy and Clin Immunol* 81: 278, 1978
21. Chand N, Pillar J, Diamantis W, Perchach Jr JL, Sofia RD. Inhibition of calcium ionophore (A23187)-stimulated histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine implications for its model of action. *Europ J Pharm* 96: 227-233, 1983
22. Chand N, Pillard J, Diamantis W, Sofia RD. Inhibition of mediated allergic histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine and selected antiallergic drugs. *Agents and Actions* 16: 318-322, 1985
23. Fieds DAS, Pillar J, Diamantis W, et al. Inhibition by azelastine of nonallergic histamine release from rat peritoneal mast cells. *J Allergy and Clin Immunol* 73: 400-403, 1984
24. Tasaka K, Akagi M. Anti-allergic properties of a new histamine antagonist, 4-(p-chlorobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinone hydrochloride (azelastine). *Drug Research* 29 (1): 488-493, 1979
25. Katayama S, Akimoto N, Shionoya H, et al. Anti-allergic effect of azelastine hydrochloride on immediate type hypersensitivity reactions in vivo and in vitro. *Drug Research* 31(11): 1196-1203, 1981
26. Zechel H-J, Brock N, Lenke D, et al. Pharmacological and toxicological properties of azelastine, a novel antiallergic agent. *Drug Research* 31 (11): 1184-1193, 1981
27. Magnussen H. The inhibitory effect of azelastine and ketotifen on histamine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Chest* 91: 855-858, 1987
28. Albazzaz MK, Patel KR. Effect of azelastine on bronchoconstriction induced by histamine and leukotriene C₄ in patients with extrinsic asthma. *Thorax* 43: 306-311, 1988
29. Rafferty P, Harrison PJ, Aurich R, Holgate ST. The in vivo potency and selectivity of azelastine as an H₁ histamine-receptor antagonist in human airways and skin. *J Allergy and Clin Immunol* 82: 1113-1118, 1988
30. Chand N, Diamantis W, Sofia RD. Antagonism of histamine and leukotriens by azelastine in isolated guinea pig ileum. *Agents and Actions* 19: 164-168, 1986
31. Achterrath-Tuckermann U, Simmet T, Luck W, Szelenyi I, Peskar BA. Inhibition of cysteinyl-leukotriene production by azelastine and its biological significance. *Agents and Actions* 24: 217-223, 1988
32. Katayama S, Tsunoda H, Sakuma Y, et al. Effect of azelastine on the release and action of leukotriene and D₄. *Inter Arch of Allergy and Applied Immunol* 83: 284-289, 1987
33. Achterrath-Tuckermann U, Weischer CH, Szelenyi I. Azelastine, a new antiallergic/antiasthmatic agent, inhibits PAF-acether-induced platelet aggregation, paw edema and bronchoconstriction. *Pharmacology* 36: 265-271, 1988
34. Gould CAL, Ollier S, Aurich R, Davies RJ. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and effect on airway responsiveness. *Brit J Clin Pharmacology* 26: 515-525, 1988
35. Data on file. ASTA Pharma AG

36. Spector SL, Perhach JL, Rohr AS, et al. Pharmacodynamic evaluation of azelastine in subjects with asthma. *J Allergy and Clin Immunol* 80: 75-80, 1987
37. Tatsumi K, Ou T, Yamada H, Yoshimura H. Studies on metabolic fate of a new antiallergic agent, azelastine [4-(p-chloro-benzyl)-2-(N-methylperhydroazepinyl-(4))-1-(2H)-phthalazinone hydrochloride]. *Jap J Pharmacology* 30: 37-48, 1980
38. Okada K, Hatano H, Sugita, et al. Effect Of Systemic Azelastine Hydrochloride On Allergic Conjunctivitis. *Jap J Clin Ophthalmol* 49 (4): 757-761, 1995 (Abstract)
39. Elena PP, Khosravi E, Borbe HO, et al. Pharmacokinetics of 0.1% Azelastine Eyedrops, a Histamine-H1-Antagonist, in Rats with or without an Induced Allergic Conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci (suppl)* 37(3): S1027, 1996
40. ASTA Medica - Research & Development: Projects; pp: 3, 1996
41. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, et al. Azelastine Eye Drops Reduce and Prevent Allergic Conjunctival Reaction and Exert Anti-Allergic Activity. *Clinical and Experimental Allergy* 27 (2): 182-191. 1997
42. Jaanus SD, Hegeman SL, Swanson MW. Antiallergy Drugs and Decongestants. En Bartlett JD, Jaanus SD (ed.) *Clinical Ocular Pharmacology*. Boston. Butterworth - Heinemann. 3rd ed , 1995