

Caso clínico

*Evaluación de la Efectividad del Tratamiento Oftálmico con Eye Drops #2® en Pacientes con Conjuntivitis Alérgica

Mark B. Abelson, *Michelle A. George,
****Christopher Garofalo, ****Dana Weintraub

PALABRAS CLAVE:

Conjuntivitis ocular, Alergia ocular, Reacción alérgica, Hiperemia conjuntival, Hiperemia episcleral, Hiperemia ciliar, Quemosis, Hinchazón del párpado, Lagrimeo, Picazón, Homeopatía y oftalmología.

Resumen

El presente artículo muestra los resultados de un estudio que evaluó la efectividad de un medicamento oftálmico homeopático (Eye Drops #2®) en pacientes con conjuntivitis alérgica. 33 personas con antecedentes de respuesta positiva a la aplicación vía tópica ocular de alérgeno se evaluaron a través de un modelo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Los participantes recibieron un alérgeno solubilizado en dos visitas distintas, a fin de evaluar factores como la hiperemia conjuntival, episcleral y ciliar, así como la quemosis, la hinchazón del párpado, el lagrimeo y la picazón. Luego de esto se les asignaron aleatoriamente dos frascos enmascarados con la indicación de que el contenido de uno se aplicaría en el glóbulo ocular derecho y el otro en el izquierdo (uno contenía el medicamento y el otro placebo).

En una tercera visita, posterior al tratamiento, se evaluaron la comodidad y la seguridad del tratamiento, además de que se aplicó una dosis final de alérgeno. Los resultados finales mostraron una reducción estadísticamente significativa de los síntomas y los signos de la conjuntivitis alérgica inducida durante la visita 3, por lo que el producto parece ser cómodo y seguro de usar.

Abstract

This article presents the results of a study that evaluated the effectiveness of a homeopathic ophthalmic medication (Eye Drops #2®) in patients with allergic conjunctivitis. 33 subjects with a history of positive response to topical ocular allergen challenge were evaluated in a randomised, double-masked, placebo-controlled study.

*Publicado originalmente en *Contact Lens Spectrum*, diciembre de 1995, páginas 28-32. "Título original: An Effective Treatment for Allergy Sufferers".

**Científico clínico senior en el Schepens Eye Research Institute, Escuela de Medicina de Harvard.

***Directora asistente del laboratorio de alergia ocular en el Schepens Eye Research Institute, Escuela de Medicina de Harvard.

****Asistente de laboratorio.

KEYWORDS:

Ocular conjunctivitis, Ocular allergy, Allergic reaction, Conjunctival hyperemia, Episcleral hyperemia, Ciliary hyperemia, Chemosis, Eyelid swelling, Tearing, Itching, Homeopathy and ophthalmology.

The subjects received a solubilized allergen in two different visits, to evaluate factors such as conjunctival, episcleral, and ciliary hyperemia, chemosis, eyelid swelling, tearing, and itching. After this, the subjects were randomly assigned to two masked bottles labeled right and left, one containing the active drug and the other containing a placebo.

On a third visit, after the treatment, comfort and safety were assessed, and a final dose of allergen was applied. The final results showed a statistically significant reduction in the signs and symptoms of allergic conjunctivitis induced during visit 3, so the product seems to be comfortable and safe to use.

La Homeopatía, una forma de medicina basada en la teoría que sostiene que “lo similar cura lo similar”, ha encontrado un espacio dentro de la comunidad oftalmológica. Sin embargo, la dificultad para determinar el mecanismo de acción de la mayoría de los remedios homeopáticos, debido a las concentraciones mínimas de ingredientes activos, ha hecho que algunos médicos piensen que dichos medicamentos carecen de mérito científico.

En el presente estudio se evaluó la eficacia del tratamiento homeopático Eye Drops #2® (Gotas Oftálmicas #2) de Similasan, cuya fórmula contiene extractos de abejas, eufrasia y sabadilla (*Apis mellifica*, *Euphrasia officinalis* y *Schoenocaulon officinale*). La intención fue evaluar su capacidad para reducir los signos y los síntomas de la conjuntivitis alérgica inducida por la exposición al alérgeno.

Material y métodos

Antes de iniciar el estudio, realizamos un examen con lámpara de hendidura como referencia para asegurar que la salud ocular de todos los sujetos se encontraba dentro de los límites normales. Los pacientes que exhibían hiperemia mayor a 1+, así como aquellos que reportaron picazón ocular o no cumplían con los criterios de ingreso, fueron rechazados en el estudio.

A continuación, se le pidió a los participantes seleccionados (quienes firmaron su consentimiento informado) que suspendieran el uso de cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE o NSAID, por sus siglas en inglés), antihistamínicos o esteroides durante el estudio. También se les prohibió el uso de lentes de contacto mientras se llevaba a cabo la investigación. Finalmente, todos tuvieron que asistir a tres visitas programadas para efectuar las acciones necesarias para la investigación.

Exposición al alérgeno

Durante la visita 1 expusimos a 47 personas a dosis elevadas de antígenos solubilizados (polen, pelo de gato, heno) a los cuales eran sensibles, hasta que cada uno respondió al menos con 2+ de picazón en el cuerpo ciliar, la conjuntiva e hiperemia bilateral episcleral, como se califica por una escala estándar (tabla 1). Excluimos a aquellos individuos que no manifestaron 2+ de picazón y 2+ de hiperemia.

TABLA 1
SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA MEDIR LOS
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Inflamación de párpados, quemosis e hiperemia (ciliar, conjuntival y episcleral acompañada de estándares fotográficos). Todos calificados por separado.

- 0 = ninguna
- 1 = leve
- 2 = moderada
- 3 = severa
- 4 = inusualmente severa

Lagrimoso

- 0 = ninguno
- 1 = leve (sensación de ojos llorosos)
- 2 = moderado (se limpia la nariz ocasionalmente)
- 3 = severo (lágrimas caen sobre las mejillas)

Secreción mucosa

- 0 = ninguna
- 1 = presente

Picazón, según la califica el sujeto

- 0 = ninguna
- 1 = sensación de cosquilleo intermitente en el lagrimal
- 2 = picazón continua que no requiere frotarse
- 3 = picazón más severa; quisiera poder rascarse
- 4 = picazón incapacitante que requiere frotarse

0.5 se permiten incrementos.

La visita 2 se realizó a los siete días. Confirmamos la reproducibilidad de la respuesta inicial mediante instilación de la dosis final de antígeno. Diez minutos después evaluamos la hiperemia conjuntival, epiescleral y ciliar, así como la quemosis, la inflamación de párpados, el lagrimeo y la picazón.

Los sujetos que respondieron con 2+ en picazón e hiperemia (n=33) recibieron frascos enmascarados marcados con "1" y "2", conteniendo ya sea el producto (medicamento) o la solución salina (control). Asignamos al azar los frascos enmascarados a cada ojo según un código aleatorio previo (control contralateral dentro de cada individuo). Instruimos a los sujetos para que se administraran de 1 a 2 gotas del líquido asignado al ojo correspondiente, cuatro veces al día durante 14 días. De esta manera, el globo ocular de un paciente recibiría el medicamento, mientras que el otro no.

El día 21 del experimento efectuamos la visita 3; durante ella se practicó un examen oftálmico basal y administramos la dosis final del medicamento apropiado asignado a cada ojo. A los cinco minutos de la instilación, examinamos el ojo para valorar el confort y la seguridad. Diez minutos después de la instilación, expusimos a cada sujeto a una dosis final de alérgeno y evaluamos la hiperemia conjuntival,

val, epiescleral y ciliar, además de la quemosis, la inflamación del párpado, el lagrimeo y la picazón a los 3, 10 y 30 minutos posteriores a la exposición al antígeno.

Resultados

Comparamos la media ($\pm$ S.E.M. o $\pm$ E.E.M.) obtenida en el examen de 10 minutos por el grupo tratado con medicamento en la visita 3 (después de la instilación con el tratamiento) con las medias ($\pm$ S.E.M. o $\pm$ E.E.M.) obtenidas en el examen de 10 minutos por el grupo tratado con medicamento en las visitas 1 y 2 (antes de la instilación con los tratamientos). También realizamos las mismas comparaciones con los resultados del grupo tratado con placebo.

Estos análisis revelaron que los puntajes tanto de la hiperemia ciliar como de la hiperemia conjuntival fueron significativamente menores en la visita 3, después de la administración de los tratamientos correspondientes, en comparación con los puntajes obtenidos en tiempos equivalentes durante las visitas 1 y 2. La diferencia entre la media fue similar para la hiperemia ciliar y conjuntival en ambos grupos (tabla 2).

TABLA 2: MEDIA ($\pm$ S.E.M.) DE LA SUMA DE HIPEREMIA PARA TODAS LAS VISITAS

OJO	COMPARACIÓN DE VISITAS (A vs. B)	MEDIA $\pm$ S.E.M. A	MEDIA $\pm$ S.E.M. B	MEDIA DIF. (A – B)	VALOR P EMPAREJADO	VALOR P NO EMPAREJADO
Droga	1 vs. 2	7.25 $\pm$ 0.28	7.38 $\pm$ 0.31	-0.13	0.99	0.77
	2 vs. 3	7.38 $\pm$ 0.31	6.11 $\pm$ 0.43	1.27	0.0008	0.02
	1 vs. 3	7.25 $\pm$ 0.28	6.11 $\pm$ 0.43	1.14	0.004	0.03
Placebo	1 vs. 2	7.25 $\pm$ 0.27	7.27 $\pm$ 0.29	-0.02	0.96	0.97
	2 vs. 3	7.27 $\pm$ 0.29	6.13 $\pm$ 0.42	1.15	0.003	0.03
	1 vs. 3	7.25 $\pm$ 0.27	6.13 $\pm$ 0.42	1.12	0.009	0.03

Visitas 1 y 2: Antes de la instilación del tratamiento
Visita 3: Después de la instilación del tratamiento

Cuando adicionamos los puntajes de la hiperemia ciliar, conjuntival y epiescleral, la comparación de las medias ($\pm$ S.E.M. o $\pm$ E.E.M.) mostró diferencias significativas entre las visitas 1 y 3, y las visitas 2 y 3, en ambos grupos (tabla 3).

La picazón fue significativamente menor en la visita 3, después del tratamiento, que en las visitas 1 y

2, anteriores al tratamiento en ambos grupos (tabla 4). Las diferencias entre las medias fueron nuevamente similares para el grupo placebo y el grupo tratado con el medicamento. En comparaciones directas entre el grupo tratado con el activo y el grupo tratado con placebo en la visita 3, no obtuvimos diferencias significativas en ningún momento seguidamente después de la exposición al antígeno, en ningún parámetro.

TABLA 3: MEDIA ($\pm$ S.E.M.) DE LA PICAZÓN PARA LAS VISITAS 1, 2 y 3

OJO	COMPARACIÓN DE VISITAS (A vs. B)	MEDIA $\pm$ S.E.M. A	MEDIA $\pm$ S.E.M. B	MEDIA DIF. (A – B)	VALOR P NO EMPAREJADO	VALOR P EMPAREJADO
Droga	1 vs. 2	2.98 $\pm$ 0.11	3.05 $\pm$ 0.10	-0.07	-	-
	2 vs. 3	3.05 $\pm$ 0.10	1.89 $\pm$ 0.16	1.16	0.0001	0.0001
	1 vs. 3	2.98 $\pm$ 0.11	1.89 $\pm$ 0.16	1.09	0.0001	0.0001
Placebo	1 vs. 2	2.97 $\pm$ 0.10	3.05 $\pm$ 0.10	-0.08	0.9999	
	2 vs. 3	3.05 $\pm$ 0.10	2.00 $\pm$ 0.20	1.05	0.0001	0.0001
	1 vs. 3	2.97 $\pm$ 0.10	2.00 $\pm$ 0.20	.97	0.0002	0.0001

Visitas 1 y 2: Antes de la instilación del tratamiento

Visita 3: Después de la instilación del tratamiento

- = análisis no puede ser aplicado a datos

TABLA 4: MEDIA ($\pm$ S.E.M.) Y VALORES P: TIEMPO DE RESPUESTA DEL MEDICAMENTO DURANTE LA VISITA 3

	TIEMPO (MIN)	CILIAR HIPEREMIA	CONJUNTIVAL HIPEREMIA	EPIESCLERAL HIPEREMIA	PICAZÓN EMPAREJADO
3	Placebo	1.50 $\pm$ 0.16	1.52 $\pm$ 0.15	1.42 $\pm$ 0.17	2.22 $\pm$ 0.17
	Droga	1.45 $\pm$ 0.16	1.50 $\pm$ 0.15	1.41 $\pm$ 0.17	2.20 $\pm$ 0.17
	Valor p emparejado (no emparejado)	0.54 0.83	0.84 0.94	0.99 0.95	- 0.95
10	Placebo	2.08 $\pm$ 0.13	2.06 $\pm$ 0.14	0.98 $\pm$ 0.15	1.89 $\pm$ 0.16
	Droga	2.08 $\pm$ 0.14	2.05 $\pm$ 0.14	1.98 $\pm$ 0.15	2.00 $\pm$ 0.20
	Valor p (emparej.) (no emparejado)	0.99 0.99	0.87 0.94	0.99 0.95	- 0.67
30	Placebo	1.98 $\pm$ 0.15	1.98 $\pm$ 0.15	1.97 $\pm$ 0.16	0.92 $\pm$ 0.18
	Droga	2.08 $\pm$ 0.16	2.08 $\pm$ 0.16	2.08 $\pm$ 0.16	0.86 $\pm$ 0.18
	Valor P (emparej.) (no emparejado)	0.44 0.67	0.45 0.67	0.37 0.62	- 0.32

Visitas 1 y 2: Antes de la instilación del tratamiento

Visita 3: Después de la instilación del tratamiento

- = análisis no puede ser aplicado a datos

Seguridad y confort

Las Gotas Oftálmicas #2, formuladas por el laboratorio suizo Similasan, parecen ser un producto seguro y confortable. El seguimiento durante las dos semanas de uso, cuatro veces al día, no reportó eventos adversos. Posteriormente a la instilación con el medicamento, no notamos ningún cambio significativo en ninguno de los parámetros de seguridad.

Discusión

Los datos sugieren que las Gotas Oftálmicas #2 de Similasan –un remedio homeopático– reducen signi-

ficativamente la hiperemia y la picazón, parámetros distintivos de la fiebre del heno ocular. La hiperemia ciliar y conjuntival disminuyó en aproximadamente 0.5 unidades en el sistema de puntuación, mientras que la picazón fue estadísticamente insignificante. Además, según el dictado general de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) que define la eficacia del producto, la unidad de diferencia 1.0 también indica relevancia clínica.

Ciertas diferencias significativas se encontraron tanto en los grupos tratados con placebo como en los grupos tratados con fármaco; sin embargo, esto puede ser indicativo de un efecto de cruce. La similitud entre los puntajes de la visita 1 y la visita 2 confirman la reproducibilidad del modelo, y cabría esperar que la puntuación del grupo que no recibió dosis terapéutica

fuera similar en la visita 3. Como el diseño del estudio requirió una dosificación con 1-2 gotas, cuatro veces al día durante dos semanas, la absorción sistémica, que da como resultado un efecto activo en el ojo que recibió placebo, es una posibilidad.

En nuestra experiencia, en estudios tratados con placebo o agentes antialérgicos que utilizan este mismo modelo, los ojos tratados con el producto mostraron reducciones significativas en signos y síntomas de conjuntivitis alérgica aguda, mientras que los ojos tratados con placebo, no. Los ojos tratados con placebo por lo general mostraron mejoras insignificantes en relación con los ojos tratados con el producto.

Así pues, los valores post-tratamiento correspondientes a los ojos tratados con placebo en este estudio son dignos de mención. Los altamente significativos valores P, junto con los cambios medios de 1.0 unidades clínicas, comparables a los de los ojos tratados activamente, evocan los efectos cruzados que pueden observarse con otros compuestos.

Los efectos consensuales han sido notados en estudios previos con animales después de la instilación de un químico en el ojo, posteriormente a un trauma experimental y luego de la estimulación intracraneal del nervio trigémino. Una teoría propone que los mediadores químicos alcanzan el otro ojo a través del sistema circulatorio. Una segunda hipótesis sugiere que los impulsos nerviosos centrípetos del ojo tratado alcanzan al otro ojo, vía sistema circulatorio. Una hipótesis más sugiere que los impulsos nerviosos centrípetos del ojo tratado alcanzan al otro ojo por transmisión neural directa o antidrómica.

Tratamientos tradicionales para la conjuntivitis alérgica

Las enfermedades oculares alérgicas comprenden varias condiciones que van de la conjuntivitis por fiebre del heno estacional leve, provocada por los alérgenos que hay en el ambiente (por ejemplo, polen), hasta las más severas formas de conjuntivitis vernal. Los signos y los síntomas asociados a la conjuntivitis alérgica son la picazón y la hiperemia, aunque la hinchazón, el lagrimeo excesivo y la secreción mucosa con frecuencia son parte del complejo sintomático.

La presencia de eosinófilos en raspados conjuntivales puede confirmar el diagnóstico de conjun-

titis alérgica, pero su ausencia no debe preceder a un diagnóstico alérgico. Una combinación de la historia del paciente y de los antecedentes familiares, así como una evaluación detallada de los signos y los síntomas conducen al diagnóstico final de la conjuntivitis alérgica.

La terapia generalmente incluye la identificación y remoción, en lo posible, de los alérgenos causantes, además de una terapia ocular tópica para controlar brotes agudos. Varios tipos de medicamentos se utilizan para esto, incluyendo combinaciones de antihistamínicos oftálmicos, antihistamínicos/vasoconstrictores, estabilizadores de mastocitos, antiinflamatorios no esteroideos y esteroides.

La levocabastina es, actualmente, el único antihistamínico ocular tópico que está aprobado para el tratamiento de picazón y enrojecimiento asociados con la conjuntivitis alérgica.

Los antihistamínicos que se combinan con vasoconstrictores (antazolina/nafazolina o feniramina/nafazolina) disminuyen efectivamente la picazón y la hiperemia, y se encuentran actualmente disponibles como preparados de libre venta. Los estabilizadores *in vivo* de células mastocíticas, tales como yodoxamida, han demostrado su capacidad para inhibir de inmediato la reacción de hipersensibilidad tipo I.

El ketorolaco es el único AINE utilizado actualmente y aprobado para el alivio de la picazón asociada a la conjuntivitis alérgica. Los esteroides se asocian con una cantidad de efectos secundarios potencialmente serios tales como hipertensión ocular, formación de cataratas e inmunosupresión local.

Los compuestos con perfiles de seguridad comparables a esteroides suaves están siendo desarrollados y explorados por eficacia en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica (rimexolona y loteprednol). Se debe tener en cuenta que los esteroides deberían reservarse para los casos más severos y recalcitrantes.

Intentos de desarrollar otros modos de terapia, tales como los bloqueadores IgE o bloqueadores específicos para metabolitos de ácido araquidónico o enzimas, todavía deben aportar resultados positivos.

Claramente, un tratamiento seguro y confortable, se hace necesario para la alergia ocular. Para muchos, el medicamento homeopático analizado en esta investigación puede ser una respuesta.

Conclusión

Una o dos gotas Oftálmicas #2 de Similasan, administradas cuatro veces al día durante dos semanas, parecen reducir significativamente la hiperemia y la

picaazón asociadas con la conjuntivitis alérgica. Nuestra evaluación de seguridad demostró que este compuesto no es irritante. Se reconoce la necesidad de una investigación más profunda para dilucidar estos hallazgos, por lo que estamos realizando un estudio doble ciego, de grupos paralelos con cruce controlado, en el mismo modelo.

REFERENCIAS

1. Frenkel M. Believing the unbelievable (carta). *South Med J*. 1989; 82: 1195-1196.
2. Kleijnen J, Knipschild P, Reit GR. Clinical trials of homeopathy. *Br Med J*. 1991; 302: 316-323.
3. Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, Aitchison T. Is homoeopathy a placebo response? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet*. 18 Oct 1986; 2(8512): 881-886. Pubmed PMID: 2876326.
4. Fisher P, Greenwood A, Huskisson EC, Turner P, Belon P. Effect of homeopathic treatment on fibrositis (primary fibromyalgia). *Br Med J*. 5 Ago 1989. 299(6695): 365-366. Pubmed PMID: 2506969. PMCID: PMC1837216.
5. Gibson RG, Gibson SLM, MacNeill AD, Buchanan WW. Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis. Evaluation by a double-blind clinical therapeutic trial. *Br J Clin Pharmacol*. May 1980; 9(5): 453-459. Pubmed PMID: 6994789. PMCID: PMC1429952.
6. Ferley J, Zmirou D, D'Adhemar D, Balducci F. A controlled evaluation of homeopathic preparations in the treatment of influenza-like syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. Mar 1989; 27(3): 329-335. Pubmed PMID: 2655683. PMCID: PMC1379831.
7. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge: A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1990; 108: 84-88.
8. Abelson MB, Smith LM, George MA, Thayer TO. The efficacy of a new anti- allergic agent Pentyde® in the allergen challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 32: 683(abstr).
9. Abelson MB, George MA, Drake M, *et al*. Evaluation of rimexolone ophthalmic suspension in the antigen model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1992; 33(suppl): 1112(abstr).
10. George MA, Smith LM, Abelson MB. Efficacy of 1.0% prednisolone sodium phosphate in alleviating the signs and symptoms of allergic conjunctivitis induced by allergen challenge. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1991; 32(suppl): 736(abstr).
11. Abelson MB, Paradis A, George MA, Smith LM, Maguire L, Burns R. The effects of Vasocon-A® in the allergen challenge model of acute allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. Abr 1990; 108(4): 520-524.
12. Smith LM, Southwick PC, DeRosia DR, *et al*. The effects of levocabastine, a new highly potent and specific histamine H1-receptor antagonist, in the ocular allergen challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1989; 30(suppl): 502(abstr).
13. Berdy GJ, Smith LM, George MA, Abelson MB. The effects of disodium cromoglycate in a human model of acute allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci*. 1989; 30(3 suppl): 503(abstr).
14. Abelson MB, George MA, Garofalo C, *et al*. Pilot evaluation of Similasan Eye Drops #2®, a homeopathic remedy, in alleviating the signs and symptoms of allergic conjunctivitis as induced by allergen challenge. 1994. En imprenta.
15. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med*. 28 Ene 1993; 328(4): 246-252. doi: 10.1056/NEJM199301283280406. PMID: 8418405.
16. Campion EW. Why unconventional medicine? *N Engl J Med*. 28 Ene 1993; 328(4): 282-283. doi: 10.1056/NEJM199301283280413. Pubmed PMID: 8418412.