

Lodoxamide, un nuevo medicamento para el tratamiento de la limbo-conjuntivitis tropical

PH Verin*, B Mortemousque, P Coulon, W Williamson, H Andriamboavonjy, J Martínez-Arguedas

Centro Abadie - Instituto de Oftalmología Tropical, Burdeos, Francia.

RESUMEN

El lodoxamide es un nuevo producto anti-degranulación mastocitaria muy eficaz contra las queratoconjuntivitis alérgicas. Los resultados obtenidos en la conjuntivitis primaveral son notables. Este medicamento ha sido utilizado en 30 pacientes que adolecen de conjuntivitis límbica tropical, la cual es la forma límbica de la conjuntivitis primaveral que se observa en los trópicos. Dada la pigmentación particular de la mayoría de los pacientes, la inflamación es principalmente límbica, con poca o con ninguna proliferación retropalpebral. Los resultados han sido excelentes en todos los casos desde el punto de vista de síntomas y signos, necesitando tratamiento coadyuvante con dexametasona en sólo cinco casos. El lodoxamide permite suprimir los corticoides en el tratamiento de una enfermedad tan grave, o al menos de disminuir la administración. Por otra parte, en los lugares donde el uso de corticoides está bien diseminado, el lodoxamide permite evitar la aparición de glucomas secundarios, y otras de las complicaciones de los corticoides.

Palabras claves: Lodoxamide, Conjuntivitis primaveral, Limboconjuntivitis tropical.

SUMMARY

Lodoxamide, a new mast cell stabilizer, is very active in treating allergic conjunctivitis, especially vernal kerato-conjunctivitis.

We conducted an open label study in 30 patients with severe tropical limboconjunctivitis who received lodoxamide qid for up to five months.

These dark skinned patients presented a proliferation at the level of the limbus without any proliferation behind the upper lid.

Adjunctive steroid therapy was only necessary in five cases.

In large majority of cases lodoxamide treatment rendered steroid therapy unnecessary.

Its use would avoid the severe iatrogenic effects (glaucoma) from steroid self medication, currently seen in the developing countries.

Key words: Lodoxamide, Vernal kerato-conjunctivitis, Tropical limboconjunctivitis.

INTRODUCCION

La querato conjuntivitis primaveral (QCP) es una grave conjuntivitis alérgica no infecciosa, que involucra la córnea y la conjuntiva y se caracteriza por exacerbaciones intermitentes, que son muchas veces estacionales. Usualmente se ve en niños y adultos jóvenes, con prevalencia masculina. Diferencias geográficas, diferencias genéticas y ambientales también contribuyen. La QCP se ha considerado por mucho tiempo como una enfermedad atópica, desencadenada en individuos susceptibles por alérgenos, lentes de contacto o clamidias que yacen latentes desde el nacimiento. Evidencia reciente sugiere que más de un mecanismo inmunológico puede estar involucrado en el origen de esta enfermedad.

QCP Y CONJUNTIVITIS LIMBICA (CTL)

La CTL usualmente afecta la conjuntiva tarsal superior, la cual muestra una hipertrofia papilar y tiene una apariencia de camino empedrado en los casos severos. La conjuntiva límbica también puede estar afectada, ya sea por un edema localizado e hiperemia, o por granos de Trantas (depósitos de células epiteliales y eosinófilos), los cambios corneales comprenden queratitis punctata superficial, erosiones epiteliales, úlceras y placas; los principales signos clínicos son fotofobia intensa, prurito, secreción mucosa y lagrimeo.

La conjuntivitis límbica tropical es llamada también conjuntivitis primaveral límbica (CPL).

Aunque reconocida como un problema alérgico, pocos estudios se han consagrado a la CTL. Estos pacientes son poco enrolados en estudios debido a que no tienen proliferación bajo el párpado superior, en 80% de los casos, sólo se observa edema conjuntival; los vasos están ausentes o son difíciles de observar en detalle, el limbo está rodeado por un infiltrado gelatinoso con muchos granos de Trantas. Algunas proliferaciones pseudotumorales pueden invadir la córnea. La pigmentación de la conjuntiva es frecuente. La conjuntiva protegida por los párpados puede ser normal. Esto prueba hasta que punto un exceso de rayos ultravioleta puede desencadenar la enfermedad.

Tiene más complicaciones corneales que la forma palpebral. Personas de piel oscura pueden tener una forma mixta o la forma palpebral de la QCP. El hecho de que la forma límbica de QCP se ve más en personas de piel oscura no pareciera estar ligado a condiciones geográficas; los hijos de padres con piel oscura que permanecen en Europa tienden a presentar la forma límbica de QCP.

Como la QCP límbica y la CTL son de origen alérgico, se han usado tradicionalmente los esteroides en colirio. El mal uso de estos ha provocado casos trágicos de pérdida de la visión. Para nosotros los esteroides se reservan para los casos severos y sólo por vía oral. La eficacia de los estabilizadores de mastocitos, como lo son cromoglicato, lodoxamide (1-5) y tilavist, ha sido probada en muchos estudios.

MATERIAL Y METODOS

Determinar si el uso prolongado de lodoxamide produce una reducción objetiva de la proliferación límbica y si el uso de lodoxamide reduce o elimina la necesidad de terapia esteroidea. Hicimos un estudio abierto en 30 pacientes con CTL severa, quienes recibieron lodoxamide QID por 5 meses. La edad promedio de los pacientes es de 12 años (rango 3-20). Los pacientes fueron examinados antes del tratamiento, 2 semanas después y mensualmente.

RESULTADOS

La proliferación límbica ha desaparecido claramente al día 90.

Queratitis punctata y granos de Trantas están

ausentes al día 90; los infiltrados estromales estaban ausentes al día 30. Tratamiento con esteroides fue necesario sólo en 4 casos. El examen histológico y la microscopía electrónica mostraron desaparición del edema intersticial y regresión de la proliferación. El estudio mostró factores etiológicos posibles de la enfermedad, que han sido presentados en otras publicaciones y sobre los cuales otros estudios van a llevarse a cabo.

DISCUSION

El lodoxamide, un nuevo estabilizador de los mastocitos, no es sólo activo en el tratamiento de la QCP aguda, sino que es especialmente útil como terapia de mantenimiento. El presente estudio de 5 meses sobre 30 casos de CTL severa, demuestra la eficacia y seguridad del lodoxamide a este respecto. La eficacia del lodoxamide en la CTL puede indicar que previene la degranulación y liberación de mediadores por variedades especiales de mastocitos, como ha sido sugerido.

Los efectos mediados por mastocitos y eosinófilos provocan los múltiples signos y síntomas específicos de la QCP. La histamina liberada por los mastocitos tiene que ver con el prurito debilitante asociado a esta enfermedad y la vasodilatación, con aumento de la permeabilidad característica, los cuales producen la subsecuente infiltración por células inflamatorias. El nivel de granulación de los mastocitos es similar al que tienen los pacientes con conjuntivitis gigantopapilar, pero las concentraciones de histamina están substancialmente aumentadas en la queratoconjuntivitis primaveral. Este hallazgo sugiere un defecto en el metabolismo de la histamina en la patogénesis de esta enfermedad.

Los eosinófilos son atraídos a la conjuntiva por el factor quimiotáctico eosinófilo, uno de los mediadores liberados por los mastocitos (6). La proteína principal base eosinófila (PPBE), un mediador eosinófilo, ha sido aislada de úlceras corneanas y se piensa que tiene un papel en el daño corneal, al participar en la formación de úlceras y queratitis, asociadas con la queratoconjuntivitis primaveral. Además, la liberación de la PPBE por los eosinófilos luego de la degranulación primaria de los mastocitos, ayuda a mantener la persistencia del proceso inflamatorio.

El estímulo de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatetranoicos del ácido araquidónico liberado por la membrana de los

mastocitos, prolongan la reacción alérgica, y median su progresión hacia una inflamación más complicada y crónica. La prostaglandina D₂, la prostaglandina principal en la reacción alérgica, provoca una descarga mucosa tenaz, un infiltrado eosinófilo, y efectos vasculares conjuntivales (hiperemia y aumento de la permeabilidad). Los leucotrienos producidos por la vía de la lipo-oxigenasa de la cascada del ácido araquidónico, han sido identificados en las lágrimas de pacientes alérgicos. El leucotrieno B₄, que produce una intensa infiltración eosinófila y neutrófila, ha sido detectado en lágrimas de pacientes con queratoconjuntivitis primaveral. Además, el ácido hidroxieicosatetranoico, que se encuentra en las lágrimas de estos pacientes es conocido por ser un potente mediador en la producción de moco en los pulmones y tiene un papel importante en la producción de moco en la queratoconjuntivitis primaveral. La CTL se diferencia de la QCP sólo por el hecho de que otras categorías de mastocitos están involucrados. Esto será desarrollado luego.

CONCLUSION

La solución oftálmica de lodoxamide al 0,1% es un tratamiento efectivo, bien tolerado e inocuo para la CLT, como lo son el cromoglicato de sodio y el tilavist. El lodoxamide es el mejor tratamiento para

esta enfermedad potencialmente causante de ceguera. En la gran mayoría de los casos, el lodoxamide hizo innecesario el uso de corticoides y así puede disminuir los efectos iatrogénicos producidos por la automedicación de esteroides en países en desarrollo.

REFERENCIAS

1. Verin PH, Fritsch D. Lodoxamide, a maintenance preventive agent for treatment of vernal keratoconjunctivitis. Poster N° 28): Suplemento de Ophthalmology, setiembre 1989.
2. Buckley RJ. Vernal keratopathy and its management. Trans Ophthalmol Soc UK 1981;101:234-238.
3. Fahy G, Easty DL, Collum L, Lumbroso P, Ober M, Verin PH, Mackie I, Verstappen. Double masked efficacy and safety evaluation of lodoxamide 0,1%. Ophthalmic versus opticrom 2%. Proceedings of the VIIIth Congress of Ophthalmology, Lisboa. Elsevier 1988:341;392.
4. Collum LMT, Easty DL, et al. A three month clinical evaluation of tropical lodoxamide tromethamine for the control of allergic conjunctivitis. XXVI International Congress of Ophthalmology Singapore (Abstract 1990).
5. Caldwell DR, Verin PH, Hartwich-Young R, Meyer SM, Drake MM. Treatment of VKC with lodoxamide. Am J Opht 1992;113:632-637.
6. Trocme SD, Bartley GB, Campbell RJ, Gleich GJ, Leiferman KM. Eosinophil and neutrophil degranulation in ophthalmic lesions Wegener's granulomatosis Arch. Ophthalmol 1991;109:1585.

“Dinero y elección de una carrera”

Los ingresos de los médicos han sido diversamente desacreditados como contribuyentes a los altos costes de la atención de la salud en los Estados Unidos y han sido defendidos como una compensación razonable al trabajo duro, las serias reponsabilidades y los largos años de entrenamiento. La percepción pública es que muchos doctores ganan demasiado. Con todo, la promesa de un relativamente seguro futuro financiero atrae a muchos de los mejores estudiantes hacia la profesión. Esta infusión de talentos contribuye al progreso médico y una alta calidad de atención.

Las estadísticas sobre los ingresos de los médicos ocultan las tremendas variaciones entre los especialistas y los prácticos de cuidados primarios. En 1992, el ingreso neto promedio de los médicos (después de gastos, pero antes de los impuestos) fue de 148 000 dólares, de acuerdo a la cifras recopiladas por la Asociación Médica Americana. Una cuarta parte de los médicos, la mayoría médicos de cuidados

primarios, tienen ingresos de 100 000 o menos. Un cuarto, sobre todo los especialistas, ganan 203 000 o más

...Weeks y col. comparan sistemáticamente los típicos costes de educación y los ingresos de los médicos con los graduados en administración o negocios, abogados y dentistas. Los médicos fueron divididos en grupos de cuidados primarios y especialistas. Los hallazgos básicos fueron que los de cuidados primarios se ubican substancialmente peor, en términos de recuperación de su inversión en educación profesional, que los especialistas médicos o cirujanos, los abogados, las personas en negocios y que los dentistas. Aun cuando los especialistas tienen, considerablemente, mejores recuperaciones financieras que los médicos de cuidados primarios, los abogados que trabajan en bufetes legales y los especialistas dentales lo hacen mucho mejor” (Steinbrook R. Money and career choice. N Engl J Med 1994;330:1311-1312).