

# Comparación de la eficacia de la prednisolona y la rimexolona en el tratamiento de iridociclitis aguda en pacientes HLA-B27 positivos

Lourdes Arellanes-García,<sup>a\*</sup> Gonzalo Padilla-Aguilar,<sup>b</sup> Patricia Navarro-López<sup>a</sup> y Cynthia Espinoza-Martínez<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, México, D.F.

<sup>b</sup>Servicio de Glaucoma, Hospital Centro Médico ISSEMIN, Municipio de Metepec, Estado de México.

<sup>c</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Ntra. Señora de la Salud, San Luis Potosí, S.L.P.

Recibido en su versión modificada: 3 de febrero del 2005

aceptado: 22 de abril del 2005

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad de las suspensiones oftálmicas de acetato de prednisolona al 1% y de rimexolona al 1%, en el tratamiento de la uveítis anterior aguda (UAA) en pacientes HLA-B27+.

**Material y métodos:** Se seleccionaron al azar 68 pacientes con UAA HLA-B27+ para tratamiento con acetato de prednisolona al 1% o rimexolona al 1%. En todos los pacientes la inflamación en cámara anterior era leve a moderada. La presión intraocular (PIO) y el grado de inflamación fueron evaluados semanalmente durante seis semanas. Fue un estudio clínico prospectivo, aleatorio y doble ciego.

**Resultados:** Al cuantificar las células en cámara anterior no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro grupos. En el grupo de rimexolona el flare disminuyó desde la primera semana. En los grupos la presión intraocular se elevó con respecto a la basal desde la primera semana, la variación fue más significativa en el grupo de rimexolona. La PIO final fue menor en el grupo de rimexolona, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusión:** Para el tratamiento de la UAA HLA-B27+, leve a moderada, la rimexolona al 1% y la prednisolona al 1% tiene una eficiencia similar. En este estudio las variaciones de presión intraocular en los dos grupos no fueron clínicamente significativas.

## Palabras clave:

Uveítis anterior, flare, células, rimexolona, acetato de prednisolona, HLA-B27, presión intraocular

## SUMMARY

**Purpose:** To compare the efficacy and safety of prednisolone acetate 1% vs. rimexolone 1% ophthalmic suspension in the treatment of acute anterior uveitis (AAU) in HLA-B27+ patients.

**Methods:** Sixty-eight AAU HLA-B27+ patients were randomly selected for treatment with prednisolone acetate 1% or Rimexolone 1%. All patients showed mild to moderate anterior chamber inflammation. This was a prospective, randomized, double blind, clinical trial.

**Results:** There was no statistically significant difference between both groups when anterior chamber cells were measured. In the rimexolone group, flare diminished since the first week. In both groups the intraocular pressure (IOP) raised since the first week; the increase was highly significant in the rimexolone group. Final intraocular pressure was higher in the prednisolone group.

**Conclusion:** Rimexolone 1% is as effective as prednisolone acetate 1% in the treatment of mild to moderate AAU HLA-B27+. IOP increased in both groups, but this variation was not clinically significant.

## Key words:

Anterior uveitis, flare, cells, rimexolone, prednisolone acetate, HLA-B27, intraocular pressure

## Introducción

Los corticosteroides tópicos se utilizan ampliamente en el manejo de la inflamación intraocular, particularmente cuando no es de origen infeccioso y afecta primordialmente las estructuras del segmento anterior. Su uso conlleva efectos adversos entre los que se encuentran: mayor predisposición a infecciones oculares, desarrollo de catarata y aumento transitorio o permanente de la presión intraocular, este último asociado al desarrollo de glaucoma.<sup>1,2</sup> Debido a

esto ha existido un gran interés por encontrar agentes antiinflamatorios que no produzcan dichos efectos. Ejemplo de ello son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que no se asocian, o se asocian con menor frecuencia, a los efectos indeseables previamente mencionados, pero que son menos efectivos que los antiinflamatorios esteroideos en el control de la inflamación intraocular.<sup>3</sup>

En estudios recientes, un nuevo corticosteroide sintético, la rimexolona al 1% en suspensión oftálmica, ha demostrado ser eficaz en el manejo de las uveítis anteriores de

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Lourdes Arellanes-García. Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares. Hospital. Dr. Luis Sánchez Bulnes, Asociación Para Evitar la Ceguera en México. Vicente García Torres 46, San Lucas, Coyoacán. México D.F. C.P. 04030. Correo electrónico: agml@servidor.unam.mx / lourdes.arellanes@apec.com.mx

diferentes etiologías. Se ha informado, además, que este medicamento tiene una baja tendencia a producir elevación de la presión intraocular (PIO).<sup>4,5</sup>

Foster y cols.<sup>4</sup> compararon la eficacia terapéutica de la rimexolona al 1% vs el acetato de prednisolona al 1% en pacientes con inflamación intraocular. El grupo por ellos estudiado fue heterogéneo, pues incluyeron uveítis agudas (postraumáticas o no), uveítis crónicas e iridociclitis recurrentes. En tan diferentes tipos de uveítis resulta difícil comparar el grado de control de la inflamación logrado con los tratamientos.

Diversos autores han reportado que la uveítis anterior en pacientes HLA B-27 positivos tiene características clínicas bien definidas.<sup>6</sup> como son: inicio súbito, unilateralidad, corta duración (menor a tres meses), recurrencia, y estar asociadas con frecuencia a hipotensión ocular, edema macular quístico y formación de sinequias posteriores. Estas manifestaciones pueden observarse independientemente de que la inflamación ocular esté asociada o no a enfermedades sistémicas.<sup>6</sup>

El propósito principal de este estudio fue evaluar la eficacia de la rimexolona al 1% y del acetato de prednisolona al 1% en suspensión oftálmica, en el control de la uveítis anterior aguda (UAA), en pacientes HLA-B27+. También se valoró si durante el tratamiento con alguno de los dos medicamentos hubo variación de la PIO con respecto a la basal.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio clínico controlado, longitudinal, experimental, descriptivo, comparativo, aleatorio y doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del acetato de prednisolona al 1% y de la rimexolona 1% en suspensión oftálmica en el tratamiento de la uveítis anterior aguda en pacientes HLA-B27+. El periodo de estudio fue de agosto de 2000 a diciembre de 2001.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de UAA, que acudieron por primera vez a la clínica, que previamente no hubieran recibido tratamiento con esteroides tópicos o sistémicos, de cualquier sexo, mayores de 18 años de edad, con inflamación intraocular leve o moderada localizada exclusivamente en la cámara anterior y vítreo anterior, unilateral y en quienes se hubiera demostrado serológicamente el antígeno HLA-B27.

Se consideró inflamación leve aquélla en la que se observaran flare +, células + en cámara anterior y células + en vítreo anterior. Se clasificó como moderada aquélla en la que se observaran de ++ a +++ de flare o células en cámara anterior y de ++ a +++ de células en vítreo.<sup>7,8</sup>

Los criterios de exclusión fueron: antecedente de inflamación intraocular, diagnóstico de glaucoma, traumatismo ocular quirúrgico o no, uveítis anterior severa, cicatrices o lesiones inflamatorias en el segmento posterior, bloqueo pupilar e iris bombé aun con presión baja o normal.

En la primera visita, a todos los pacientes se les hizo historia clínica y exploración oftalmológica completas, incluyendo revisión de vítreo y retina bajo midriasis farmacológica. Se tomaron además, 5 ml de sangre periférica que se utilizó para detectar la presencia del antígeno HLA-B27 mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad.<sup>9</sup>

Posteriormente se evaluó a los paciente cada semana durante seis semanas. En cada visita se registraron: agudeza visual (A.V.), PIO, presencia de depósitos retroqueráticos, grado de inflamación en cámara anterior y vítreo anterior<sup>7,8</sup> y presencia de sinequias y de opacidades en cristalino. El médico evaluador fue siempre un médico de base que ignoraba el esquema de tratamiento asignado al paciente.

Mediante la técnica de aleatorización por bloques equilibrados se distribuyeron los pacientes en dos grupos. Al grupo A se le administró acetato de prednisolona al 1% y al grupo B rimexolona al 1%, en suspensión oftálmica, con las siguientes dosis: una gota cada hora los primeros tres días, posteriormente una gota cada 2h los siguientes cuatro días, cada 4 h la segunda semana, cada 6 h la tercera, cada 8 h la cuarta, cada 12 h la quinta y cada 24 h la sexta. Todos los pacientes fueron tratados simultáneamente con midriáticos y ciclopléjicos.

Los criterios de éxito fueron el control de la inflamación en un máximo de seis semanas, elevación de la presión no mayor a 21 mm Hg, ni mayor de 8 mm Hg respecto de su valor basal.

Los criterios de falla fueron la presencia de inflamación moderada a la tercera semana de tratamiento, aumento del grado de inflamación respecto de lo basal en cualquier momento del estudio, aumento de la PIO por arriba de 21 mm Hg por más de una semana o mayor de 8 mm Hg respecto del valor basal sin tratamiento con hipotensores oculares.

El análisis de los resultados se realizó con estadística descriptiva. Las diferencias porcentuales entre grupos se determinaron a través de la prueba de  $\chi^2$ . Las diferencias de medidas repetidas se establecieron con prueba de Friedman y las significancias puntuales con prueba de Wilcoxon. Las variables que se analizaron en comparación de medias se hicieron con prueba t de Student.

## Resultados

Se estudió un total de 68 pacientes: 30 en el grupo de prednisolona y 38 en el de rimexolona. El cuadro I resume las características iniciales de los pacientes. Como se observa en el grupo de prednisolona predominaron los varones en comparación con el de rimexolona, en el que la proporción de hombres y mujeres fue similar. El resto de características iniciales fueron similares en uno y otro grupos.

En cuanto al control inflamatorio logrado con los medicamentos (Cuadro II), se observó que la reducción de células en cámara anterior encontrada en los grupos fue similar, con una mediana de +++ al inicio del estudio y de + a las seis semanas de tratamiento con los medicamentos (Friedman,  $p < 0.001$ , para uno y otro grupos). La reducción de la celularidad se observó desde la primera semana en el grupo de prednisolona y a partir de la segunda en el de rimexolona. Al comparar si hubo diferencia en la reducción de células entre los grupos, durante cada una de las visitas de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas (U de Mann-Whitney,  $p > 0.236$ ).

Con respecto a la desaparición del flare, los resultados fueron diferentes para cada grupo (Cuadro II). En el tratado con prednisolona el flare presentó una mediana inicial de ++, la cual se mantuvo igual a lo largo de las seis semanas de tratamiento. En el grupo de rimexolona el flare tuvo una

**Cuadro I. Características clínicas y demográficas iniciales por grupo**

	Prednisolona	Rimexolona	P
N	30	38	
Sexo (% / N)	Masculino (80 / 24) Femenino (20 / 6)	Masculino (55.3 / 21) Femenino (44.7 / 17)	0.029*
Edad ( $\bar{x} \pm DS$ )	36.30 $\pm$ 16.81	34.63 $\pm$ 14.17	0.659***
C.V. <sup>1</sup> (mediana)	3 / 10	3 / 10	0.876**
Flare (mediana)	2+	2+	0.709**
Células (mediana)	3+	3+	0.713**
PIO ( $\bar{x} \pm DS$ )	13.17 $\pm$ 3.90	12.87 $\pm$ 2.92	0.719***
Duración ataque (días) $\pm DS$	2.67 $\pm$ 1.47	2.26 $\pm$ 1.46	0.264***

<sup>1</sup> Capacidad visual; \*  $\chi^2$ ; \*\* U de Mann-Whitney; \*\*\* t de Student

mediana inicial de ++ que disminuyó a una mediana de + a partir de la primera semana de tratamiento, manteniéndose así hasta el final del estudio (Friedman,  $p < 0.001$ ). Al comparar la eficiencia para el control del flare entre los grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de rimexolona en cada una de las visitas de la primera a la sexta semanas (U de Mann-Whitney,  $p < 0.017$ ).

La variación de la presión intraocular fue una de las variables de desenlace más importantes. Ni la prednisolona ni la rimexolona provocaron elevación clínicamente significativa de la PIO (Cuadro III). Sin embargo al analizar la significancia estocástica de estos cambios dentro de cada grupo sí se encontraron diferencias significativas (Friedman, prednisolona  $p = 0.013$ ; rimexolona  $p = 0.008$ ). Al comparar la PIO final en el grupo de prednisolona y el de rimexolona, se encontró una presión menor en el grupo de rimexolona (15.33  $\pm$  3.03 vs 13.66  $\pm$  3.07,  $p = 0.028$ )

## Discusión

Las uveítis son procesos inflamatorios que afectan diversos tejidos intraoculares, como iris, cuerpo ciliar y coroides. Las uveítis anteriores son aproximadamente cuatro veces más frecuentes que las uveítis posteriores y se presentan más comúnmente entre los 20 y 50 años de edad<sup>10</sup>. La inflamación puede manifestarse de manera aguda, crónica o recurrente y puede ser uni o bilateral.

Las uveítis no infecciosas que involucran al segmento anterior del ojo, responden generalmente a la aplicación frecuente de corticosteroides tópicos. Los que actualmente se utilizan con mayor frecuencia son la dexametasona, la prednisolona, la hidrocortisona y la fluometolona.<sup>11,12</sup>

Los corticosteroides regulan el proceso inflamatorio interfiriendo en las respuestas celulares inhibiendo la liberación de enzimas y de citoquinas proinflamatorias que son responsables del reclutamiento de células inflamatorias hacia los sitios afectados.<sup>12</sup> Inhiben, además, la vasodilatación y modifican la circulación de células linfoides e inflamatorias.<sup>12</sup>

Los agentes antiinflamatorios esteroideos tienen diversos efectos secundarios indeseables de los cuales, a nivel ocular, el más importante es el aumento de la PIO. La elevación de la PIO inducida por corticosteroides puede desencadenar, en pacientes susceptibles, la aparición de glaucoma

que, generalmente, se presenta en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento.<sup>11</sup> Esta complicación parece deberse a una disminución de la facilidad de flujo del humor acuoso y se relaciona con la frecuencia y duración de la aplicación del corticosteroide; sin embargo, al parecer no hay relación entre la gravedad del glaucoma y la efectividad antiinflamatoria del corticosteroide utilizado. Se ha reportado que cualquier esteroide capaz de penetrar dentro del ojo es capaz de afectar adversamente la salida del humor acuoso y, por lo tanto, de aumentar la presión intraocular.<sup>13</sup>

Se ha reportado que la estructura de la rimexolona al 1%, en suspensión oftálmica, es diferente a la de otros corticosteroides antiinflamatorios, además su limitada penetración intraocular y su concentración selectiva en ciertos tejidos oculares pueden disminuir su tendencia a elevar la PIO, manteniendo sin embargo su capacidad antiinflamatoria intraocular.<sup>5</sup>

El acetato de prednisolona al 1% ha sido considerado como el agente antiinflamatorio intraocular más efectivo, con una bioactividad mayor dosis a dosis que está disponible comercialmente.<sup>14</sup> Sin embargo, este excelente efecto antiinflamatorio conlleva el riesgo importante de elevar la PIO.<sup>1</sup>

En el presente estudio en el que se incluyeron pacientes con UAA, HLA-B27+, con inflamación leve o moderada, se encontró que el acetato de prednisolona al 1% y la rimexolona

**Cuadro II. Variación de células y flare durante las seis semanas de tratamiento**

	Prednisolona Células	Rimexolona	U de Mann- Whitney
Basal	+++	+++	
1ª. semana	+++	+++	
6ª. semana	+	+	$p > 0.236$
Basal vs. 6 sem.Friedman	$p < 0.001$	$P < 0.001$	
Flare			
Basal	++	++	
1ª. semana	++	+	
6ª. semana	++	+	$P < 0.017$
Basal vs. 6 sem.Friedman	n.s.	$p < 0.001$	

**Cuadro III. Comportamiento de la presión intraocular durante las seis semanas de tratamiento**

Grupo	N	PIO (x)	D.E	Mínimo	Máximo
<b>Prednisolona inicial</b>					
1ª semana	30	13.17	3.90	8	22
2ª semana	30	15.30	3.40	9	24
3ª semana	30	14.93	2.91	10	20
4ª semana	30	14.73	3.16	10	21
5ª semana	30	14.73	2.68	10	20
Final	30	14.30	2.47	10	19
	30	15.33	3.03	10	21
Friedman $p < 0.013$					
<b>Rimexolona inicial</b>					
1ª semana	38	12.87	2.92	8	22
2ª semana	38	14.18	2.45	11	22
3ª semana	38	14.39	2.05	10	19
4ª semana	38	14.37	2.21	10	19
5ª semana	38	14.13	2.43	10	21
Final	38	13.71	2.54	9	20
	38	13.66	3.07	8	22
Friedman $p < 0.008$					

PIO final prednisolona  $15.33 \pm 3.03$  vs PIO final rimexolona  $13.66 \pm 3.07$ .  $p = 0.028$

al 1%, en suspensión oftálmica fueron igualmente efectivos en la reducción de células inflamatorias en cámara anterior, desde la primera a la sexta semanas de tratamiento.

El flare es un fenómeno óptico en la cámara anterior causado por aumento en la permeabilidad de los epitelios ciliar e iridianos, y del endotelio vascular del iris, que permite la extravasación de proteínas de elevado peso molecular.<sup>15</sup> Este fenómeno constituye un valioso indicador de actividad inflamatoria en la cámara anterior. En el grupo de rimexolona se observó disminución del flare desde la primera semana de tratamiento, esto sugiere que la rimexolona puede ser más eficiente que la prednisolona en la reconstitución de la barrera hematoacuosa.

La PIO varió en uno y otro grupos a lo largo del estudio, esta variación fue estadísticamente significativa, sobre todo para el grupo de rimexolona. Al comparar la PIO final en los grupos se encontró una presión menor en el grupo de rimexolona. La elevación de la presión intraocular no fue clínicamente significativa, porque durante el seguimiento en ningún paciente la PIO se elevó por arriba de 24 mmHg durante más de una semana, y en ningún caso se indicó tratamiento con hipotensores oculares.

## Conclusiones

La administración tópica constituye la vía ideal de tratamiento para la mayoría de los procesos inflamatorios del segmento anterior del globo ocular.<sup>16</sup>

La tendencia de los esteroides a aumentar la PIO ha conducido a la síntesis de compuestos con adecuada actividad antiinflamatoria, pero con menor propensión a aumentar

la PIO (fármacos suaves). En este grupo se ha clasificado a la rimexolona.<sup>14</sup>

Determinar la utilidad real, indicaciones y efectos adversos de fármacos de reciente aparición en el mercado nacional, comparándolos con aquéllos considerados como "estándares de oro", en grupos de pacientes con características clínicas bien definidas, ayuda al médico a elegir el medicamento adecuado.

Nuestros resultados sugieren que el acetato de prednisolona al 1% y la rimexolona al 1%, en suspensión oftálmica, son igualmente eficaces en el tratamiento de la uveítis anterior aguda leve o moderada, en pacientes HLA B27+. Es posible que la rimexolona favorezca más rápidamente el restablecimiento de la barrera hematoacuosa.

Los medicamentos utilizados durante un periodo de seis semanas, no producen elevación clínicamente significativa de la presión intraocular.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Jans Fromow Guerra por el análisis estadístico: Servicio de Retina. Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" de la Asociación para Evitar la Ceguera en México México, D.F.

## Referencias

- Friedlaender MH. Corticosteroid therapy of ocular inflammation. *Int Ophthalmol*, 1983;23:175-182.
- Leopold IH, Gaster RN. Ocular inflammation and antiinflammatory drugs. En: *The cornea*. Kaufman HE, McDonald MB, Barron BA, Waltman SR (eds.) Churchill Livingstone, New York, 1988, pp 67-84.
- Fingeret M, Potter JW, Bartlett JD. Uveitis. En: *Clinical Ocular Pharmacology*. Bartlett JD, Jaanus SD. (Eds.) Butterworth Heineman. Boston 1989:623-638.
- Foster CS, Alter G, DeBarge LR, Raizman MB, Crabb JL, Santos CI, et al. Efficacy and safety of Rimexolone 1% ophthalmic suspension vs. 1% prednisolone acetate in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:171-182.
- Assil K, Massry G, Lehmann R, Fox K, Stewart R. Control of ocular inflammation after cataract extraction with rimexolone 1% ophthalmic suspension. *J Cataract Refract Sur*, 1997;23:750-757.
- Rosenbaum JT, HLA B27 Associated Disease. En: *Ocular Infection and Immunity*. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (Eds.). St. Louis, Mosby-Year Book, 1996:475-484.
- Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis: I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959;47:155-170.
- Kimura S. Sign and symptoms of uveitis: II. Classification of the posterior manifestations of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959; 47:171-176.
- Zachary A A, Teresi GA. *ASHI Laboratory Manual*, Second Edition. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Kansas City, 1990
- Darrell RW, Kurland L, Wagenerti P. Epidemiology of uveitis: incidence and prevalence in a small community. *Arch Ophthalmol* 1962;68:502-514
- Armaly MF. Effects of corticosteroid on intraocular pressure and fluid dynamics: 1. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol* 1963;70:482-491.
- Mindel JS, Tavittian HO, Smith H Jr, Walker EC. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1577-1578.
- Frangie JP, Leibowitz HM. Steroids. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:9-29.
- Mindel JS, Goldberg J, Tavittian HO. Similarity of the intraocular pressure response to different corticosteroids esters when compliance is controlled. *Ophthalmol* 1979;86:99-107.
- Jaanus SD, Leshner GA. Anti-Inflammatory drugs. In: *Clinical Ocular Pharmacology*. Bartlett JD, Jaanus SD (Eds.) 3a ed. Butterworth-Heinemann, Boston, 1995, pp 303-335.
- Harper SL, Chorich LJ, Foster CS. Diagnosis of Uveitis. In: *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Foster CS y Vitale AT (Eds.) WB Saunders, Philadelphia, 2001, pp79-103.
- Kulkarni PS. Steroids in Ocular Therapy. En: *Textbook of Ocular Pharmacology*. Zimmerman TJ, Karanjit SK, Mordechai S, et al. (Eds.) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp61-74.