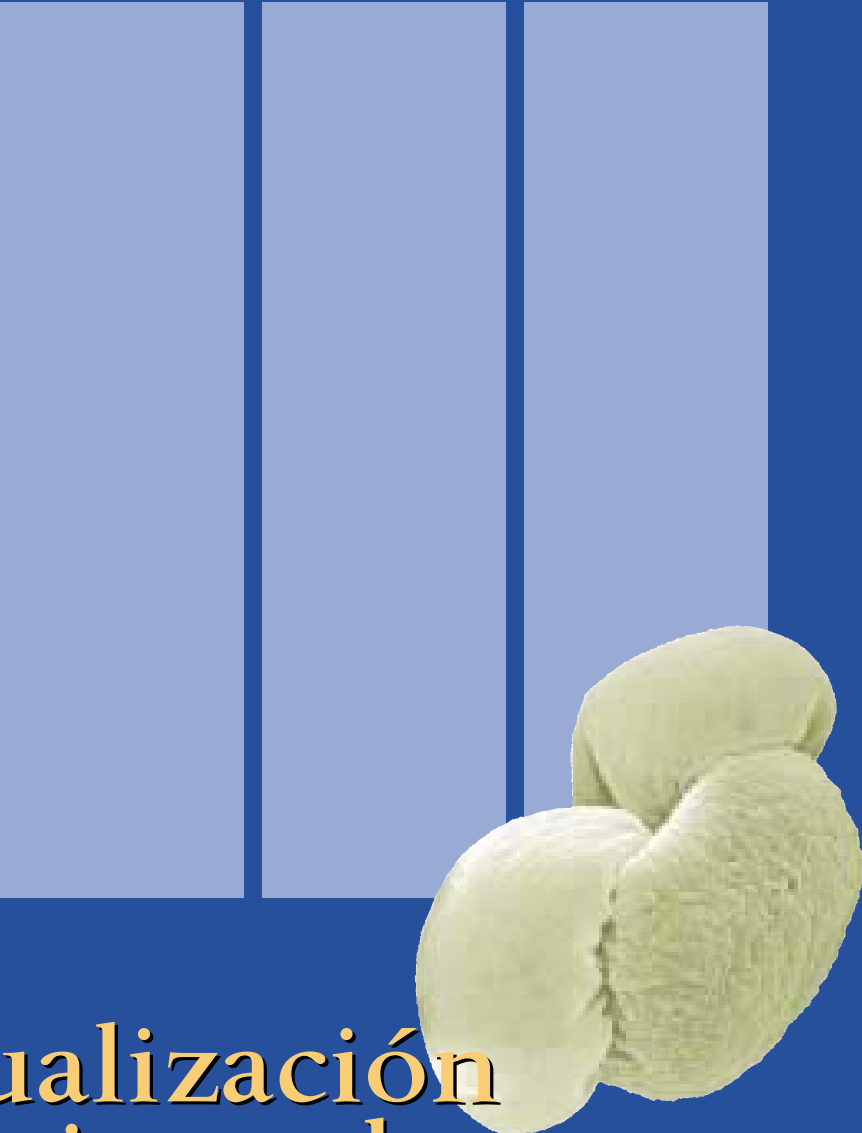




Actualización en alergia ocular

Tomo I

JOAN BARTRA TOMÀS
ELENA ARRONDO MURILLO

ESTEVE

Actualización en alergia ocular

Editorial Glosa

Ronda de Sant Pere, 22, principal 2.^a - 08010 Barcelona
Teléfonos 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax 932 684 923
E-mail: glosa@abaforum.es

Coordinación editorial

Carlos Manrubia

Dirección artística y producción

Gemma Boada

ISBN: 84-7429-164-X Obra completa

ISBN: 84-7429-165-8 Tomo I

Depósito Legal: B-9.842-2003

Soporte válido

© Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

© Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Actualización en alergia ocular

Tomo I

JOAN BARTRA TOMÀS

ELENA ARRONDO MURILLO

ESTEVE

AUTORES



ELENA ARRONDO MURILLO

Médico Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Mútua de Terrassa

JOAN BARTRA TOMÀS

Médico Adjunto. Servicio de Alergia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

M.^a TERESA CERDÀ I TRIAS

Médico Adjunto. Servicio de Alergia. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

ANNA CISTERÓ BAHIMA

Jefe de Servicio. Servicio de Alergia. Institut Universitari Dexeus. Barcelona

ERNESTO ENRIQUE MIRANDA

Médico Adjunto. Servicio de Alergia. Hospital General de Castellón

TONI SALVADOR PLAYÀ

Jefe de Servicio. Servicio de Oftalmología. Hospital Mútua de Terrassa

M.^a DEL MAR SAN MIGUEL MONCÍN

Médico Adjunto. Servicio de Alergia. Institut Universitari Dexeus. Barcelona

JOSEP TORRAS SANVICENS

Médico Adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Mútua de Terrassa

Imágenes exploración ocular:

Servicio de Oftalmología. Hospital Mútua de Terrassa

Imágenes plantas:

JORDI MORENO ROMERO

Unidad de Botánica. Universitat Autònoma de Barcelona

Imágenes polen:

JORDINA BELMONTE SOLER

Unidad de Botánica. Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDICE



Prólogo	11
Anna Cisteró Bahima	
Prólogo	13
Toni Salvador Playà	
Epidemiología y genética de la alergia ocular	15
M. ^a del Mar San Miguel Moncín	
Anatomía ocular	23
Elena Arrondo Murillo y Joan Bartra Tomàs	
Fisiopatogenia de la alergia ocular	31
M. ^a Teresa Cerdà i Trias	
Anamnesis y exploración en la alergia ocular	57
Elena Arrondo Murillo y Joan Bartra Tomàs	
Diagnóstico inmunoalergológico de la alergia ocular	81
Ernesto Enrique Miranda	

PRÓLOGO



Dos hechos nos impulsan a celebrar este nuevo tratado que un grupo de jóvenes especialistas de reconocida solvencia aportan ahora al conocimiento de la alergia ocular.

Por un lado, el aumento exponencial de la presencia de enfermedades alérgicas. Por el otro, la globalización y tecnificación progresiva e imparable de nuestra sociedad que multiplica los contactos de todo tipo con nuevas sustancias creando ambientes y atmósferas, limitadas o no, al entorno laboral, que provocan la necesidad de adentrarse en el conocimiento de territorios inexplorados.

Por todo ello, nos parece que una puesta a punto sobre este tema puede ayudar y deseamos que apasione tanto al especialista como al médico de medicina general interesado en el tema, al que acuden los pacientes afectados de esta patología.

La Dra. San Miguel nos recuerda en el primer tomo la importancia de la genética en esta afección y su epidemiología, así como los factores que predisponen a la aparición de esta patología. La Dra. Arrondo y el Dr. Bartra repasan la anatomía de las estructuras donde se desarrolla la alergia ocular y explican las peculiaridades de su exploración. La Dra. Cerdà abre la puerta a su fisiopatogenia y a continuación el Dr. Enrique hace las correspondientes disquisiciones sobre su diagnóstico y las técnicas empleadas para conseguirlo, que aunque siendo la mayoría las habituales del diagnóstico de otros tipos de alergia, en el ojo presentan un cariz distinto y una base inmunológica peculiar.

En el tomo II, el Dr. Bartra, el Dr. Torras y la Dra. Arrondo conjugan muy bien las especialidades para ofrecernos el capítulo de las formas clínicas en que se presenta esta patología así como el correspondiente al tratamiento. Los conocimientos procedentes de las dos especialidades, alergia y oftalmología, quedan muy bien detallados en el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Finalmente, en el tomo III se describen aquellos casos clínicos que son más habituales o más demostrativos para aplicar aquellos conocimientos que se habrán adquirido a lo largo de la obra.

Felicitemos a los autores que han contribuido a la realización de esta obra y esperamos y deseamos que el que es para nosotros magnífico “aggiornamento” al tema de la alergia ocular, contribuya a mejorar su conocimiento y a la más eficaz lucha contra ella.

Anna Cisteró Bahima

Jefe de Servicio. Servicio de Alergia.

Institut Universitari Dexeus.

Barcelona

PRÓLOGO



Una de las expresiones más peyorativas en el mundo de la oftalmología es la de: “...me he pasado el día viendo picores de ojo...”, indicando el nivel más bajo de calidad e interés clínicos de la actividad asistencial.

Este sentimiento, bastante extendido, tiene como consecuencia que el síntoma más frecuente en nuestras consultas no reciba la atención que se merece ni, por tanto, la solución al problema.

Tenemos en las manos el trabajo de unos compañeros que en parte por interés propio, en parte estimulados por su entorno inmediato y sobre todo porque la práctica diaria les ha hecho conscientes de la importancia del tema, pretende salir al paso del incorrecto enfoque, en muchos casos por falta de sistematización, de aquel signo clínico, el picor, el primero entre la plétora que forma la sintomatología de la alergia ocular.

Soy consciente de que los prólogos son poco leídos ya que los lectores de textos técnicos vamos a menudo directamente a tal o cual capítulo que nos pueda dar respuesta inmediata a nuestro interés puntual, y más en estos tiempos acelerados. Sin embargo, recomiendo una lectura reposada de los sucesivos capítulos para disfrutar del placer de adquirir o refrescar las bases anatómicas y fisiopatológicas de la alergia así como de su importante epidemiología, y así entender mejor las manifestaciones clínicas, su diagnóstico y por fin su tratamiento, entreteniéndonos en las ilustraciones y fotografías que han sido realizadas sacando tiempo de una agenda apretada con los pacientes en la puerta de la consulta, esperando.

Estoy seguro de que aquellos profesionales, ya sean médicos de familia, pediatras, alergólogos u oftalmólogos, en la consulta regular o en la urgencia, que se enfrenten una vez más con el “me pican los ojos, doctor” hallarán en esta obra la ayuda que precisan sus pacientes.

Muchas gracias por vuestra atención, disfrutad del libro.

Toni Salvador Playà

Jefe de Servicio de Oftalmología.

Hospital Mútua de Terrassa

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA DE LA ALERGIA OCULAR

M.^a DEL MAR SAN MIGUEL MONCÍN



INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado considerablemente en los países desarrollados. El 25 % de la población general presenta algún tipo de enfermedad alérgica. La mayoría de pacientes alérgicos presentan manifestaciones en diversos órganos diana, siendo frecuente la afectación alérgica a nivel ocular.

En un estudio realizado por Marrache et al. en 5.000 niños alérgicos, el 32 % de éstos presentaba afectación ocular como única manifestación de su alergia. Por otra parte, en algunos casos el componente alérgico ocular es el más invalidante. La alergia ocular es, por tanto, motivo frecuente de consulta a alergólogos, oftalmólogos, pediatras y médicos de atención primaria. Un mayor conocimiento de estas patologías, así como de los mecanismos inmunológicos y de la predisposición genética subyacente, podrían conducir a la aplicación de nuevas terapias y por tanto a un mejor control de estas enfermedades.

Dentro de las enfermedades alérgicas oculares consideraremos: la conjuntivitis alérgica aguda (clasificándose ésta en estacional o perenne según la forma de presentación, dependiendo del alérgeno implicado); la queratoconjuntivitis atópica; la queratoconjuntivitis vernal, la conjuntivitis papilar gigante y la dermatconjuntivitis de contacto.

EPIDEMIOLOGÍA

Son escasos los estudios epidemiológicos realizados sobre alergia ocular como tal. En la mayoría de estudios se considera a la alergia ocular en el contexto de otras enfermedades atópicas, principalmente a la rinitis, estudiando globalmente la rinoconjuntivitis.

Cada una de las distintas manifestaciones de la alergia ocular presenta una prevalencia diferente, pudiendo existir algunas diferencias entre las distintas prevalencias publicadas, dependiendo de diversos factores, como la zona en donde se estudian.

En un estudio prospectivo realizado por Belfort et al. en 134 pacientes con conjuntivitis alérgica en Sao Paulo visitados por especialistas en alergia ocular a nivel hospitalario, el 46 % de los pacientes padecía queratoconjuntivitis vernal, el 40 % queratoconjuntivitis atópica y el 8 % conjuntivitis alérgica perenne.

Estudios epidemiológicos tales como el International Study for Asthma and Allergies in Childhood demuestran que existen grandes diferencias en la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños y han sugerido que los factores étnicos son factores determinantes en la rinitis y la conjuntivitis alérgica, independientemente del ambiente externo del niño.

La importancia de la conjuntivitis alérgica reside más en su frecuencia que en su gravedad. Así, la conjuntivitis alérgica en sus distintas formas de presentación estacional o perenne es la forma de manifestación más frecuente de alergia ocular, correspondiendo a aproximadamente el 66 % de todas las enfermedades alérgicas oculares observadas en largas series de pacientes visitados.

La conjuntivitis alérgica se asocia muy frecuentemente a rinitis. En el estudio epidemiológico ALERGOLÓGICA realizado en España en 1995 se objetiva que el 50 % de los pacientes afectados de rinitis alérgica presentaba asociados síntomas conjuntivales.

Dependiendo del alérgeno implicado, aproximadamente el 90 % de los pacientes que presentan síntomas clásicos inducidos por polen presenta conjuntivitis alérgica en diverso grado de afectación, mientras que aproximadamente el 50 % de los pacientes con rinitis alérgica perenne tiene síntomas alérgicos a nivel ocular.

La queratoconjuntivitis vernal es una patología inflamatoria que cursa con afectación bilateral y grave pudiendo producirse alteraciones visuales. Es la forma más rara, constituyendo entre el 0,5 y el 1 % de las enfermedades oculares en la mayoría de países. Los niños afectados suelen presentar antecedentes personales o familiares

de atopia. Podemos encontrar esta patología en todo el mundo, aunque es más frecuente en regiones áridas con clima cálido tales como el área mediterránea, el centro y sur de América y el centro de África. La incidencia de esta patología varía de país a país, y también pueden existir variaciones considerables en una misma región de un año a otro. Es más frecuente en el sexo masculino y generalmente afecta a niños en edad prepúber.

La queratoconjuntivitis atópica es la afectación inflamatoria alérgica, bilateral y grave que aparece en algunos pacientes afectos de dermatitis atópica. Entre el 15-40 % de los pacientes afectos de dermatitis atópica presenta queratoconjuntivitis atópica. No se han realizado estudios genéticos específicos en la queratoconjuntivitis atópica. La prevalencia de sensibilización a neumolárgenos habituales en estos pacientes es alta. Así, hasta el 90 % presenta tests cutáneos positivos principalmente a ácaros del polvo doméstico y epitelio de gato.

La conjuntivitis papilar gigante es una patología alérgica inflamatoria en la que se afecta normalmente la conjuntiva palpebral superior y se asocia al uso de prótesis oculares, fundamentalmente a lentes de contacto. Se estima que el 1-5 % de pacientes que usan lentes de contacto rígidas y el 10-15 % de los que usan lentes de contacto blandas desarrolla una conjuntivitis papilar gigante. El grupo de edad en el que aparece con más frecuencia es en el que se utilizan lentes de contacto, es decir, en edades comprendidas entre la adolescencia y los 40 años. No se han realizado estudios genéticos en esta entidad.

GENÉTICA

El concepto de atopia, introducido por Coca y Cooke en 1923, ha sido asociado con una predisposición genética durante mucho tiempo, a pesar de la falta de evidencias sustanciales que demostraran un claro patrón hereditario. El componente hereditario de la respuesta IgE se sospechó ya en los primeros estudios que observaban una agrupación familiar de las enfermedades alérgicas. En la actualidad, no hay ninguna duda de que existe una contribución genética en la patogénesis de las enfermedades alérgicas: estudios en familias y en gemelos han demostrado la influencia de los genes en el desarrollo de alergia. Hay familias en las que varios miembros presentan enfermedades alérgicas, y sabemos que los hijos de padres alérgicos tienen un riesgo mayor de padecer alguna enfermedad alérgica. Los estudios realizados en los últimos años, y principalmente con la aplicación de técnicas de biología molecular,

han aportado importantes avances en el conocimiento de las enfermedades alérgicas. No obstante, no puede considerarse que las enfermedades alérgicas sean causadas por el efecto de un único gen, ni por el resultado de una suma de efectos mendelianos; deberían considerarse como el resultado de los efectos de varios genes interactivos, junto con la influencia de múltiples factores ambientales.

Las enfermedades alérgicas oculares claramente presentan un fuerte componente hereditario, aunque la herencia de estas enfermedades tampoco sigue el clásico patrón mendeliano, lo que sugiere que la implicación genética en la alergia ocular es compleja y multifactorial.

La mayoría de estudios de investigación genética se han centrado en otras patologías alérgicas como el asma, la dermatitis atópica y la rinitis, siendo muy escasos los estudios realizados en la patología alérgica ocular. Las enfermedades alérgicas oculares comparten diversas características clínicas y patogénicas con el resto de manifestaciones de la enfermedad alérgica, por lo que la mayoría de conocimientos que disponemos sobre la predisposición genética a la alergia ocular se extrapola de los encontrados en otras enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis o la dermatitis atópica.

En cualquier patología se pueden realizar principalmente 3 tipos de estudios genéticos:

1. Estudios genéticos convencionales de tipo epidemiológico, estudiando la presencia de una determinada patología en una población o en una familia.
2. Estudios de asociación con HLA.
3. Mapeo génico.

Existe una fuerte predisposición genética en la conjuntivitis alérgica. En el estudio realizado por Bonini et al. en 195 pacientes afectados de queratoconjuntivitis vernal, el 45 % de los mismos presenta antecedentes familiares de atopia.

Así mismo, también parece existir un factor hereditario en la queratoconjuntivitis atópica.

Diversos estudios han investigado la implicación de los genes ligados al HLA en el reconocimiento antigénico y en la respuesta alérgica. Estos estudios se han centrado en el papel de los antígenos de HLA de clase II en la interacción entre epítomos antigénicos específicos y receptores de células T durante la presentación antigénica, aunque hasta el momento no existe una clara evidencia de la asociación entre HLA y

alergia ocular. Mediante el mapeo génico se ha buscado directamente los cromosomas implicados en distintas patologías alérgicas, aunque la mayoría de estos estudios se han focalizado en el asma y en la atopia. El cromosoma 5 contiene un *cluster* génico que codifica diversas citocinas incluyendo la IL-4, IL-13, IL-3, IL-5 y el interferón γ . Se han encontrado anomalías de esta región del cromosoma 5 en el asma y en otras enfermedades alérgicas. Dada la implicación de estas citocinas también en la patogénesis de las enfermedades alérgicas oculares, parecería razonable sugerir la implicación de este *cluster* génico en el desarrollo de la alergia ocular.

Uno de los pocos estudios genéticos publicados en alergia ocular es el realizado por Nishinura et al. sobre la implicación de diversos cromosomas en la conjuntivitis alérgica. Estos autores encuentran evidencia de vínculo genético de la conjuntivitis alérgica con los cromosomas 5, 16 y 17. Por otro lado, detectan una asociación débil con el cromosoma 6 cuando los estudios se restringen a alérgenos específicos, y no detectan evidencias de asociación de la conjuntivitis con los cromosomas 11 y 12. En este trabajo se sugiere la existencia de genes responsables de enfermedad alérgica órgano-específica.

La investigación de los factores genéticos implicados en las enfermedades alérgicas se ha focalizado principalmente en los genes directamente implicados en el control de la producción de IgE, y en la activación de los linfocitos T *helper* y las citocinas proinflamatorias. Se han asociado con fenotipos asmáticos polimorfismos del factor de necrosis tumoral y del adrenorreceptor β_2 y del HLA DQB1. Con fenotipos de atopia se han asociado polimorfismos de la IL-4, IL-4R, HLA DRB1 y de la subunidad $\alpha\delta$ del receptor de las células T. Sin embargo, como se ha visto en otros estudios genómicos, hay una importante variación étnica. Así, en un estudio realizado en nuestro país en población canaria no encuentran evidencia de asociación entre los marcadores de IL-4R1 y el receptor de alta afinidad de la cadena β con la enfermedad atópica. Se han propuesto muchos genes como candidatos de ser los implicados en estas patologías, aunque aún es necesario realizar más estudios que verifiquen estos datos.

Se están realizando esfuerzos en todo el mundo en identificar los genes implicados en las enfermedades alérgicas, debido al convencimiento de que la identificación de estos genes puede llevar al desarrollo de nuevas terapias. Las moléculas implicadas en la reacción alérgica como citocinas, quemocinas y sus receptores, moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y factores de transcripción podrían llevar a la identificación de genes implicados en las enfermedades alérgicas. Los estudios

realizados hasta el momento sugieren la existencia de una heterogeneidad genética en las enfermedades alérgicas.

En conclusión, podríamos decir que la implicación de los factores genéticos en la alergia ocular no está todavía suficientemente aclarada. Aunque los estudios realizados en otras enfermedades alérgicas pueden aportar datos útiles en el conocimiento de la alergia ocular, son todavía necesarios más estudios en las enfermedades alérgicas en general, aunque también serían interesantes los estudios centrados en la alergia ocular. Todo ello nos podría conducir no sólo a aumentar nuestro conocimiento en estas enfermedades sino también a mejorar el tratamiento y control de las mismas.

Bibliografía

- Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergia e inmunología Clínica; 1995.
- Belfort R, Marbeck P, Hsu CC, Freitas D. Epidemiological study of 134 subjects with allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:38-40.
- Bielory L. Allergic and immunological disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. En: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editores. *Allergy: Clinical & Practice*. St. Louis: Mosby; 1998. p. 1148-61.
- Bloch-Michel E, Verin P, Dibia A. Observatoire des allergies oculaires. National epidemiologic survey of chronic (perennial) allergic conjunctivitis and/or keratoconjunctivitis seen in ophthalmology. *Allerg Immunol (Paris)* 1996;28: 234-41.
- Bonini S, Lambiasi A, Bonini S. Genetics of ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;31-2.
- Bonini S, et al. Cross sectional survey and natural history of 195 patients with vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:S547.
- Friedlaender MH. Current concepts in ocular allergy. *Ann Allergy* 1991;67:5-13.
- Hjern A, Haglund B, Hedlin G. Ethnicity, childhood environment and atopic disorder. *Clin Exp Allergy* 2000;30:521-8.
- Katellaris CH. Allergic rhinoconjunctivitis. An overview. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:66-8.
- Marrache F, Brunet D, Frandeboeuf J, et al. The role of ocular manifestations in childhood allergy syndromes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1978;18:151-5.
- Morrison JFJ. Genetic and ethnic factors in allergy and asthma. *Allergy* 1999;54:9-11.
- Nishimura A, Campbell-Meltzer RS, Chute K, Orrell J, Ono SJ. Genetics of allergic disease: evidence for organ-specific susceptibility genes. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124:197-200.
- O'Shea JG. A survey of vernal keratoconjunctivitis and other eosinophil-mediated

- external eye diseases amongst Palestinians. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:149-57.
- Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:233-52.
- Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology* 2002;106:1-10.
- Torres-Galván MJ, et al. IL4-R1 (5q31-q33) and FcεRI-β (11q13) markers and atopy: a case/control study in a Spanish population. *Allergy* 2001;56:159-63.

ANATOMÍA OCULAR

ELENA ARRONDO MURILLO
JOAN BARTRA TOMÀS



Para entender las distintas formas clínicas de la alergia ocular así como sus mecanismos fisiopatogénicos debemos conocer las estructuras anatómicas sobre las que se asientan todos estos procesos.

El ojo, anatómicamente, lo podemos dividir en 4 partes:

1. El globo ocular, que sería el órgano receptor en el que se ubica la retina (membrana sensible a la luz) y un sistema óptico que conduce los haces luminosos hasta ella.
2. Vía óptica: mecanismo de transmisión del sistema nervioso que transporta los impulsos de la retina al córtex cerebral donde son procesados.
3. Sistema muscular extraocular que permite al globo ocular los movimientos propios para determinar el campo de recepción.
4. Anejos oculares: constituido por los anejos destinados a alojar y proteger al globo ocular.

Esta última parte o división anatómica es la que contiene la conjuntiva tarsal y palpebral, las glándulas lacrimales y los párpados, que son las estructuras afectoras y efectoras en la alergia ocular, aunque también la córnea, elemento anatómico englobado dentro de la estructura del globo ocular, sufre las consecuencias de la fisiopatogenia de algunas formas clínicas de la alergia ocular.

CÓRNEA

Es una estructura transparente (debido a la distribución regular de las fibras de colágeno y a la ausencia de trama vascular) con morfología de casquete esférico que ocupa la porción más anterior del globo ocular. Su forma es ovalada con un diámetro horizontal medio de 12,6 mm y vertical de 11,7 mm, y su espesor variable siendo mayor en la zona periférica que en el centro. Es la lente más potente del ojo.

Al ser una estructura totalmente avascular, para su metabolismo depende de la difusión de metabolitos desde el humor acuoso en su parte posterior, de la película lacrimal en su porción anterior y de los vasos sanguíneos del limbo (estructura que rodea toda la periferia corneal en su continuación con la esclera).

Si se realiza una disección microscópica se distinguen 5 capas en la córnea:

1. Epitelio: se trata de un epitelio escamoso estratificado no queratinizado formado por 5 hileras de células aproximadamente con una gran capacidad de regeneración a partir del epitelio basal del limbo esclerocorneal.
2. Membrana de Bowman: capa acelular fina y muy transparente formada por fibras de colágeno.
3. Estroma: constituye el 90 % del espesor corneal total. Formado por haces densos y regularmente paralelos de colágeno que forman laminillas y una sustancia fundamental con escasos queratinocitos y leucocitos.
4. Membrana de Descemet: condensación del estroma corneal que forma la capa más resistente y elástica de la córnea.
5. Endotelio: monocapa de células hexagonales sin capacidad regenerativa que tapiza la cara interna de la córnea y está en contacto con el humor acuoso. Mantiene la transparencia corneal regulando una adecuada hidratación (75-80 %).

La córnea es una estructura rica en terminaciones nerviosas sensitivas amielínicas procedentes del nervio oftálmico que se localizan en el estroma superficial y a nivel subepitelial.

En los estudios histoquímicos se ha observado que la córnea también está dotada de receptores de histamina H1, con la consiguiente relevancia en el papel que puede jugar esta estructura no sólo en las secuelas de un proceso grave de una queratoconjuntivitis vernal o atópica sino también en la fisiopatogenia de las otras formas clínicas de la alergia ocular.

CONJUNTIVA

Membrana mucosa vascularizada de revestimiento responsable de la secreción de mucus que se requiere para la estabilidad de la película lagrimal y transparencia corneal. Está ricamente vascularizada y contiene los componentes celulares inmunológicos necesarios para iniciar y mediar las reacciones inflamatorias y sintetizar las distintas inmunoglobulinas. Anatómicamente presenta tres porciones:

1. Conjuntiva tarsal o palpebral: parte del borde libre palpebral (en la zona de transición del epitelio estratificado escamoso queratinizado propio del párpado al epitelio estratificado escamoso no queratinizado propio de la conjuntiva) hasta la zona del fórnix. La conjuntiva tarsal está fuertemente unida al tarso.
2. Conjuntiva bulbar: recubre el globo ocular hasta el limbo esclerocorneal donde se adhiere firmemente a la cápsula de Tenon. La podemos dividir en dos partes:
 - A) Parte escleral: se extiende desde el fórnix al limbo esclerocorneal.
 - B) Parte limbar: forma un anillo de aproximadamente 3 mm alrededor de la córnea en la zona de transición del epitelio corneal al conjuntival.
3. Fórnix o fondo de saco conjuntival: zona de transición entre la conjuntiva tarsal y la bulbar. Podemos diferenciar según su localización 3 partes:
 - A) Fórnix superior: situado a unos 8 mm del limbo esclerocorneal.
 - B) Fórnix inferior: situado a unos 8 mm del limbo.
 - C) Fórnix lateral: situado a unos 14 mm del limbo.

En la zona medial no existe saco conjuntival, existiendo dos formaciones especiales: el pliegue semilunar y la carúncula, que está formada por tejido conectivo y graso recubierto por un epitelio conjuntival en el que observamos glándulas sebáceas, folículos pilosos y células caliciformes.

Podemos estratificar la mucosa conjuntiva en 3 partes:

1. Epitelio conjuntival con 7 u 8 planos de células y en la que se encuentran entre otros componentes linfocitos, células presentadoras de antígeno (células de Langerhans) y otros mediadores de las respuestas inmunológicas propias de la superficie ocular.
2. Zona de membrana basal que separa el epitelio conjuntival del estroma conjuntival o estroma.

3. Corion: rico en colágeno y células inmunocompetentes las cuales explican las rápidas y violentas reacciones inflamatorias que ocurren en este nivel.

APARATO LAGRIMAL

Debemos separar dos estructuras anatómica y fisiológicamente bien diferenciadas:

1. Aparato secretor: formado por glándulas lagrimales principal y accesorias, encargada de la formación de la lágrima.
2. Aparato excretor o vía lagrimal.

Aparato secretor lagrimal

Participa en la secreción de la lágrima. Formado por:

1. **Glándula lagrimal principal:** situada en la parte superoexterna de la órbita.

Formada por dos partes:

- A) Porción orbitaria superior
- B) Porción palpebral inferior

Ambas partes están separadas por la aponeurosis del músculo elevador del párpado superior.

Se trata de una glándula exocrina con una estructura tubuloacinar lobulada y cuyo parénquima está formado por lacrimocitos cuyo citoplasma contiene afo-drina, proteína encargada del proceso secretorio. La glándula drena al fórnix superior en su porción externa o lateral mediante pequeños conductos secretores.

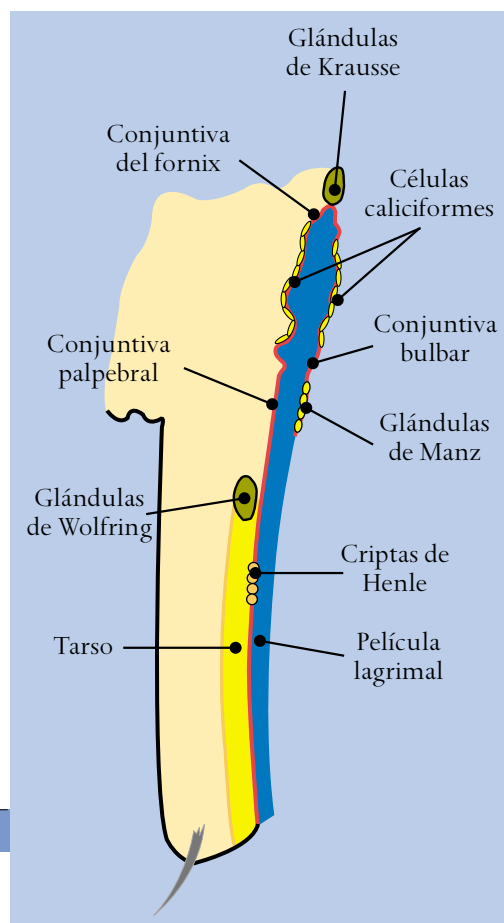
Esta glándula es la responsable de la secreción lagrimal refleja, cuya inervación es por el sistema simpático-parasimpático que se inicia en el núcleo lacrimosecretor del rombencéfalo y termina en el nervio lagrimal, rama del nervio oftálmico o primera rama del trigémino.

2. **Glándulas lagrimales accesorias:** responsables de la secreción lagrimal basal y cuya regulación es por la vía simpática. Existen dos tipos de glándulas lagrimales accesorias:

- A) Glándulas de Krause: situadas en los fondos de saco conjuntivales. En el párpado superior hay 20 glándulas y 8 en el párpado inferior.
- B) Glándulas de Wolfring: situadas en el párpado superior a nivel conjuntival por encima del tarso.

La película lagrimal está en contacto directo con la conjuntiva tarsal y palpebral y con la córnea. Es la segunda línea de defensa del ojo después de los párpados. El volumen es de 7-9 μl y su secreción basal es de 1-2 $\mu\text{l}/\text{min}$. Está constituida por tres capas con un espesor total de unos 35 μm aproximadamente.

- A) Capa lipídica externa: segregada por las glándulas de Zeiss (glándulas sebáceas que se encuentran en los folículos pilosos de las pestañas) y Meibomio (situadas en las láminas del tarso). Esta capa lipídica está compuesta por triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol. Su misión es:
1. Evitar la evaporación del componente acuoso.
 2. Aumentar la tensión superficial de la película lagrimal aumentando así su estabilidad a través sobre todo de las lipocalinas.
- B) Capa acuosa: producida por las glándulas lagrimales. Es la capa más gruesa de todas y en su 98 % es H_2O , conteniendo además electrolitos, hormonas, moléculas orgánicas y proteínas. Su pH oscila entre 7.14 y 7.82 y su presión osmótica de 305 mOsm/kg. Entre sus propiedades destacan:
1. A través suyo difunde el oxígeno necesario para el metabolismo del epitelio corneal.
 2. Acción antibacteriana por la lisozima, betalisisina y lactoferrina que contiene. Así mismo, la capa acuosa tiene un contenido de inmunoglobulinas siendo la IgA la que se encuentra en mayor concentración, la cual juntamente con la IgG son sintetizadas en las glándulas lagrimales al ser estructuras ricas en linfocitos y células plasmáticas. El resto de inmunoglobulinas así como otras proteínas que intervienen en los mecanismos de defensa provienen del filtrado vascular, el cual representa el 1% de las proteínas totales de la película lagrimal.
 3. Proporcionar una superficie óptica lisa.
 4. Arrastrar los residuos de conjuntiva y córnea.
- C) Capa mucinosa o proteica interna: segregada por las células caliciformes y glándulas de Henle y Manz de la conjuntiva. Entre sus propiedades destacan:
1. Transformar en hidrófila la naturaleza hidrófoba del epitelio corneal.
 2. Contribuir en la estabilidad de la película lagrimal.

**FIGURA 1**

Estructura anatómica palpebral superior y conjuntival.

Sistema excretor lagrimal

Se inicia en los orificios lagrimales (puntos lagrimales o válvulas de Bochdalek de 0,3 mm de diámetro) los cuales se continúan con las papilas lagrimales superior e inferior, situados en el extremo interno de los bordes libres palpebrales. Dichos canalículos siguen un trayecto vertical (constituyen la parte más estrecha de la vía lagrimal) y un trayecto horizontal hasta desembocar en el saco lagrimal en un trayecto previo común a los dos canalículos y que es el seno de Maier que contiene la válvula de Rosenmüller.

El saco lagrimal constituye la parte más ancha de la vía lagrimal y está situado en la pared interna de la base orbitaria por debajo del ligamento palpebral medial. La parte superior del saco lagrimal tiene forma de cúpula y las fibras que lo rodean se denominan músculo tensor del *fundus* lagrimal. El cuerpo del saco lagrimal termina en el cuello en su parte inferior el cual se continúa con el conducto lacrimonasal mediante la válvula de Krause o seno de Arlt.

El conducto lacrimonasal es un conducto aplanado transversalmente cuya luz se estrecha a medida que desciende hasta desembocar en el meato inferior de la fosa nasal. En la mitad de su recorrido presenta un estrechamiento que es la denominada válvula de Taillefer, y en su parte final, en la desembocadura del meato inferior de la fosa nasal, vuelve a tener una segunda válvula, la válvula de Hasner. Dichas válvulas tienen como misión impedir que las corrientes de aire de la nariz penetren en la vía lagrimal.

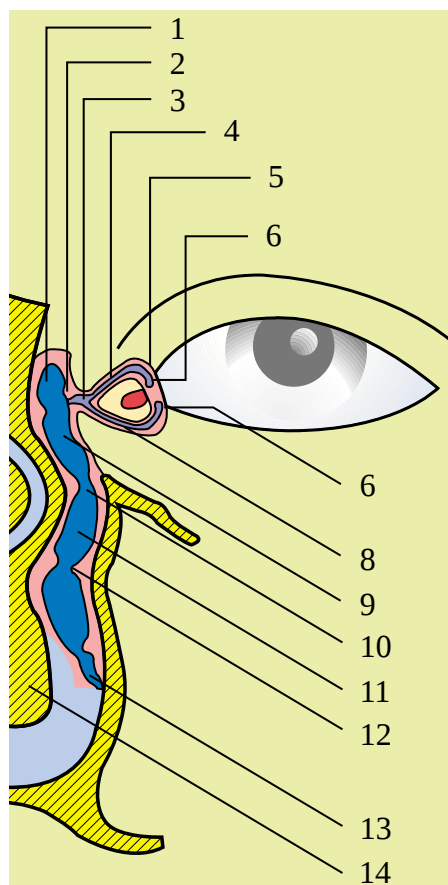


FIGURA 2

Estructura anatómica del sistema lagrimal excretor.

Componentes de la vía lagrimal (corte coronal): 1. Fondo del saco lagrimal. 2. Válvula de Rosenmüller. 3. Seno de Maier. 4. Canalículo lagrimal superior. 5. Válvula de Faltz. 6 y 7. Puntos lagrimales superior e inferior (válvulas de Bochdalek). 8. Canalículo lagrimal inferior. 9. Cuerpo del saco lagrimal. 10. Válvula de Krause o seno de Arlt. 11. Conducto nasolagrimal. 12. Válvula de Taillefer y válvula espiral de Hyrtl. 13. Válvula de Hasner (Horner, Bianchi o Craveilhier) o pliegue lagrimal (plica lacrimalis). 14. Cornete nasal inferior.

Excreción de la lágrima

La producción de la lágrima es de 5 a 10 ml en el período de vigilia, disminuyéndose con la edad. La lágrima desaparece por tres vías:

1. Drenaje por la vía lagrimal anteriormente descrita. Es el 75 % del total.
2. Evaporación de la lágrima que es prácticamente un 25 %.
3. Absorción por los tejidos.

Para que la lágrima progrese por la vía lagrimal es preciso un mecanismo de bombeo para el drenaje. Una alteración en la producción de lágrima tanto por exceso como por defecto puede producir alteraciones tanto conjuntivales como a nivel del párpado.

El concepto de epífora hace referencia a la acumulación de lágrimas producida de forma normal pero que no se pueden evacuar en su totalidad por una alteración funcional o bien obstructiva.

Bibliografía

- American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Fundamentals and principles of ophthalmology. Section 2. 1994.
- American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. External disease and cornea. Section 8. 1994.
- Douglas Cullom R, Chang B. The Wills eye manual. Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. Second Edition. Ed. Lippincott; 1994.
- Hoang-xuan than, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. Inflammatory diseases of the conjunctiva. Ed. Thieme; 2000.
- Kanski JJ. Oftamología clínica. 3ª edición. Madrid: Mosby; 1996.
- Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, et al. External disease and cornea. Basic and clinical science course 2002-2003. American Academy of Ophthalmology. Ed. Leo; 2002.
- Tasman W, Jaeger EA. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott; 1995.
- Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. St. Louis: Mosby; 1999.

FISIOPATOGENIA DE LA ALERGIA OCULAR

M.^a TERESA CERDÀ I TRIAS



INTRODUCCIÓN

Conjuntivitis es la inflamación de la conjuntiva (membrana mucosa que recubre la esclerótica anterior y las superficies internas de los párpados) que aparece en una amplia variedad de trastornos, incluyendo la alergia.

La inflamación alérgica de la superficie ocular (el borde de los párpados, la conjuntiva y la córnea) es una de las enfermedades oculares más frecuentes, observándose sobre todo en países industrializados. En su forma más leve, la conjuntiva se inflama en respuesta a un alérgeno transitorio o persistente, y produce síntomas molestos pero que no amenazan a la visión. En su forma más grave están los trastornos como la queratoconjuntivitis vernal y atópica que pueden complicarse y provocar ceguera si afectan a la córnea.

El ojo es un frecuente objetivo de la respuesta inflamatoria de las reacciones de hipersensibilidad locales y sistémicas. La inflamación ocular resultante de las respuestas inmunes es intensa debido a la gran vascularización y a la sensibilidad de los vasos de la conjuntiva que se hallan embebidos en un medio transparente. El ojo y los tejidos circundantes están así mismo afectados por una gran variedad de trastornos mediados inmunológicamente (tabla 1).

En los últimos diez años se ha progresado rápidamente en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. Los nuevos conceptos básicos de la sensibilización alérgica, la diferenciación Th2 y la producción de IgE, se describieron pensando en las enfermedades alérgicas respiratorias, pero pueden ser aplicados a las

Tabla 1. Afectación inmunológica del ojo

Párpados	Blefaritis, dermatitis de contacto
Conjuntiva	Conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis vernal, CPG, pénfigo/penfigoide
Esclerótica	Episcleritis, escleritis
Córnea	Rechazo corneal heterólogo, depósito amiloide
Iris	Iritis, ciclitis, parsplanitis
Vítreo	Vitreítis
Retina	Retinitis
Coroides	Coroiditis
Nervio óptico	Neuritis óptica, vasculitis (por ejemplo arteritis temporal)
Músculos extraoculares	Miastenia gravis, pseudotumor orbital, vasculitis

enfermedades oculares alérgicas. El patrón de producción de citocinas, los marcadores de adhesión celular, los factores quimiotácticos, las complejas combinaciones de mediadores y células inflamatorias, factores que tipifican la alergia, nos llevarán al desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. La investigación debe ir dirigida a aplicar estos conceptos fisiopatológicos para modular de forma específica el eje Th2-IgE-mastocito-eosinófilo del sistema inmune.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CONJUNTIVA

La **conjuntiva** es una fina membrana mucosa vascular y transparente que tapiza la superficie interna de los párpados y la esclerótica anterior. Se continúa con el epitelio corneal en el limbo (zona de transición entre la esclerótica y la córnea) y con la piel en la línea gris del borde palpebral. Consta de tres partes: 1) la conjuntiva tarsal, que recubre internamente el párpado y se ancla con fuerza al tejido fibroso subyacente; 2) la conjuntiva bulbar, sobre la esclerótica anterior y con una unión laxa al tejido subyacente; y 3) la conjuntiva de los fondos de saco (superior e inferior) que une las otras dos porciones y que forma unos pliegues laxos.

La conjuntiva es el tejido inmunológicamente más activo del ojo externo y sufre una hiperplasia linfoide en respuesta a los estímulos.

VASCULARIZACIÓN DE LA CONJUNTIVA

El aporte arterial de la conjuntiva tarsal y fornicial procede de las arcadas palpebrales marginal y periférica formadas por las arterias palpebrales medial y lateral, ramas de la arteria oftálmica. La conjuntiva bulbar contiene dos plexos arteriales, superficial y profundo, derivados de la arteria ciliar anterior. Las venas acompañan a las arterias y drenan en las venas palpebrales o directamente en las venas oftálmicas superior e inferior. El drenaje de la porción lateral del ojo va hacia el ganglio preauricular y el drenaje de la porción nasal de la conjuntiva hacia los ganglios submandibulares. La conjuntiva es un órgano muy vascularizado que presenta un extenso lecho vascular en todas sus zonas.

INERVACIÓN DE LA CONJUNTIVA

La inervación sensitiva de la conjuntiva superior procede fundamentalmente de las ramas nasociliar (a través de los nervios ciliares largos), frontal y lagrimal de la división oftálmica del **trigémino** y la de la conjuntiva inferior procede de la rama infraorbitaria de la división maxilar del trigémino. El lagrimeo reflejo secundario a irritación o inflamación de la córnea y la conjuntiva se debe a las conexiones del núcleo sensorial del V par (nervio trigémino) con el núcleo lagrimal del VII par (nervio facial) en el tronco del encéfalo, con nervios eferentes parasimpáticos que llegan a la glándula lagrimal a través del ganglio pterigopalatino y el nervio cigomático. Los nervios simpáticos de la conjuntiva proceden del ganglio cervical superior, mientras que las fibras vasomotoras parasimpáticas salen del ganglio pterigopalatino.

FUNCIÓN DE LA CONJUNTIVA

La conjuntiva es importante para mantener un ambiente adecuado para la córnea, sobre todo al estabilizar la película lagrimal. También es crucial para la defensa del ojo frente a infecciones y traumatismos.

Existen múltiples mecanismos inespecíficos de defensa de la superficie mucosa ocular, como son: la cubierta ósea de la órbita, los párpados y las pestañas, la acción de limpieza y la composición química de la lágrima acuosa, la película lagrimal mucosa, la presencia de neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y macrófagos en la conjuntiva.

HISTOLOGÍA DE LA CONJUNTIVA

Histológicamente, la conjuntiva se divide en dos capas: 1) **sustrato epitelial** y 2) **sustancia propia**. La conjuntiva normal está formada por un **epitelio escamoso** no queratinizado de dos a diez capas celulares de espesor que reposa sobre la sustancia propia, compuesta de **tejido conectivo vascular laxo**. El epitelio conjuntival se continúa con el epitelio escamoso de la córnea (que tiene un grosor de cinco capas celulares y presenta microvellosidades en su superficie, que interacciona con la película lacrimal mucosa) y con el epitelio escamoso estratificado y queratinizado de la epidermis cutánea en el borde palpebral, a lo largo del margen posterior de los orificios de las glándulas de Meibomio.

La sustancia propia tiene una capa glandular superficial y ésta es una capa laxa y fibrosa ancha que permite grandes aflujos de fluidos y su acúmulo en el angioedema periorbital. El drenaje de la porción lateral del ojo va hacia el ganglio preauricular y el drenaje de la porción nasal de la conjuntiva hacia los ganglios submandibulares.

Las células caliciformes de la superficie conjuntival producen mucina, que permite la humidificación de la superficie ocular hidrofóbica por la capa acuosa de la película lagrimal. Las glándulas conjuntivales accesorias (de Wolfring y de Krause) están diseminadas por la sustancia propia y sus conductos se abren directamente a la superficie conjuntival. Sus secreciones suplementan la película lagrimal acuosa producida principalmente por la glándula lagrimal.

A nivel ultraestructural las células conjuntivales superficiales son hexagonales y están completamente cubiertas por microvellosidades que pueden verse mediante microscopia electrónica de transmisión. Estas microvellosidades parece que aumentan el área de absorción del epitelio y estabilizan y sirven de anclaje a la película lagrimal.

En la conjuntiva humana normal existen abundantes **leucocitos**, su número varía entre las diferentes regiones de la conjuntiva y según la edad del individuo (tabla 2).

En el epitelio conjuntival se encuentran normalmente células T, macrófagos y en ocasiones células B y neutrófilos. El epitelio ocular no contiene normalmente células inflamatorias tipo mastocitos, eosinófilos o basófilos. Estas células se encuentran habitualmente en la capa situada debajo, en la sustancia propia.

La concentración de **mastocitos** en este tejido es superior a los 6.000/mm³, mientras que las otras células inflamatorias migran hacia la lámina propia en respuesta a varios estímulos. Los mastocitos se concentran alrededor de los vasos sanguíneos y

Tabla 2. Leucocitos en la conjuntiva normal

Epitelio	Célula T CD8+	Macrófago	Célula B	Neutrófilo
Sustancia propia	Célula T CD4+/CD8+	Macrófago	Célula B	
Capa adenoidea subepitelial	Célula plasmática	Mastocito	Célula NK	Neutrófilo

linfáticos de las glándulas, siendo la inmensa mayoría (más del 95 %) del tipo MC_{TC} (que contienen triptasa y quimasa en sus gránulos secretores).

La sustancia propia presenta células T, células B, macrófagos, células plasmáticas, células NK, mastocitos y neutrófilos, que se concentran en la capa “adenoidea” subepitelial. En condiciones normales, no se encuentran eosinófilos ni basófilos.

La población de **células mononucleares** en la conjuntiva humana normal se localiza de forma primaria en el epitelio e incluye células de Langerhans, linfocitos CD1+ (85 ± 16 células/mm²), linfocitos CD3+ (189 ± 27 células/mm²) y linfocitos CD4+/CD8+ en una ratio de 0,75. Las células T son el tipo celular más normal, estando en segundo lugar los macrófagos. En el epitelio, la mayoría de las **células T** son CD8+, mientras que en la sustancia propia la proporción de CD8+ y CD4+ es similar. Los linfocitos y las células plasmáticas conjuntivales constituyen el tejido linfoide asociado a la conjuntiva (CALT), que forma parte del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). El CALT se divide en tres componentes: los linfocitos intraepiteliales (sobre todo CD8+ y HML-1⁺), los linfocitos diseminados por la sustancia propia y los agregados CALT situados justo por debajo de las áreas especializadas del epitelio conjuntival aplanado que contiene células M (con micropliegues). Las **células de Langerhans** conocidas como presentadoras del antígeno en las respuestas inmunes de la piel parecen tener una función similar en el ojo. Las células de Langerhans del ojo son reconocidas por los marcadores de CD1+ y no por los marcadores tímicos CD6+ como comúnmente ocurre en las células de Langerhans de la piel o en los histiocitos de pacientes con histiocitosis X.

Las **células plasmáticas IgA** sobrepasan con mucho a los otros tipos de plasmocitos en la sustancia propia. La IgA dimérica se secreta y transporta a través de las células epiteliales, donde se le añade un componente secretorio. Muchas células dendríticas del epitelio y macrófagos de la sustancia propia expresan antígenos HLA de clase

II y actúan como células presentadoras de antígenos a las células T del CALT y de los ganglios linfáticos locales.

PELÍCULA LACRIMAL

La superficie conjuntival está bañada en una fina capa de película lacrimal compuesta por una capa lipídica externa, una capa media acuosa y una capa interna mucoproteica. Las células caliciformes productoras de mucina están distribuidas a lo largo de la superficie conjuntival. La mucina es importante para disminuir la tensión superficial y mantener la superficie conjuntival húmeda e hidrofóbica. Esta mixtura disminuye la evaporación de la porción acuosa. La porción acuosa contiene una variedad de solutos, incluyendo electrolitos, carbohidratos, urea, aminoácidos, lípidos, enzimas, prealbúmina específica y proteínas inmunológicamente activas como IgA, IgG, IgM, IgE, triptasa, histamina, lisozima, lactoferrina, plasmina y ceruloplasmina. En la conjuntivitis alérgica la concentración de histamina en lágrima es mayor de 100 ng/ml, comparada con la normal que es de 5-15 ng/ml.

CÉLULAS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

MEDIADORES

En la conjuntivitis alérgica, los mastocitos liberan **histamina**, que actúa sobre los receptores H_1 y H_2 de la conjuntiva y provoca vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de granulocitos y liberación de neuropéptidos (por estimulación nerviosa antidrómica). El prurito se origina principalmente por estimulación de receptores H_1 . Además en la queratoconjuntivitis vernal (QCV) existe una reducción de la actividad histaminasa en el suero y en la lágrima. Los mastocitos conjuntivales también liberan **triptasa** en la conjuntivitis alérgica, produciendo las siguientes acciones:

1. Proteólisis de la membrana basal y del material conectivo tisular que facilitará la infiltración leucocitaria.
2. Activación de factores de crecimiento y neuropéptidos.
3. Activación de las cascadas de cinina, el complemento y el fibrinógeno.
4. Estimulación de la quimiotaxis y la degranulación de eosinófilos y mastocitos.

En la conjuntivitis alérgica los mastocitos y otros leucocitos liberan **prostaglandinas, leucotrienos y HETE** (ácidos hidroxieicosatetranoicos, productos del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa), produciendo vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, infiltración de eosinófilos y mayor degranulación de los mastocitos.

También parece estar implicado el **factor de agregación plaquetaria** segregado por los mastocitos y otros leucocitos, que causa vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, agregación plaquetaria e infiltración, activación y degranulación de los monocitos y granulocitos.

Es probable que intervenga la **activación del complemento**, habiéndose detectado un aumento en el nivel de **C3** y **factor B** en las conjuntivitis alérgicas. Además se ha demostrado la disminución de los niveles de lactoferrina en la lágrima de pacientes con QCV y conjuntivitis papilar gigante (CPG) activas.

COMPLEMENTO

En las reacciones inflamatorias oculares, la activación del complemento parece estar involucrada en el penfigoide ocular cicatricial, posiblemente en los síndromes de córnea blanda como la úlcera de Mooren y en la queratitis marginal causada por depósito de inmunocomplejos. En la córnea de donantes humanos normales existe complemento funcional. La activación del sistema del complemento se mide mediante la generación de anafilatoxinas C3a, C4a y C5a que ocurre cuando la córnea está sujeta a ataques químicos o inmunológicos. La deplección total de complemento de la córnea inflamada en los modelos animales no tiene ningún efecto. Estos experimentos sugieren que para que se produzca enfermedad clínica deben existir anticuerpos circulantes de forma primaria. Así la inyección intracorneal de productos activados del complemento, como C5a, produce una respuesta inflamatoria. Pero en contraste el complemento tiene una función protectora del huésped contra agentes infecciosos bacterianos. Además, el complemento tiene una función focal en la inducción de la uveítis experimental por antígeno-S de la retina.

INMUNOGLOBULINAS

En las conjuntivitis alérgicas existen niveles aumentados de **IgE total** en el suero y la lágrima, sobre todo reflejando la presencia de una atopia sistémica. Con frecuen-

cia se encuentra IgE alérgeno-específica en la lágrima en la conjuntivitis alérgica estacional (CAE), la conjuntivitis alérgica perenne (CAP) y la QCV, producida localmente, al menos en parte, por las células plasmáticas de la conjuntiva y de la glándula lagrimal.

Las interacciones entre los ligandos CD23/CD21 y CD40/CD40 (CD40L) se han propuesto como componentes de la regulación de la síntesis de IgE. Estudios de QCV demuestran que los linfocitos B de los folículos linfáticos que expresan CD23, CD21 y CD40 están activados y podrían ser los precursores de las células B productoras de IgE.

La IgA es la inmunoglobulina predominante en las mucosas, se distribuye de forma distinta en los fluidos corporales: el 80 % o más de IgA en suero corresponde a la subclase IgA1, en las secreciones externas la IgA1 constituye el 50-74 % del total de IgA. La IgA secretora se transporta al fluido lacrimal a través de las células epiteliales derivadas del componente secretor, es el primer anticuerpo detectado en la lágrima normal. Suero y lágrima de pacientes polínicos han sido analizados para la especificidad de la IgE en suero y lágrima, IgG e IgA frente un panel de alérgenos recombinantes de varios pólenes purificados. No se detectaron IgE específicas en pacientes no atópicos, en cambio IgA en suero y lágrima de pacientes con conjuntivitis alérgica fueron en su mayor parte dirigidos hacia los medios no alérgicos y mostraron especificidades que fueron significativamente distintas a las IgE.

Los pacientes con CAE tienen niveles bajos de IgG polen-específica en la lágrima. La IgG también parece tener un papel en el control de las infecciones conjuntivales. Los niveles de IgG aumentan una media de 1,31 mg/ml, en cambio la IgA está a una media de 0,84 mg/ml en pacientes con conjuntivitis aguda hemorrágica.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las moléculas de adhesión son fundamentales para determinar el grado y el tipo de infiltración celular inflamatoria en los tejidos. En un individuo sensibilizado, la exposición única de la conjuntiva a un alérgeno origina una sobrerregulación de E-selectina a los 30 minutos y de ICAM-1 y VCAM-1 a las 4-24 horas en las células del endotelio vascular. El aumento de expresión de E-selectina (ICAM-1 y VCAM-1) en las células endoteliales se produce en todos los tipos de conjuntivitis alérgica y se correlaciona con el grado de infiltración celular. Es probable que la interacción VLA-4/VCAM-1 origine la migración selectiva de los eosinófilos y que la concentración de

VCAM-1 en los vasos conjuntivales se correlacione estrechamente con el número de eosinófilos tisulares.

Las células epiteliales conjuntivales también expresan ICAM-1 tras la prueba de provocación con alérgeno y en todas las conjuntivitis alérgicas en actividad, correlacionándose con la gravedad de la enfermedad y el número de eosinófilos. Las células del epitelio corneal expresan ICAM-1 en las enfermedades alérgicas de la córnea, lo que puede desempeñar un papel en el ataque al epitelio corneal por parte de las células inflamatorias.

MASTOCITOS

En la conjuntiva humana normal no existen mastocitos en el epitelio y la gran mayoría de mastocitos de la sustancia propia son MC_{TC} . En la conjuntivitis alérgica, los mastocitos migran al epitelio y aumenta la proporción de células MC_T sobre todo en el epitelio (aunque siguen siendo menos numerosas que las MC_{TC}). La intensidad de estos cambios, así como las alteraciones de otras proteasas de los mastocitos (p. ej. carboxipeptidasa A) difiere según el síndrome clínico.

Las enfermedades alérgicas oculares se caracterizan por una activación específica de los mastocitos de la conjuntiva con la consecuente liberación de mediadores preformados y neoformados. El número de mastocitos en la superficie ocular está incrementado en todas las formas de conjuntivitis alérgica. La activación de los mastocitos juega un papel central en el desarrollo de la reacción alérgica ocular. Los mediadores mastocitarios se han medido en lágrimas de pacientes que padecen distintas formas de conjuntivitis alérgica y en pacientes sensibilizados después de la provocación conjuntival específica. La histamina y la triptasa son los mediadores mejor estudiados en lágrimas de pacientes alérgicos. Muchas citocinas como por ejemplo **IL-4** y **TNF- α** también se producen y liberan de las células mastocitarias conjuntivales y probablemente tengan un papel en la inmunorregulación de la superficie ocular.

La IL-4 de los mastocitos está sobrerregulada y hay una inducción de IL-8 en la CAE activa. La liberación de las citocinas almacenadas en los mastocitos puede ser importante para poner en marcha la respuesta precoz y se puede formar el nexo entre los acontecimientos desde la exposición inicial al alérgeno hasta el comienzo de la inflamación crónica con la estimulación y diferenciación de células T.

Los mastocitos conjuntivales pueden responder a diferentes secretagogos pero de forma distinta a como lo hacen los mastocitos aislados de piel o pulmón. Los mas-

tocitos cutáneos responden a diversos secretagogos como la sustancia P, morfina, A23187, concavalina A, compuesto 48/80 y anti-IgE humana. Los mastocitos pulmonares responden a los mismos excepto al compuesto 48/80, morfina y sustancia P. Los mastocitos oculares parecen tener más en común con los mastocitos cutáneos pero no responden a la sustancia P (tabla 3).

Tabla 3. Sensibilidad de los mastocitos de distintos orígenes frente a varios secretagogos

	A23187	Anti-IgE	Con A	48/80	Morfina	Sust.-P
Origen de mastocitos						
Conjuntiva	+	+	+	+	+	-
Piel	+	+	+	+	+	+
Pulmón	+	+	+	-	-	-
Mastocitos conjuntiva						
Histamina	+	+	+	+	+	-
LT	+	+	+	+	-	-
PG	+	+	+	+	-	-

CÉLULAS T

En la CPG, la QCV y la queratoconjuntivitis atópica (QCA) las células T son las dominantes en el infiltrado celular y la proporción CD4/CD8 está claramente incrementada. En estos trastornos las células T están activadas y presentan una mayor expresión de IL-2R y HLA-DR, también existe un incremento en el número de células T memoria (CD45Ro⁺). Hay pruebas de que las citocinas similares a Th2, que promueven la síntesis de IgE y la inflamación eosinofílica, son importantes en las conjuntivitis alérgicas.

Hay un aumento de los niveles de IL-4 en el suero de pacientes con CAE y en la lágrima de pacientes con CAE y QCV. En otros estudios se ha demostrado que la concentración en lágrima de IL-4 en queratoconjuntivitis atópica proliferativa (QCA-P) es significativamente más alta que en la QCV, CA y controles sanos e incluso más que en la queratoconjuntivitis atópica no proliferativa (QCA-NP).

La **IL-5** está aumentada en la lágrima de pacientes con lesiones proliferativas en la QCV y QCA, así la IL-5 está más elevada en la QCA-P que en la QCA-NP.

El **RANTES** está aumentado en la CAE, la CAP y la QCV, aunque células diferentes a las T son otro posible origen de estas citocinas. También se ha descrito en pacientes con QCV activa, la expresión de receptores para quimocinas (CXCR3) en linfocitos T.

Se ha aislado proteína y ARNm de citocinas similares a Th2 (IL-3, IL-4, IL-5) en las células T de pacientes con CPG, QCV y QCA, pero en la QCA hay pruebas de una población Th más mezclada con aumento de la producción de IFN- γ e IL-2. Trabajos recientes sugieren que la variación de los subtipos Th entre las diferentes enfermedades alérgicas conjuntivales es aun más compleja que lo antes expuesto.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos conjuntivales son especialmente característicos de las conjuntivitis alérgicas, en contraste con otras formas de inflamación ocular. Los eosinófilos producen múltiples mediadores inflamatorios, pero se piensa que las diferencias en la función eosinofílica, a través de la liberación de sus proteínas granulares (p. ej. proteína básica principal, proteína catiónica eosinófila), pueden ser importantes en la lesión alérgica de la córnea y podrían explicar por qué no se observa lesión corneal en la CPG. Hay aumento en la activación de eosinófilos en los trastornos que afectan a la córnea, en los que se depositan proteínas granulares en la conjuntiva y la lágrima, con niveles correlacionados con la gravedad de la enfermedad. Se ha demostrado que las proteínas granulares eosinófilas son tóxicas para el epitelio corneal y se pueden hallar depositadas en áreas de lesión corneal alérgica.

Los eosinófilos también pueden almacenar y liberar citocinas y los eosinófilos conjuntivales expresan **IL-8** en la QCA y la QCV de forma paralela a la infiltración neutrófila. En la conjuntivitis alérgica, los eosinófilos conjuntivales expresan un amplio rango de otras citocinas (como **GM-CSF**, **RANTES**, **TNF- α** , **TGF- β**) y existen diferencias características en su expresión entre los diferentes trastornos, por ejemplo las **IL-3**, **IL-5** e **IL-6** predominan en la QCV e **IL-4** en la QCA.

En un estudio reciente de muestras corneales de QCA con úlceras o escaras, se detectó un **depósito lineal subepitelial**, debajo de la membrana de Bowman, de sustancia granular eosinófila en todas las muestras de córnea. Por inmunofluorescencia indirecta se identificó este material como **MBP** y **ECP**. Los depósitos no esta-

ban limitados al área de ulceración, también se encontraron en el epitelio corneal intacto. Múltiples eosinófilos estaban presentes en la superficie del estroma corneal. Córnea normal y secciones negativas de control mostraban sólo mínimos cambios inespecíficos en la superficie del epitelio. Tanto la MBP como la ECP son conocidas por su efecto *in vitro* sobre la viabilidad y morfología de las células epiteliales corneales. Además la MBP inhibe la migración epitelial y la síntesis proteica. Estas proteínas tóxicas pueden ser responsables de la inestabilidad, recurrencia y persistencia de defectos epiteliales corneales y ulceraciones en pacientes con QCA.

MONOCITOS/MACRÓFAGOS

En la conjuntiva normal las células del epitelio superficial presentan una expresión débil de eotaxina. Bastantes células inflamatorias en las zonas perivasculares expresan RANTES, MCP-1, MCP-2 y MCP-3 (proteínas quimiotácticas de monocitos). En pacientes con QCV el epitelio muestra intensa expresión de eotaxina citoplásmica en todas las células y RANTES citoplásmico, en su mayoría, en los niveles superficiales. Además, RANTES y eotaxina se expresan en el endotelio vascular sobre todo en la sustancia propia. Comparados con los controles, las muestras de QCV indican significativamente más células inflamatorias que expresan RANTES, eotaxina, MCP-1 y MCP-3. La mayoría de células inflamatorias que expresan quimocinas son monocitos/macrófagos CD68+.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD OCULAR

El ojo y sus tejidos anejos componen un único y complejo órgano que se afecta en las enfermedades alérgicas e inmunológicas. Las reacciones de hipersensibilidad inmunológica que afectan el ojo incorporan mastocitos, anticuerpos citotóxicos, inmunocomplejos circulantes y reacciones mediadas por células (tabla 4).

La conjuntivitis alérgica incluye una serie de procesos relacionados, observados de forma más frecuente en los países industrializados. Estas enfermedades varían desde la mínima interferencia en la calidad de vida hasta las formas más graves en que se produce pérdida de la visión.

El mecanismo inmunopatogénico de la CAE, es típicamente una hipersensibilidad de tipo I, IgE-mediada; en cambio en las enfermedades crónicas alérgicas, como la QCV o la QCA, los mecanismos son más complejos y probablemente estén invo-

Tabla 4. Categorías de la inflamación ocular según el sistema de clasificación de Gell y Coombs

Categoría	Componente reconocido	Mediadores solubles	Curso en tiempo	Respuesta celular	Ejemplo clínico
IgE/mastocito	IgE	LT, histamina, araquidonatos	Segundos, minutos	Eosinófilos, neutrófilos, basófilos	Conjuntivitis alérgicas, anafilaxia, QCA, QCV
Anticuerpos citotóxicos	IgG, IgM, complemento	Anafilatoxinas	Horas, días	Neutrófilos, macrófagos	Úlcera de Mooren, pénfigo, penfigoide
Complejos inmunes	IgG, IgM, complemento	Anafilatoxinas	Horas, días	Neutrófilos, eosinófilos, linfocitos	Uveítis-ES, anillos corneales inmunes, uveítis por lentes, Behçet, vasculitis
Hipersensibilidad retardada	Linfocitos T, monocitos	Linfocinas, monocinas	Días, semanas	Linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos	Rechazo corneal, oftalmia simpática, uveítis por sarcoidosis, síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

lucrados mecanismos IgE y respuestas mediadas por células T. Los procesos agudos y crónicos tienen en común: 1) sensibilización a alérgenos ambientales; 2) activación de la IgE de las células mastocitarias con la subsiguiente cascada de mediadores; 3) inflamación conjuntival con predominio de eosinófilos; 4) la presencia de linfocitos con producción de citocinas del tipo Th2; y 5) hiperreactividad mucosa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA ESTACIONAL Y PERENNE

La CAE y CAP son las típicas reacciones de hipersensibilidad ocular mediadas por mastocitos en las que los alérgenos reaccionan con la IgE específica que se halla en la superficie de los mastocitos conjuntivales. Al contrario que en el asma las conjuntivitis alérgicas en las formas agudas tienen un infiltrado eosinófilo muy pobre. En cambio existen grandes cantidades de eosinófilos y otras células inmunológicamente activas en las formas más crónicas.

Tanto CAE como CAP son sensibles a los aeroalérgenos y tienen niveles elevados de IgE en suero y lágrima. La citología conjuntival revela un infiltrado eosinófilo en el 25 % de los pacientes con CAE. Así mismo se pueden hallar niveles elevados de IgE en suero en el 78 % y en el fluido lacrimal en el 96 % de los pacientes con CAE. Aunque otros estudios han encontrado IgE elevada en fluido lacrimal en el 46 % de los pacientes con CAE, en el 25 % y en el 29 % en la conjuntivitis inespecífica y en el ojo seco, respectivamente. Es interesante la expresión de HLA-DR de las células epiteliales que se correlaciona de forma negativa con la IgE lacrimal. Otra diferencia entre la CAE y la CAP incluye los hallazgos de IgE específica antiácaros en suero, que se encuentran en el 89 % de los pacientes con CAP, pero sólo en el 43 % de los pacientes con CAE; de forma semejante el 78 % de los pacientes con CAP tienen IgE específica antiácaros en lágrima y ninguno de los pacientes con CAE tiene niveles detectables de IgE antiácaros en lágrima.

Los mediadores liberados en la degranulación de los mastocitos incluyen mediadores preformados como la histamina y prostaglandinas. Las muestras de lágrimas también contienen niveles elevados de MBP. Entre el 25 % y el 84 % de pacientes con CAP y en el 43 % de pacientes con CAE presentan eosinófilos en los frotis de conjuntiva. Varios mediadores de los eosinófilos, como la ECP y como la ICAM-1, que promueven la migración de eosinófilos hacia el tejido conjuntival, también se han detectado en lágrima. Aunque los niveles séricos de ECP e ICAM-1 no se han encontrado aumentados en niños con conjuntivitis alérgica.

REACCIONES DE FASE TARDÍA

Las reacciones conjuntivales de fase tardía se manifiestan de distintas formas, incluyendo la respuesta bifásica clásica (33 %), respuesta multifásica (25 %) y la respuesta

única prolongada (41 %). La evaluación histológica de la conjuntiva muestra el típico aflujo de células inespecíficas de la respuesta inflamatoria que incluye neutrófilos, basófilos y eosinófilos. La aplicación directa de LT-B4 aumenta el número de eosinófilos y neutrófilos en la conjuntiva de rata, el PAF también produce una respuesta inflamatoria. La sustancia propia es el primer lugar donde se producen cambios vasculares como tumefacción endotelial, dilatación capilar y edema. Los frotis de conjuntiva muestran aflujo de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. La provocación conjuntival con histamina produce aumento de la permeabilidad vascular pero no respuesta inflamatoria, medida por la expresión epitelial de moléculas de adhesión intracelular (ICAM; CD54).

Citocinas como IL-4, IFN- γ e IL-12 se han estudiado en la respuesta inmediata y tardía en la conjuntivitis alérgica por polen de ambrosía. Después de la provocación con polen de ambrosía, IFN- γ tiene una intensa respuesta de hipersensibilidad inmediata y prolongada infiltración en la conjuntiva. IL-12, aunque bien conocida como citocina inductora de la respuesta TH1, es importante para el desarrollo y regulación de la respuesta tardía ocular alérgica.

FISIOPATOLOGÍA DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA

En la QCV y la QCA la sensibilidad a los alérgenos no está bien definida y se cree que en su patogenia intervienen complejas interacciones entre la hipersensibilidad de tipo I, la inflamación mediada por células T y otros mecanismos. La colonización de los bordes palpebrales por estafilococos puede estar implicada en la patogenia de la QCA.

Los hallazgos histopatológicos en la QCA son diagnóstico-específicos e incluyen un infiltrado mezcla de mastocitos, eosinófilos y linfocitos, localizado en el epitelio conjuntival. La citometría de flujo ha mostrado un aumento de células Th inmaduras (CD4/45RA+) y Th de memoria (CD4/29+) en sangre y lágrima de pacientes con QCA. La combinación de estas células inflamatorias en la conjuntiva sugiere el posible papel del perfil de citocina de células T tipo Th2-like, y que ha sido corroborado en estudios de hibridación de tejido ocular de QCA que expresan valores aumentados de RNAm (ácido ribonucleico mensajero) para IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5 comparado con el tejido normal. Los niveles de IL-5 en lágrima pueden ser un marcador para las formas más proliferativas de alergia ocular. Las células de Langerhans (CD1a+) que tienen en su superficie IgE también están relacionadas con la respuesta inflamatoria alérgica ocular.

El deterioro del epitelio superficial de la conjuntiva y la córnea estaría causado por varios factores, como los efectos directos de los mediadores eosinófilicos, descenso de la IgA secretora, presencia de efectos de la exotoxina estafilocócica que coloniza los párpados y formación de pseudotúbulos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

La histología de la QCV se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos, mastocitos degranulados, basófilos, células plasmáticas, linfocitos y macrófagos. Como en la QCA, existe un aumento de mastocitos tipo mucoso en la conjuntiva de estos pacientes. Sin embargo la clínica y los cambios histopatológicos asociados a la QCV no se explican sólo por un proceso mediado por mastocitos e IgE. La QCV sería la combinación de varias interacciones celulares que incluyen mastocitos, eosinófilos y linfocitos activados. Se ha demostrado un aumento de la expresión de RNAm para IL-3, IL-4 e IL-5 cuando se compara con tejido normal. En especial la expresión de RNAm para IL-5 es significativamente más alta en pacientes con QCV, QCA y en CPG que en controles sanos. También se ha observado aumento de la producción de IL-4 y descenso de IFN- γ , comparado con sujetos normales, mientras que la producción de IL-2 no cambia. Esto sugiere que la QCV tiene un perfil de células T tipo Th2.

La detección de VCAM-1 en suero de pacientes con QCV la diferencia de las formas no proliferativas de conjuntivitis alérgica. El fluido lacrimal en la QCV contiene grandes cantidades de histamina. Los pacientes con QCV demuestran tener una mayor sensibilidad a la aplicación tópica de histamina que los controles sanos. Esto puede ser debido a la disminución de histaminasas en lágrima.

El fluido lacrimal de la QCV contiene también MBP, ECP, cristales de Charcot-Leyden, basófilos, IgE e IgG específicas para aeroalérgenos (p. ej. polen de ambrosía) y eosinófilos (en el 90 % de los casos), LTB₄ y LTC₄. Se ha hallado factor de crecimiento nervioso en el estroma conjuntival de pacientes con QCV.

Se ha encontrado eosinófilos degranulados y sus enzimas tóxicos como ECP y MBP en lágrimas y conjuntiva, así como en la periferia de úlceras corneales, sugiriendo su papel etiopatogénico en muchos problemas asociados a la QCV. Los queratocitos epiteliales promueven la producción de eotaxina por parte de IL-4. Los niveles de ECP están directamente relacionados con los síntomas clínicos y se reducen cuando se inicia tratamiento con antiinflamatorios (ciclosporina o dexametasona).

FISIOPATOLOGÍA DE LA CONJUNTIVITIS PAPILAR GIGANTE

En la CPG, se cree que la irritación mecánica crónica de la conjuntiva promueve una reacción de hipersensibilidad a los depósitos de alérgenos que se originan por el contacto prolongado de un cuerpo extraño en la superficie conjuntival erosionada. La CPG muestra muchas similitudes histopatológicas y fisiopatológicas con la QCV y la QCA, pero se desconoce por qué en ella no se afecta la córnea. Todavía se conoce muy poco sobre la interrelación entre los diferentes tipos celulares y, en especial, entre las diferentes fuentes celulares de citocinas en la QCV, la QCA y la CPG.

La CPG se asocia a la infiltración de basófilos, eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos, lo que sugiere una mezcla de procesos mediados por mastocitos y linfocitos. Existe un aumento de expresión de citocinas y aumento de la expresión de RNAm para IL-3, IL-4 e IL-5 cuando se compara con tejido normal. Esto indica la leve desviación del RNAm, en las enfermedades crónicas alérgicas, hacia la expresión de citocinas de células T del tipo Th2-like.

Los polímeros de las lentes de contacto, los conservantes (tiomersal) y los depósitos proteicos en la superficie de las lentes, se han incriminado como causa de CPG, pero esta hipótesis es controvertida. Los depósitos de proteína en las lentes de contacto se encuentran tanto en la superficie tarsal como en la córnea, siendo la IgA el anticuerpo más frecuente, seguido de IgG, IgE y C1q por orden descendiente de concentración. Los depósitos contienen lisozima, prealbúmina específica de lágrima y cadenas pesadas de IgG. El factor quimiotáctico del neutrófilo también está aumentado en el fluido lacrimal de los pacientes con CPG. Los niveles de histamina en lágrima no están aumentados, pero en cambio sí lo están los de LTC₄.

FISIOPATOLOGÍA DE LA BLEFAROCONJUNTIVITIS DE CONTACTO

En la dermatconjuntivitis de contacto la sensibilidad a los alérgenos esta bien definida y en su patogenia intervienen interacciones propias de la hipersensibilidad tipo IV o celular retardada en la que la inflamación está mediada sobre todo por células T.

Las células presentadoras de antígeno (APC) tales como los macrófagos y las células dendríticas captan los antígenos y los degradan enzimáticamente uniéndose los fragmentos polipeptídicos a moléculas del complejo de histocompatibilidad que a la vez interacciona con el complejo receptor de la célula T. Además se precisan moléculas y células accesorias como CD4, CD8, LFA, etc. para estabilizar el complejo y así

posibilitar la activación de la célula T. A partir de este momento se produce la activación de células efectoras junto a citocinas, integrinas y otras moléculas de adhesión dando como resultado la cascada inflamatoria alérgica que propicia la aparición tanto de lesiones a nivel conjuntival como palpebral.

HISTOPATOLOGÍA

Una única aplicación de alérgeno en la conjuntiva produce una respuesta clínica bifásica, con una fase precoz a las 0-1 horas, y en algunos pacientes una fase tardía a las 6-24 horas. La reacción precoz se asocia a neutrofilia conjuntival y la reacción tardía a infiltración por eosinófilos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. En la CAE y la CAP activas, la alteración más llamativa es un incremento del número de mastocitos y eosinófilos con migración de estas células al epitelio, así como el desarrollo de edema conjuntival.

En la QCA, la QCV y la CPG existe un denso infiltrado celular mixto en la sustancia propia (menos denso en la CPG) formado por eosinófilos, mastocitos, neutrófilos, linfocitos, basófilos, células plasmáticas y macrófagos, acompañado de una intensa degranulación de los mastocitos. El epitelio conjuntival contiene mastocitos, eosinófilos, basófilos, células plasmáticas, linfocitos y macrófagos, así como un incremento en el número de células dendríticas (grupo de células presentadoras de antígenos que se encuentran en las estructuras epiteliales y en los ganglios linfáticos, bazo y en menor medida en la sangre, que son especialmente activas en la presentación del antígeno y en la estimulación de las células T).

La QCA, la CPG y la QCV se diferencian de la CAE y la CAP por el gran predominio de células T, sobre todo del tipo CD4+ (células T colaboradoras), siendo los macrófagos las segundas células más frecuentes en el infiltrado. En ocasiones, los linfocitos pueden agruparse en folículos linfoides inmaduros en estas enfermedades.

En la QCA, la QCV y la CPG, la conjuntiva está edematosa y forma grandes papilas. El epitelio está engrosado con proliferaciones hacia la sustancia propia y en ocasiones queratinización. Existe una degeneración mucinosa de las células epiteliales en el vértice de las papilas y una hiperplasia de células caliciformes, más acusada en las zonas interpapilares. En la QCA y la QCV se observa un extenso depósito de colágeno en la sustancia propia; en la CPG es mucho menos acusado y sólo aparece en fases avanzadas de la enfermedad. En la QCV se produce edematización y muerte celular en el endotelio de los vasos sanguíneos, con extravasación de hematíes y fibrina.

La placa corneal que puede desarrollarse en la QCV y con menor frecuencia en la QCA tiene una estructura laminada, se adhiere con fuerza al estroma corneal subyacente y está formada por una mezcla de mucopolisacáridos, inmunoglobulinas, complemento, fibrina, células epiteliales necróticas, detritos celulares, proteínas granulares eosinófilas y algunas células inflamatorias.

Bibliografía

- Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 1993 Jul-Aug;38 Suppl:115-32.
- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missoten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of T lymphocyte chemoattractants and activation markers in Vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2002 Oct;86(10):1175-80.
- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Mosallam AA, Missoten L, Van Damme J, Geboes K. Expression of chemokine receptors in Vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2001 Nov;85(11):1357-61.
- Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi SA, Al-Mansouri S, Missoten L, Geboes K. Langerhans' cells in Vernal keratoconjunctivitis express the costimulatory molecule B7-2 (CD86), but not B7-1 (CD80). *Eye* 2001 Oct;15(Pt5):648-54.
- Abu El-Asrar AM, Van Aelst I, Al-Mansouri S, Missoten L, Opdenakker G, Geboes K. Gelatinase B in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 2001 Oct;119(10):1505-11.
- Abu El-Asrar AM, Fatani RA, Missoten L, Geboes K. Expression of CD23/cd21 and CD40/CD40 ligand in Vernal keratoconjunctivitis. *Eye* 2001 Apr;15(Pt2):217-24.
- Abu El-Asrar AM, Struyf S, Al-Kharashi SA, Missoten L, Van Damme J, Geboes K. Chemokines in the limbal form of Vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2000 Dec;84(12):1360-6.
- Abu El-Asrar AM, Geboes K, Tabbara KF, Van den Oord JJ, Missoten L. Immunopathogenesis of Vernal keratoconjunctivitis. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1996;261:15-24.
- Aghayan-Ugurluoglu R, Ball T, Vrtala S, Schweiger C, Kraft D, Valenta R. Dissociation of allergen-specific IgE and IgA responses in sera and tears of pollen-allergic patients: A study performed with purified recombinant pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Apr;105(4):803-13.
- Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, Rama P, Magrini L, Juhas T, Bucci MG. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow up. *Ophthalmology* 2000 Jun;107(6):1157-63.
- Bonini S, Bonini S. IgE and non-IgE mechanisms in ocular allergy. *Ann Allergy* 1993 Sep;71(3):296-9.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villagio B, Bagnasco M, Canonica GW. Allergic subjects express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1993 Mar;91(3):783-92.
- Di Gioacchino M, Cavallucci E, Di Sciascio MB, Di Stefano F, Verna N, Lobefalo L,

- Crudeli C, Volpe AR, Angelucci D, Cuccurullo F, Conti P. Increase in CD45RO+ cells and activated eosinophils in chronic allergic conjunctivitis. *Immunobiology* 2000 Apr;201(5):541-51.
- Ebihara N, Okumura K, Nakayasu K, Kanai A, Ra C. High level of Fc epsilon receptor I-bindable immunoglobulin E in the tear fluid and increased immunoglobulin E-saturated cells in the giant papillae of vernal keratoconjunctivitis patients. *Jpn J Ophthalmol* 2002 Jul-Aug;46(4):357-63.
- Fukagawa K, Nakajima T, Tsubota K, Shimura S, Saito H, Hirai K. Presence of eotaxin in tears of patients with atopic keratoconjunctivitis with severe corneal damage. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jun;103(6):1220-1.
- Hingorani M, Calder VL, Buckley RJ, Lightman SL. The role of conjunctival cells in chronic ocular allergic disease. *Exp Eye Res* 1998 Nov;67(5):491-500.
- Kugamai N, Yamamoto K, Fukuda K, Nakamura Y, Fujitsu Y, Nuno Y, Nishida T. Active matrix metalloproteinases in the tear fluid of individuals with vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Sep;110(3):489-91.
- Leonardi A. The central role of conjunctival mast cells in the pathogenesis of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002 Jul;2(4):325-31.
- Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002 May;21(3):319-39.
- Leonardi A, Brun P, Tavolato M, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Growth factors and collagen distribution in Vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 Dec;41(13):4175-81.
- Leonardi A, De Franchis G, Zancanaro F, Crivellari G, De Paoli M, Plebani M, Secchi AG. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in vernal keratoconjunctivitis by cytokine flow cytometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 Nov;40(12):3036-40.
- Macleod JD, Anderson DF, Baddeley SM, Holgate ST, McGill JL, Roche WR. Immunolocalization of cytokines to mast cells in normal and allergic conjunctiva. *Clin Exp Allergy* 1997 Nov;27(11):1328-34.
- Messmer EM, May CA, Stefani FH, Welge-Luessen U, Kampik A. Toxic eosinophil granule protein deposition in corneal ulcerations and scars associated with atopic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2002 Dec;134(6):816-21.
- Metz DP, Bacon AS, Holgate S, Lightman SL. Phenotypic characterization of T cells infiltrating the conjunctiva in chronic allergic eye disease. *J Allergy Clin Immunol* 1996 Sep;98(3):686-96.
- Pesce G, Ciprandi G, Buscaglia S, Fiorino N, Salmaso C, Riccio AM, Canonica GW, Bagnasco M. Preliminary evidence for "aberrant" expression of the leukocyte integrin LFA-1 (CD11a/CD18) on conjunctival epithelial cells of patients with mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 Jun;125(2):160-3.
- Stahl JL, Cook EB, Barney NP, Graziano FM. Pathophysiology of ocular allergy: the roles of conjunctival mast cells and epithelial cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002 Jul;2(4):332-9.
- Strauss EC, Foster CS. Atopic ocular disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002 Mar;15(1):1-5.
- Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2000 Jan;30(1):103-9.

GLOSARIO

C1-C9: componentes de las cascadas clásica y lítica del complemento, responsables de las reacciones inflamatorias, de la opsonización de partículas y de la lisis de las membranas celulares. El sistema puede ser activado por interacción con el sistema inmunitario.

CD23: línea celular: molécula de la membrana celular que se asocia con el receptor de baja afinidad para IgE (FcεRII).

Célula plasmática: célula B productora de anticuerpos que ha alcanzado el estadio final de su diferenciación.

Células CD3+: linfocitos que presentan en su superficie el marcador pan-T CD3.

Células CD4+: linfocitos que presentan en su superficie el marcador de superficie CD4, equivalentes a células colaboradoras.

Células CD8+: linfocitos que presentan en su superficie el marcador de superficie CD8, equivalentes a células supresoras.

Células de Langerhans: células que emigran a los ganglios linfáticos regionales y se transforman en células dendríticas, participan activamente en la presentación del antígeno a las células T.

Células dendríticas: células que se hallan en las estructuras epiteliales y en ganglios linfáticos y bazo, participan activamente en la presentación del antígeno y en la estimulación de las células T.

Células NK (*natural Killer*): conjunto de linfocitos con capacidad natural para reconocer y destruir ciertas células infectadas por virus y células tumorales.

Células TH (*células T helper, colaboradoras*): subpoblación funcional de células T que pueden cooperar en la generación de células citotóxicas, o junto con las células B en la producción de anticuerpos. Las células colaboradoras reconocen el antígeno en asociación con moléculas CPH (o HLA) de clase II.

Células TH I : subpoblación de células TH implicada en la inmunidad mediada por células y caracterizada por la producción de INF- γ , TNF- α e IL-2.

Células TH2: subpoblación de células TH implicada en las reacciones alérgicas mediante estimulación de la producción de IgE por parte de las células B y sus efectos proinflamatorios. Se caracteriza por la producción de IL-3, IL-4 e IL-5.

Cininas: grupo de péptidos vasoactivos que comprende la bradicinina, calidina, y la des-arg-bradicinina.

Citocinas: moléculas solubles que median las interacciones entre células.

CPA (*células presentadoras de antígeno*): células circulantes o fijas en los tejidos, generalmente monocitos o macrófagos, que presentan antígenos a los linfocitos en asociaciones con moléculas CPH clase II.

CPH (*complejo principal de histocompatibilidad humano o HLA*): región genética presente en todos los mamíferos, cuyos productos son los principales responsables del rechazo agudo de trasplantes entre individuos y que participan en la transmisión de señales entre linfocitos y células que expresan antígenos.

CPH de clase II: antígenos de histocompatibilidad expresados en células de la familia monocito/macrófago que presentan el antígeno al receptor de las células T.

CR I, CR2, CR3: receptores para los fragmentos activados de C3.

CSF (*colony stimulating factors*): conjunto de citocinas que controlan la diferenciación de las células madre hematopoyéticas.

ECP: proteína quimiotáctica de eosinófilos que se libera después de la degranulación de éstos.

EDN: neurotoxina derivada de los eosinófilos que se libera después de la degranulación de éstos.

ELAM-1: molécula de adherencia entre leucocito y endotelio-1, que se expresa en las células endoteliales vasculares y que está implicada en el reclutamiento de neutrófilos.

EPO: peroxidasa de eosinófilos que se libera después de la degranulación de éstos.

Fab: parte de la molécula del anticuerpo que contiene el sitio de unión al antígeno.

Fc: parte de la molécula del anticuerpo que es responsable de la unión a los receptores de anticuerpo de las células y al componente C1q del complemento.

G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*): citocina implicada en la proliferación y maduración de los granulocitos.

GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*): citocina implicada en la proliferación y maduración de los granulocitos y macrófagos.

HETE: ácidos hidroxieicosatetranoicos, productos del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa.

ICAM-1: molécula de adherencia intercelular-1 que se expresa en las células endoteliales o de otro tipo y que se une a LFA-1 (CD11b/CD18), expresada en los leucocitos.

IFN (*interferón*): citocinas de resistencia a infecciones víricas, aunque la citocina IFN- γ es pluripotencial y se asocia específicamente con la inmunidad celular.

IL (*interleucina*): citocinas con efectos inmunológicos e inflamatorios.

LFA (*leukocyte function antigens*): moléculas de adherencia leucocitaria compuestas de heterodímeros CD11/CD18.

Linfocinas: moléculas producidas por linfocitos e implicadas en la transmisión de señales entre células del sistema inmunitario.

LT (*leucotrieno*): metabolitos del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, con potentes efectos miógenos, cardiovasculares e inflamatorios.

MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*): tejido linfoide asociado a las mucosas.

MBP (*major basic protein*): proteína básica rica en arginina que forma el *core* electrodensito de los gránulos de los eosinófilos y que puede liberarse durante la desgranulación de los mismos.

M-CSF (*macrophage-colony stimulating factor*): citocina implicada en la proliferación y maduración de los macrófagos.

MC_T y MC_{TC}: subtipos de mastocitos definidos por su contenido granular en triptasa (MC_T) y en triptasa y quimasa (MC_{TC}).

PAF (*platelet activating factor*): factor activador de las plaquetas generado por múltiples células inflamatorias.

PG (*prostaglandinas*): metabolitos del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa.

Quimasa: proteína neutra de los gránulos mastocitarios y sólo se encuentra en la subpoblación MC_{TC}.

Quimocinas: familia de citocinas de bajo peso molecular que atraen y activan leucocitos, las quimocinas CC actúan sobre eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

RCT: receptor de antígeno de la célula T compuesto por un dímero α/β (RCT2) o por un dímero γ/δ (RCT1) asociado con el complejo molecular CD3.

SCF (*stem cell factor*): citocina liberada por las células estromales que se une al receptor *c-kit* de los mastocitos para estimular la activación y maduración celular.

TGF- β (*transformig growth factor* β): citocina implicada en la estimulación de la síntesis de colágeno por los fibroblastos.

TNF (*tumor necrosis factor*): citocina multifuncional identificada inicialmente por sus efectos sobre las células tumorales.

Triptasa: principal proteasa neutra que se encuentra en los gránulos de todos los mastocitos humanos.

TXA₂ (*tromboxano A₂*): metabolito del ácido araquidónico por la vía de la ciclo-oxigenasa. Sintetizado por las plaquetas y otras células, entre sus múltiples acciones produce agregación plaquetaria y broncoconstricción.

VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*): molécula de adherencia vascular expresada en las células endoteliales vasculares.

VLA (*very late antigens, antígenos de expresión muy tardía*): integrinas expresadas en la superficie de los leucocitos e implicadas en el reclutamiento celular, sobre todo de células T y de eosinófilos.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN EN LA ALERGIA OCULAR

ELENA ARRONDO MURILLO
JOAN BARTRA TOMÀS

La superficie ocular es el órgano diana de la alergia ocular. Los párpados, la conjuntiva y la córnea son las estructuras afectadas en los distintos tipos de alergia ocular. El diagnóstico de las diferentes formas de conjuntivitis alérgica es fundamentalmente clínico, y una correcta anamnesis y exploración física son imprescindibles tanto para llegar a un diagnóstico de sospecha de conjuntivitis alérgica como para descartarla.

ANAMNESIS

Como en cualquier otra patología, lo primero que se debe preguntar es el **motivo de consulta** y los síntomas que refiere el paciente, anotándolos tal y como él los describa. A continuación indagaremos sobre la **historia de la enfermedad actual** insi-

- Mecanismos desencadenantes
- Variaciones diarias o estacionales
- Factores que mejoran o empeoran los síntomas.

SÍNTOMAS

Los síntomas más frecuentes en la consulta de un oftalmólogo son: ojo rojo, picor y escozor. Este grupo de síntomas son inespecíficos para cualquier tipo de patología

de la superficie externa del ojo, así que es responsabilidad del médico, con estos síntomas, el ir reduciendo las posibilidades diagnósticas y llegar finalmente a un diagnóstico. Muchas veces no son los síntomas que relata el paciente lo que aclara el diagnóstico, ya que los pacientes pueden no expresarse bien y considerar que presentan picor cuando lo que realmente sienten es escozor, por ejemplo. Por el contrario, el médico puede hacer una serie de preguntas sobre los síntomas que ayudarán a llegar al diagnóstico.

Los diferentes síntomas que explica el paciente orientarán hacia una etiología alérgica o bien a descartarla en el caso de que la sospecha sea de un ojo seco, blefaritis, obstrucción de vías lacrimales, etc.

A. El **PICOR** es el síntoma *princeps* en la alergia. Aparece en el 90 % de los pacientes con alergia ocular. Se suele acentuar en el ángulo interno del ojo y empeora a lo largo del día, al igual que ocurre en los pacientes con ojo seco, lo que puede confundir el diagnóstico. Es importante preguntar sobre la variación estacional del mismo, lo cual es un dato de sospecha de una conjuntivitis alérgica estacional por alérgenos normalmente transportados por el aire, del tipo de los pólenes. Dado que los niños no suelen referirlo, se debe preguntar a los padres si el niño se frota continuamente los ojos. En los casos de queratoconjuntivitis vernal y atópica el prurito es mucho más grave.

Esquema n.º 1

Causas de picor ocular

- Conjuntivitis
 - Vírica
 - Alérgica estacional y perenne
 - Vernal
 - Atópica
 - Papilar gigante
- Blefaritis
- Ojo seco
- Dermatitis de contacto

B. La **SEQUEDAD OCULAR Y QUEMAZÓN** puede indicar la presencia de una conjuntivitis seca. Los síntomas suelen empeorar por la tarde y en determinadas

situaciones que producen sequedad en el medio ambiente (calefacción, aire acondicionado) o en momentos de atención visual (lectura, trabajo con ordenador, televisión) en los que la frecuencia de parpadeo disminuye. Además, el paciente puede aquejar otros síntomas de un síndrome de Sjögren si lo padece, como puede ser la sequedad de boca.

Esquema n.º 2

Causas de sequedad ocular

- Ojo seco
- Blefaritis
- Queratopatía por exposición: tras parálisis del VII par craneal, causticaciones, etc.
- Lagofthalmos nocturno: párpados parcialmente abiertos durante el sueño.

Esquema n.º 3

Causas de quemazón

- *Más frecuentes*: blefaritis, ojo seco, conjuntivitis
- *Menos frecuentes*: erosión corneal, pterigión o pingüecula inflamados, episcleritis, queratoconjuntivitis límbica superior

C. El **DOLOR** ocular no aparece en los casos de conjuntivitis alérgica estacional o perenne. En estas patologías lo que suele referir el paciente es una **SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO**, pero sí puede aparecer en los casos de queratoconjuntivitis vernal o atópica debido a la afectación corneal. Se deben descartar otras causas que también provocarían dolor: úlceras corneales, uveítis, glaucoma agudo de ángulo cerrado, etc. En el caso de las blefaritis la irritación ocular es mayor por la mañana, lo mismo que en los casos de lagofthalmos nocturno y síndrome de párpado laxo.

Tabla I. Causas de dolor ocular

	Dolor leve-moderado	Dolor moderado-intenso
Blefaritis	X	
Conjuntivitis	X	
Pinguécula/ptorigión	X	
Epiescleritis	X	
Escleritis		X
Cuerpo extraño	X	
Erosión corneal	X	X
Uveítis anterior		X
Glaucoma agudo de ángulo cerrado		X

Esquema n.º 4**Causas de sensación de cuerpo extraño**

- Ojo seco
- Blefaritis
- Conjuntivitis
- Triquiasis
- Erosión corneal
- Cuerpo extraño
- Intolerancia a lentes de contacto
- Epiescleritis
- Pterigión/pinguécula

D. La **FOTOFOBIA** es poco frecuente en las conjuntivitis en general, salvo en algunos casos de queratoconjuntivitis graves, así como en casos de úlceras y erosiones corneales, uveítis, flictenulosis y en algunos síndromes sistémicos como el síndrome de Sjögren o algunas lesiones intracraneales.

Esquema n.º 5**Causas de fotofobia**

- *Más frecuentes:* erosión corneal, uveítis anterior.
- *Menos frecuentes:* conjuntivitis (fotofobia leve), albinismo, aniridia (ausencia de iris), ceguera total para los colores
- *Con exploración ocular normal:* migraña, meningitis, neuritis retrobulbar, hemorragia subaracnoidea, neuralgia del trigémino

- E. El **LAGRIMEO** es un síntoma muy frecuente generalmente asociado a diferentes cuadros de irritación ocular, pero hay que descartar la presencia de una obstrucción de vías lacrimales, realizando un sondaje de las mismas para comprobar su permeabilidad en caso de sospecha si hay una historia de conjuntivitis bacterianas recidivantes. En las diferentes conjuntivitis alérgicas este síntoma aparece en el 88 % de los casos.

Esquema n.º 6**Causas de lagrimeo**

- Con dolor asociado: erosiones corneales, uveítis anterior, triquiasis/entropión, cuerpo extraño
- Sin dolor asociado: ojo seco, patología del sistema de drenaje lacrimal, ectropión, conjuntivitis, glaucoma congénito

Esquema n.º 7**Síntomas oculares en las conjuntivitis alérgicas**

Lagrimeo: 88 %

Picor: 88 %

Ojo rojo: 78 %

Sensación de cuerpo extraño: 75 %

Edema: 72 %

MEDICACIÓN

La medicación que toma el paciente también es importante, tanto en forma de colirios como a nivel sistémico, ya que ellos pueden provocar el cuadro alérgico como también un síndrome de sequedad ocular o agudizar uno preexistente. Es importante

mirar la composición de los colirios que utiliza el paciente, ya que en muchos casos no es el principio activo lo que causa la alergia sino los conservantes del tipo del tiorosal, cloruro de benzalconio, etc.

Esquema n.º 8

Fármacos asociados con blefarconjuntivitis de contacto

- Ciclopléjicos: atropina, homatropina
- Aminoglucósidos: neomicina, gentamicina, tobramicina
- Agentes antivíricos: idoxuridina, trifluridina
- Antiglaucomatosos: apraclonidina, dorzolamida
- Conservantes y aditivos: timerosal, cloruro de benzalconio, ácido etilendiaminotetracético (EDTA), clorhexidina

Esquema n.º 9

Fármacos asociados a deficiencia acuosa de la lágrima

- Anticolinérgicos
- Antihistamínicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores de la monoaminoxidasa
- Betabloqueantes
- Hidroclorotiazidas
- Anticonceptivos orales
- Antidiarreicos
- Descongestivos
- Tiabendazol
- Antiparkinsonianos
- Antineoplásicos
- Retinoides

ANTECEDENTES OCULARES

Los antecedentes oculares también son importantes, sobre todo la existencia de otros episodios inflamatorios e infecciosos, cicatrices, etc. que puedan orientar hacia el diagnóstico. El **USO DE LENTES DE CONTACTO** sobre todo de lentes hidrofílicas, debe preguntarse tanto para descartar procesos de conjuntivitis papilar gigante, como

para descartar otros problemas más graves del tipo de queratitis infecciosas, infiltrados estériles corneales, etc. La conjuntivitis papilar gigante se ha relacionado con la exposición crónica a cuerpos extraños como las lentes de contacto, prótesis oculares, suturas corneales y conjuntivales, explantes esclerales extruidos, ampollas de filtración de trabeculectomía, placas de calcificación corneal sobreelevadas y adhesivo de cianoacrilato, por lo que se debe preguntar por todos estos antecedentes si existe una sospecha de una conjuntivitis papilar gigante. Es importante descartar que los líquidos de conservación de las lentes de contacto incluyan entre sus componentes tiomersal, ya que puede ser el causante de una dermatconjuntivitis de contacto.

ANTECEDENTES SISTÉMICOS

Los antecedentes sistémicos de atopia, como la dermatitis atópica y asma, aumentan las posibilidades de desarrollar un cuadro de alergia ocular. Entre el 95 y el 100 % de los pacientes con queratoconjuntivitis atópica presenta eccema y el 87 % presenta asma. En el caso de la conjuntivitis alérgica estacional el 94 % de los pacientes presenta síntomas de atopia, lo mismo que ocurre en el 60 % de los pacientes con queratoconjuntivitis vernal.

El 90 % de los casos de conjuntivitis alérgica estacional y perenne presenta síntomas de rinitis alérgica asociados, es decir, prurito nasal y rinorrea. Muchos de los casos de rinoconjuntivitis estacional y perenne asocian también prurito palatino y/u ótico.

La presencia de otras patologías sistémicas pueden encaminarnos hacia otro tipo de diagnóstico, como puede ser el ojo seco en el caso de que el paciente presente síndrome de Sjögren, blefaritis estafilocócica si el paciente tiene rosácea, etc.

HISTORIA FAMILIAR

La historia familiar también es importante averiguarla, y es un eslabón más en el diagnóstico de la patología alérgica ocular ya que los antecedentes familiares de atopia aumentan el riesgo de los familiares de desarrollar un cuadro de alergia de cualquier tipo. El 70 % de los pacientes con conjuntivitis alérgica estacional tiene historia familiar de atopia, al igual que el 50 % de los pacientes con queratoconjuntivitis atópica y vernal.

Tabla 2. Características de los pacientes con alergia ocular

Tipo de alergia ocular	Edad de presentación	Historia familiar de atopia	Atopia extraocular
Conjuntivitis alérgica estacional y perenne	Infancia- juventud	> 70 %	94 %
Queratoconjuntivitis atópica	Adulta	50 %	100 %
Queratoconjuntivitis vernal	Infancia	49 %	60 %

EXPLORACIÓN

La exploración de las estructuras afectadas en la alergia ocular es sencilla y no requiere de aparataje sofisticado para la realización de una aproximación diagnóstica, a pesar de que la utilización de una lámpara de hendidura facilita el diagnóstico.

Con la ayuda de una linterna y si es posible con lupa se puede llevar a cabo una buena exploración si se buscan los diferentes signos de la alergia ocular.

**FIGURA I**

Exploración con lámpara de hendidura.

PÁRPADOS

La exploración comienza en los párpados con una simple inspección para descartar las diferentes patologías que pueden provocar edema inflamatorio: blefaritis, orzuelo, chalazión, picadura de insectos, etc. Se deben buscar otros signos que pueden estar relacionados con algunos tipos concretos de conjuntivitis alérgica, como es el caso del eccema atópico que aparece en prácticamente el 100 % de los casos de queratoconjuntivitis atópica y el eritema, e incluso ulceración palpebral en algunos casos de dermatconjuntivitis de contacto.

Esquema n.º 10

Causas de edema palpebral

A. Inflamatorio:

- *Más frecuentes:* orzuelo, blefaritis, conjuntivitis, celulitis preseptal u orbitaria, dacriocistitis, trauma, dermatitis de contacto
- *Menos frecuentes:* urticaria/angioedema, picadura de mosquito, dacriadenitis, tumor palpebral o de glándula lacrimal

B. No inflamatorio:

- Chalazión, hernia de grasa orbitaria, patología cardíaca, renal o tiroidea, tumor palpebral o de glándula lacrimal



FIGURA 2

Edema palpebral inflamatorio secundario a dacriadenitis.

**FIGURA 3**

Dermatitis de contacto secundaria a instilación de colirio de timolol.

CONJUNTIVA

La conjuntiva supone tanto un obstáculo mecánico como una barrera inmunológica ya que contiene numerosas células inmunológicas preparadas para captar y destruir agresores externos. Estas defensas actúan tanto a nivel del epitelio como del estroma.

Para realizar la exploración de la conjuntiva se observa la conjuntiva bulbar, tarsal inferior y tarsal superior.

La exploración de la conjuntiva tarsal inferior se consigue traccionando de la piel del párpado inferior, lo que hace que la conjuntiva se evierta posibilitando la exploración de la misma.

**FIGURA 4**

Exploración de la conjuntiva tarsal inferior.

La exploración de la conjuntiva tarsal superior se puede realizar manualmente o bien ayudándose de un bastoncillo. Se realiza del siguiente modo:

- A. El paciente debe dirigir la mirada hacia abajo.
- B. Se traccionan las pestañas del párpado superior hacia abajo.
- C. Se coloca el dedo índice o un bastoncillo en la superficie externa del párpado superior empujándolo hacia la órbita y traccionando igualmente de las pestañas hasta conseguir que se evierte el párpado.
- D. Se sujetan las pestañas con el dedo pulgar y se procede a la exploración de la conjuntiva tarsal superior.

**FIGURA 5-9**

Exploración de la conjuntiva tarsal superior.

La estructura histológica de la conjuntiva es relativamente simple, por ello los cambios secundarios a la respuesta inflamatoria de la misma son muy limitados. Esto explica por qué diferentes tipos de inflamación conjuntival producen cuadros clínicos muy similares, hecho que dificulta el diagnóstico.

El conocimiento de las diversas formas de respuesta de la conjuntiva a los estímulos inflamatorios es esencial para el manejo satisfactorio de las enfermedades de la conjuntiva.

Los signos a explorar son:

A. HIPEREMIA. Constituye la respuesta conjuntival más frecuente a la inflamación y representa la dilatación de los vasos sanguíneos causada por los mediadores de la inflamación. La hiperemia a nivel de fondos de saco o difusa es característica de los distintos tipos de conjuntivitis. Si por el contrario la hiperemia se localiza sobre todo a nivel periquerático (es decir, alrededor de la córnea) se deberían descartar otras patologías más graves: úlcera corneal, uveítis, glaucoma, etc. En el caso de la conjuntivitis alérgica la hiperemia suele ser leve o moderada, adquiriendo la conjuntiva un aspecto rosado o lechoso. Algunas conjuntivitis infecciosas, sobre todo víricas aunque también bacterianas, pueden presentar hemorragias subconjuntivales.



FIGURA 10

*Inyección periquerática
secundaria a cuerpo extraño
corneal.*

**FIGURA 11**

Petequias subconjuntivales en conjuntivitis adenovírica.

Tabla 3. Causas de ojo rojo

	Secreción	Dolor
Conjuntivitis	+	+/-
Blefaritis	+/-	+/-
Dacriocistitis	+	Periocular
Canaliculitis	+	+/-
Hiposfagma	-	-
Ojo seco	-	+/-
Pterigión/pingüecula	-	+/-
Epiescleritis	-	+
Cuerpo extraño	-	+
Escleritis	-	++
Erosión/úlceras corneal	-	+/+++
Uveítis anterior	-	++
Glaucoma agudo de ángulo cerrado	-	+++
Tumor conjuntival	-	-

**FIGURA 12***Hiposfagma.*

B. **QUEMOSIS.** Edema conjuntival causado por la acumulación de fluido en el espacio perivascular debido a un aumento de permeabilidad de los capilares conjuntivales, ya sea secundario a inflamaciones diversas o a cambios hemodinámicos. No siempre se acompaña de hiperemia.

Esquema n.º 11

Causas de quemosis

- C. alérgica
- Inflamaciones o tumores orbitarios
- Endoftalmitis
- Conjuntivitis infecciosas graves
- Triquinosis
- Exposición
- Radiaciones
- Fístulas arteriovenosas
- Enfermedad de Graves
- Alteración del flujo linfático: traumatismos, cirugía, radiaciones, neoplasias, linfedema primario.

**FIGURA 13***Quemosis conjuntival.*

C. **SECRECIÓN.** Se debe a la aparición de exudación sobre la superficie conjuntival variando de proteináceo en el caso de la secreción serosa a celular polimorfonuclear en el caso de la secreción purulenta. Si es de tipo mucoso irá a favor de una conjuntivitis alérgica, sobre todo de la queratoconjuntivitis vernal; si es acuosa a favor de una conjuntivitis vírica o tóxicas y si es mucopurulenta a favor de una conjuntivitis bacteriana o por clamidias. El hecho de que los párpados se encuentren pegados por la mañana debe hacer sospechar una infección bacteriana, aunque en casos de conjuntivitis víricas, si la inflamación ocular es intensa, sobre todo si se forman seudomembranas, también puede ocurrir. (Ver tabla 3 para conocer las posibles causas de secreción ocular.)

D. REACCIÓN CONJUNTIVAL:

- **Papilas:** son pequeñas elevaciones por debajo del epitelio conjuntival que están formadas por epitelio conjuntival hiperplásico con vasos conjuntivales centrales dilatados y teleangiectásicos rodeados de edema y células inflamatorias. Aparecen a nivel de la conjuntiva palpebral y bulbar a nivel del limbo. Si se trata de una reacción papilar leve la conjuntiva adquiere un aspecto aterciopeado, sin embargo si la conjuntivitis es crónica las papilas se elevan y se vuelven poligonales adquiriendo un aspecto de empedrado, como ocurre en el caso

de la queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar gigante. Este tipo de papilas son visibles con la simple inspección de la conjuntiva tarsal superior. Son más inespecíficas que los folículos.

Esquema n.º 12

Causas de conjuntivitis papilar

- A. Conjuntivitis bacterianas
- B. Conjuntivitis alérgica
- C. Blefaritis crónica
- D. Uso de lentes de contacto
- E. Conjuntivitis límbica superior



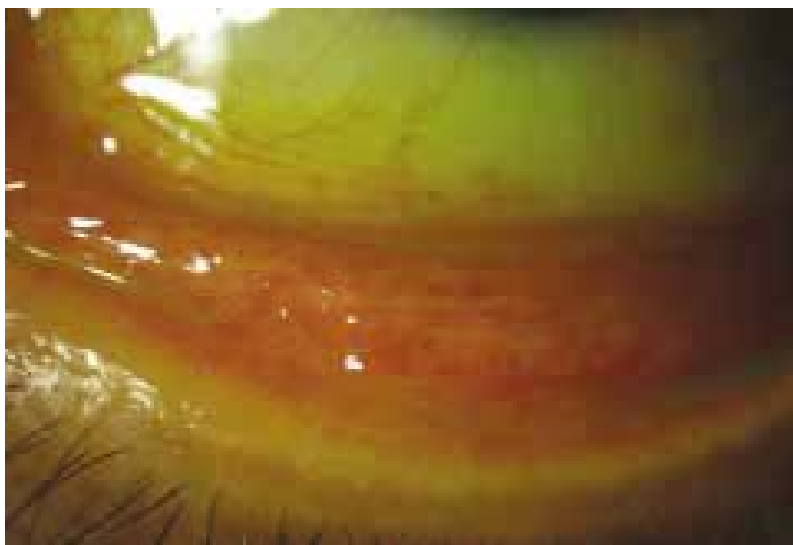
FIGURA 14

Papilas en conjuntiva tarsal superior en conjuntivitis alérgica estacional.

- **Folículos:** el tejido linfoide conjuntival está presente normalmente en la sustancia propia de la conjuntiva excepto en neonatos, que no tienen folículos visibles. Los folículos son acúmulos circulares u ovales de linfocitos. Se forman por la hiperplasia del tejido linfoide en el interior del estroma conjuntival. Están rodeados de vascularización accesoria y aparecen sobre todo en la conjuntiva tarsal inferior. Pueden observarse pequeños folículos en ojos normales a nivel de la conjuntiva tarsal inferior. Se llama *foliculosis linfoide benigna* a la formación de racimos de folículos grandes no inflamados que aparecen en ocasiones en la conjuntiva palpebral y de fondos de saco inferotemporales en niños y adolescentes.

Esquema n.º 13**Causas de conjuntivitis folicular**

- A. Conjuntivitis vírica (adenovirus, herpes, molluscum)
- B. Conjuntivitis por clamidias
- C. Síndrome oculoglandular de Parinaud
- D. Conjuntivitis inducida por fármacos

**FIGURA 15**

Folículos en conjuntiva tarsal inferior.

E. **MEMBRANAS Y SEUDOMEMBRANAS.** Se observan en casos de conjuntivitis graves. Ambas se forman por la coagulación de un exudado que contiene fibrina y células necróticas, pero se diferencian por:

- **Membranas:** la malla inflamatoria se encuentra dentro del epitelio conjuntival y estroma, lo que provoca que aparezca un sangrado cuando se intenta retirar.
- **Seudomembranas:** la malla inflamatoria se encuentra depositada en la superficie de un epitelio conjuntival intacto y que por lo tanto no sangra cuando se intenta retirar.

Esquema n.º 14**Causas de membranas y pseudomembranas conjuntivales**

- **Membranas:** conjuntivitis (estreptocócica, por *Cornebacterium diphtheriae*, adenovírica, herpética), causticaciones, conjuntivitis leñosa.

- **Seudomembranas:** todas las causas de membranas arriba mencionadas, penfigoide cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson, queratoconjuntivitis límbica superior, conjuntivitis (gonocócica, estafilocócica, por clamidias), etc.

**FIGURA 16**

Seudomembrana en conjuntiva tarsal superior secundaria a conjuntivitis adenovírica.

**FIGURA 17**

Extracción de unaseudomembrana con hemosteta.

- F. FLICTÉNULAS:** nódulo de células inflamatorias crónicas que normalmente se localiza en el limbo y que está relacionado con una reacción de hipersensibilidad tipo IV inducida por agentes microbianos como *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.

CÓRNEA

Por último, la exploración de la córnea puede revelar la presencia de distintas lesiones en algunos casos de queratoconjuntivitis atópica y vernal:

- A. **ÚLCERAS EN ESCUDO** en los casos de queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal.
- B. Limbitis y **NÓDULOS DE HORNER-TRANTAS**: inflamación de la zona periférica de la córnea de transición entre la córnea y conjuntiva. En el caso de los nódulos, se trata de macroagregados de eosinófilos degenerados y células epiteliales que se aprecian en el limbo hipertrofiado de los pacientes con la forma limbar de queratoconjuntivitis vernal y en algunos casos de queratoconjuntivitis atópica.
- C. **EPITELIOPATÍA PUNTEADA SUPERFICIAL**: lesiones puntiformes de descamación del epitelio corneal que aparece en algunos casos de queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal.
- D. **PANNUS**: vascularización de la córnea clara secundaria a inflamaciones varias de la misma.
- E. **CICATRIZACIÓN SUBEPITELIAL**: secundaria a inflamación de la misma.
- F. **SEUDOGERONTOXÓN**: opacificación amarillenta de la periferia corneal secundaria al depósito de lípidos, que presenta un aspecto similar al arco senil.
- G. **SOBREINFECCIONES HERPÉTICAS Y BACTERIANAS** en casos de queratoconjuntivitis atópica.
- H. **QUERATOCONO** en casos de queratoconjuntivitis vernal y atópica.

OTROS SIGNOS

Los casos graves de queratoconjuntivitis atópica pueden presentar **cataratas subcapsulares anteriores o posteriores y desprendimiento de retina**. La aparición de **glaucoma corticoinducido** es una complicación debida al uso incontrolado de corticoides que puede aparecer en cualquier tipo de conjuntivitis alérgica si se tratan con este tipo de fármacos, aunque es más frecuente en los casos graves de queratoconjuntivitis atópica y vernal, ya que es en estas patologías en las que más frecuentemente se utilizan.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las lágrimas son la defensa de primera línea de la superficie ocular, ya que concentran los mediadores químicos liberados durante las reacciones inflamatorias locales y por lo tanto juegan un papel muy importante en la inmunología de la conjuntiva. El menisco lacrimal entre el globo ocular y el párpado inferior normalmente mide 1 mm y es convexo. La presencia de un menisco menor de 0,3 mm se considera anormal.

A. La evaluación de la producción de la película lagrimal se puede realizar de diferentes formas. El **TEST DE SCHIRMER** cuantifica la producción de lágrima y se realiza colocando unas tiras estándar de papel de filtro (5 × 35 mm) en el fondo de saco de la conjuntiva tarsal inferior, midiendo posteriormente los milímetros de papel que se han humedecido.

Existen varios tipos de test de Schirmer:

- **Test de secreción basal:** se realiza después de haber instilado anestésico tópico, tras retirar con un bastoncillo el fluido residual. Las tiras se colocan en la unión entre el tercio medio y tercio externo del párpado inferior para evitar el contacto con la córnea durante la realización del test. El paciente puede mirar de frente y parpadear normalmente o bien cerrar los ojos. Las tiras se retiran a los 5 minutos. El valor normal es superior a 10 mm. Valores por debajo de 5 mm son patológicos y entre 5 y 10 mm dudosos.
- **Test de Schirmer 1:** se lleva a cabo sin anestesia. Mide la secreción basal y la refleja. Las tiras se colocan de la misma forma que en el test de secreción basal y durante el mismo tiempo. El valor normal oscila entre 10 y 30 mm. Valores por debajo de 10 mm son claramente patológicos. Se trata de un test relativamente específico pero poco sensible.
- **Test de Schirmer 2:** mide la secreción refleja. Se realiza instilando gotas de colirio anestésico. Una vez colocados los filtros en el fondo de saco conjuntival, se estimula la secreción lacrimal irritando la mucosa nasal con un bastoncillo. Se considera normal si el valor obtenido es superior a 15 mm.

Tabla 4. Características de los diferentes tipos de test de Schirmer

Test	Anestesia tópica	Tiempo	Estimulación nasal	Valor normal
Test de secreción basal	+	5 min	-	≥ 10 mm
Test de Schirmer 1	-	5 min	-	≥ 10 mm
Test de Schirmer 2	-	5 min	+	≥ 15 mm

Si un resultado aislado en uno de estos tests es anormal, puede que nos encontremos ante un paciente con secreción lacrimal normal, pero si los resultados son claramente patológicos, las posibilidades de encontrarnos ante un ojo seco son muy altas.

**FIGURA 18**

Test de Schirmer.

B. TIEMPO DE RUPTURA LACRIMAL Y TINCIÓN CON FLUORESCEÍNA

El tiempo de ruptura lacrimal mide la estabilidad de la película lacrimal. Esta exploración se ha de realizar con una lámpara de hendidura. Para medirlo se coloca una tira de fluoresceína humedecida con suero fisiológico (nunca con anestésico) en la conjuntiva del fondo de saco inferior durante unos segundos. Se pide al paciente que parpadee varias veces y después del último parpadeo se observa la superficie corneal con filtro azul contando los segundos que tarda en romperse la película lacrimal y por lo tanto en aparecer la primera zona seca. Un tiempo de ruptura inferior a 10 segundos se considera patológico.

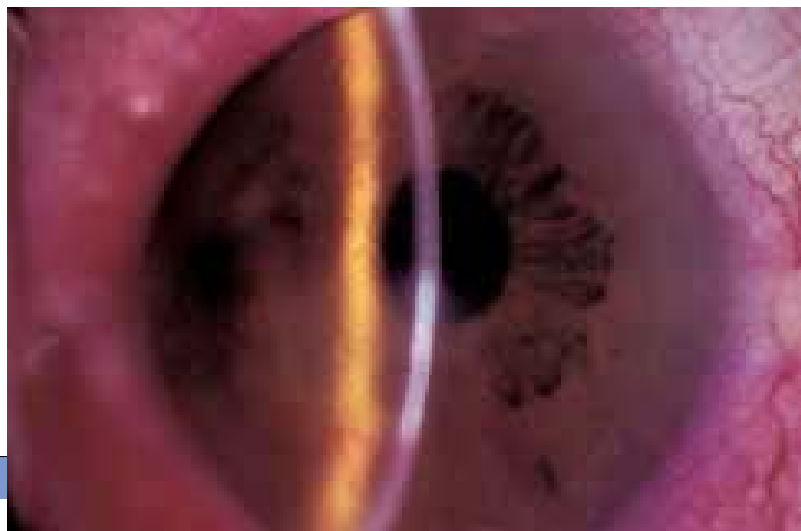
La **tinción con fluoresceína** y observación con filtro azul sin necesidad de la lámpara de hendidura también ayuda a diagnosticar la presencia de erosiones o ulceraciones corneales de todo tipo.

**FIGURA 19**

Erosión corneal teñida con fluoresceína.

C. ROSA DE BENGALA

Por último, la tinción con rosa de bengala también se utiliza para detectar deficiencias en la secreción lacrimal y lesiones epiteliales. La tinción se adhiere a células desvitalizadas o bien que han perdido la superficie de mucina normal, siendo una tinción muy utilizada en el diagnóstico del síndrome de ojo seco.

**FIGURA 20**

Tinción con rosa de bengala.

Bibliografía

- Berdy GJ, Hedqvist B. Ocular allergic disorders and dry eye disease: associations, diagnostic dilemmas, and management. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;(230): 32-7.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part 2: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
- Bonini S, Lambiase A, Juhas T, Bonini S. Allergic conjunctivitis. *Dev Ophthalmol* 1999;30:54-61.
- Douglas Cullom R, Chang B. The Wills eye manual. Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. Second Edition. Ed. Lippincott; 1994.
- Friedlaender MH. Corneal findings in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin* 1998 Fall;38(4):39-46.
- Galán A, Valero AL. Guía de alergia ocular. Ed. MRA médica; 2001.
- Grayson M, Arffa RC. Enfermedades de la córnea. Cuarta edición. Ed. Harcourt Brace; 1999.
- Holland EJ, Mannis MJ. Ocular surface disease. Ed. Springer; 2002.
- Redondo MJ, Olmo A, Herreras JM. Allergic Conjunctivitis: clinical types and therapy. *Med Clin (Barc)* 2001 Mar 10;16(9):350-4.
- Strauss EC, Foster CS. Atopic ocular disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002 Mar; 15(1):1-5.
- Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, et al. External disease and cornea. Basic and clinical science course 2002-2003. American Academy of Ophthalmology. Ed. Leo; 2002.

DIAGNÓSTICO INMUNOALERGOLÓGICO DE LA ALERGIA OCULAR

ERNESTO ENRIQUE MIRANDA



Como se ha visto en capítulos precedentes, la alergia ocular incluye un conjunto distinto de afecciones conjuntivales que tienen en común el producir una inflamación mediada por el sistema inmunológico. Esta inflamación se caracteriza por la presencia de vasodilatación, exudación e infiltración celular. Estas distintas entidades clínicas se diferencian tanto por su presentación como por los mecanismos inmunológicos implicados.

La finalidad del estudio inmunoalérgico de estas afecciones, por tanto, consiste en el estudio del mecanismo inmunológico implicado y, además, en su caso, el estudio de la etiología responsable del cuadro alérgico.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La conjuntivitis alérgica, sea estacional o perenne, es debida a un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, según la clasificación clásica de Gell y Coombs. Según esta clasificación, se produce la activación de los mastocitos por unión del alérgeno a dos moléculas de IgE presentes en la superficie del mastocito. Esta activación conlleva la liberación de múltiples citocinas que ponen en marcha una cadena de sucesos responsables de las manifestaciones producidas de forma inmediata como las que ocurren de forma tardía por atracción de otras células inflamatorias como los eosinófilos.

En la mayoría de los casos de conjuntivitis alérgica se puede obtener un aumento de IgE total y específica, tanto sérica como en la lágrima, así como de otros parámetros de la actividad inflamatoria (triptasa, histamina, eosinófilos, proteína catiónica del eosinófilo y moléculas de adhesión aumentadas como ICAM-1). Sin embargo, el diagnóstico alergológico de la conjuntivitis alérgica no se puede basar en el resultado de una determinada prueba. Una prueba cutánea positiva aislada o la presencia de IgE específica en suero no indican necesariamente sensibilidad clínica definitiva a un alérgeno. Son necesarias tanto la realización de una buena técnica lo más estricta posible como una interpretación correcta de los resultados, lo que requiere un conocimiento exhaustivo de la historia clínica, de los signos físicos y de los mecanismos inmunológicos implicados.

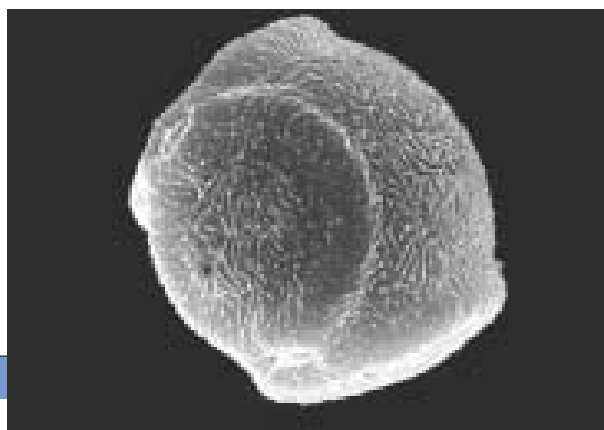
Las pruebas que se realizan habitualmente en alergia sirven principalmente para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I (IgE mediadas) y tipo IV (hipersensibilidad retardada o celular). Estas pruebas se pueden clasificar en pruebas *in vivo* (pruebas realizadas directamente sobre el paciente) y pruebas *in vitro* (pruebas de laboratorio).

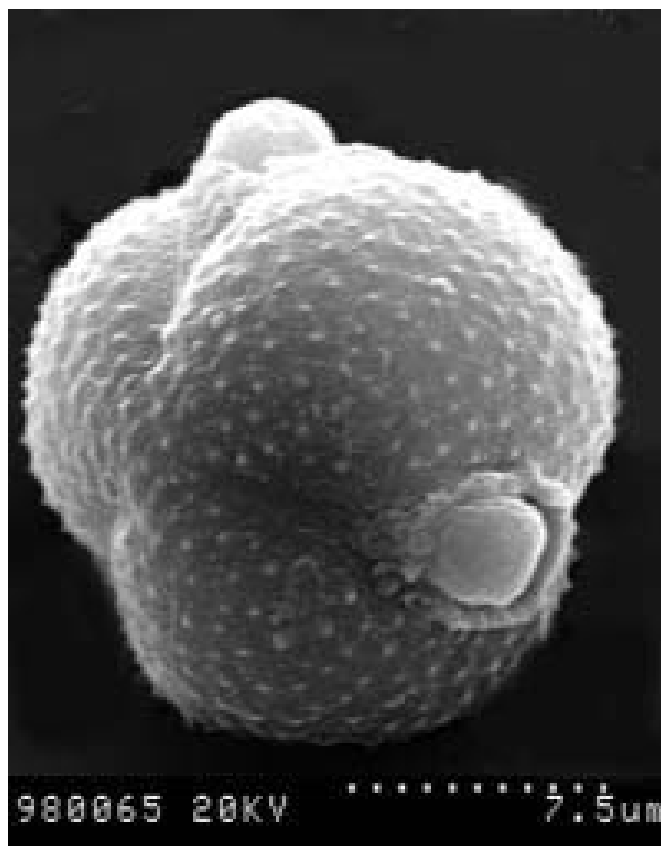
La conjuntivitis alérgica se produce en la gran mayoría de los casos por sensibilización a aeroalérgenos, es decir, por la formación de IgE específica frente a alérgenos aerovagantes. El carácter estacional o perenne depende en gran parte del comportamiento del alérgeno. Generalmente los ácaros del polvo doméstico, los hongos y los epitelios de animales son causa de una conjuntivitis alérgica perenne. Mientras que los pólenes son la causa principal de las conjuntivitis alérgicas estacionales. En algunas ocasiones la conjuntivitis alérgica puede ser la manifestación de una reacción alérgica sistémica desencadenada por un alérgeno (alimento o fármaco) cuya vía de entrada puede ser oral o parenteral, aunque en estos casos más excepcionales suele acompañarse de rinitis, broncoespasmo, prurito cutáneo y/o sintomatología digestiva.

La elección de las pruebas diagnósticas se realiza sobre la base de la historia clínica del paciente, que es la que nos orienta sobre una posible etiología alérgica, sobre los alérgenos y sobre el tipo de reacción de hipersensibilidad implicada. Por tanto, es imprescindible para el alergólogo el conocimiento de las características de los distintos alérgenos, de la aerobiología de la zona y del hábitat del paciente.

Tabla 1. Alérgenos más frecuentes

Ácaros del polvo	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i> <i>Dermatophagoides microceras</i>
Hongos	<i>Alternaria tenuis</i> <i>Cladosporium herbarum</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Penicilium notatum</i>
Epitelios	Perro Gato
Pólenes	<i>Parietaria judaica</i> Gramíneas <i>Chenopodium album</i> Olivo Ciprés <i>Platanus acerifolia</i> <i>Plantago lanceolata</i> <i>Salsola Kali</i> <i>Artemisia vulgaris</i> <i>Mercurialis annua</i>

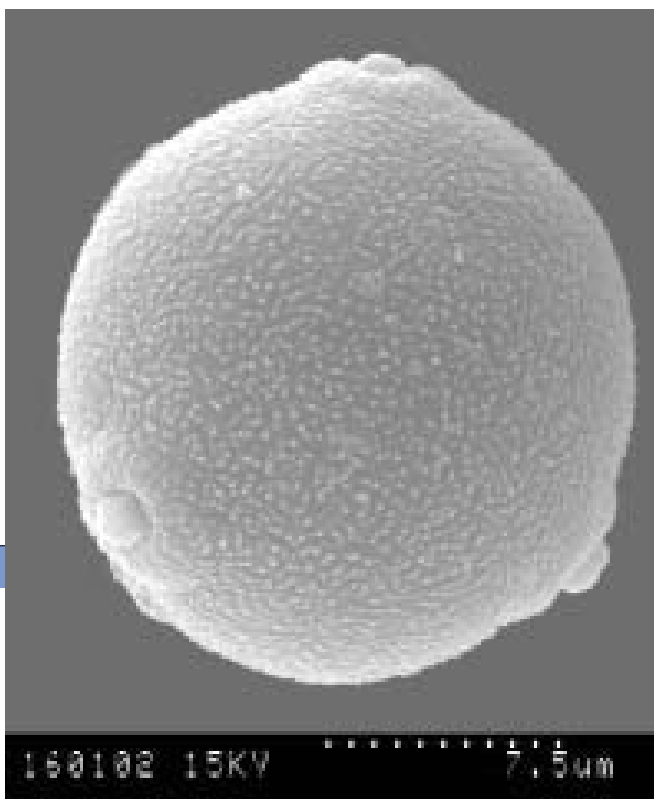
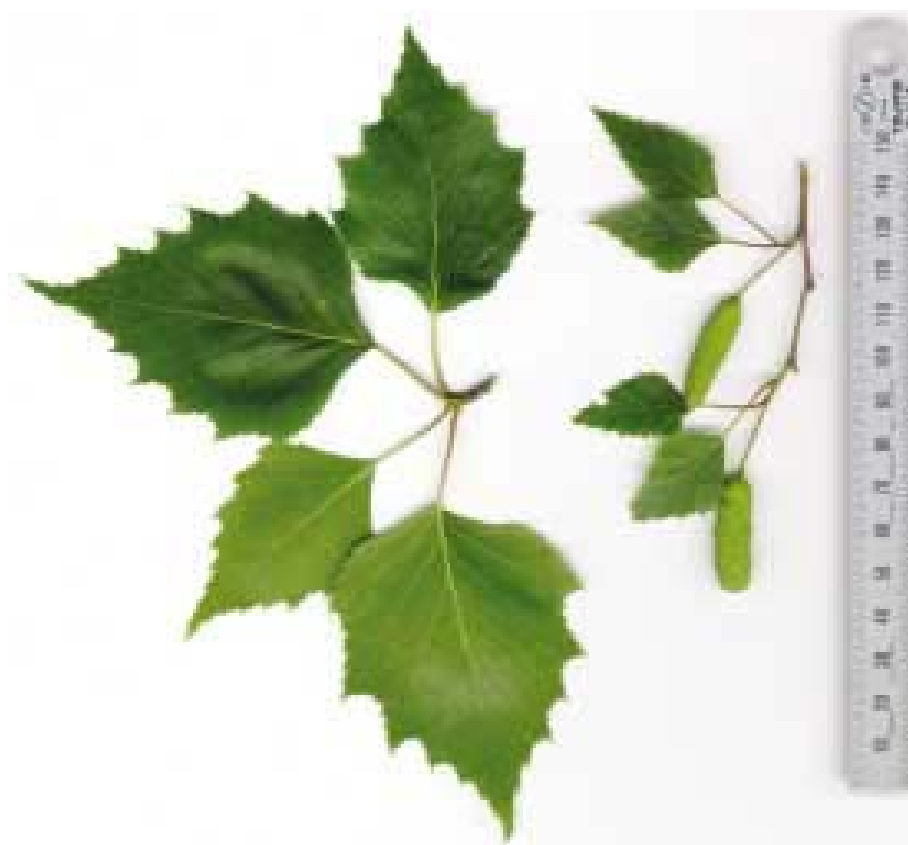
**FIGURA 1***Psc. alnus.***FIGURA 2***Alnus glutinosa.*

**FIGURA 3**

Psc. artemisia.

**FIGURA 4**

Artemisia velotiorum.

**FIGURA 5***Psc. betula.***FIGURA 6***Betula pendula.*

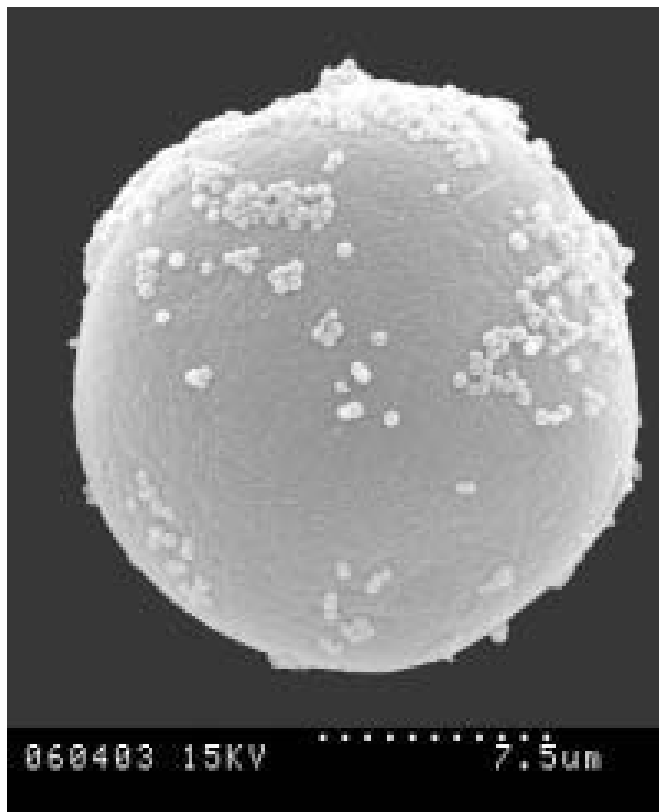
**FIGURA 7**

Psc. castanea.

**FIGURA 8**

Castanea sativa.

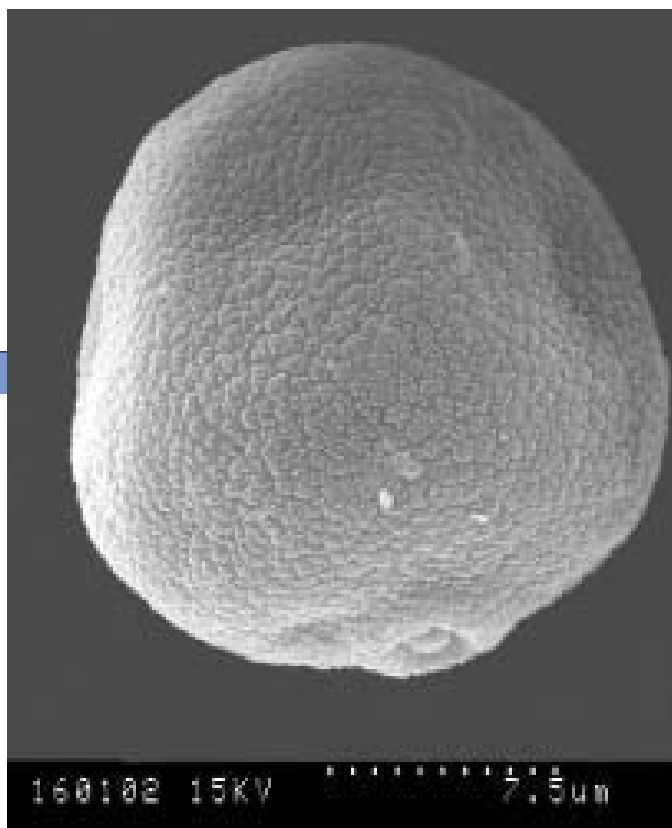
**FIGURA 9***Psc. chenopodium.***FIGURA 10***Chenopodium.*

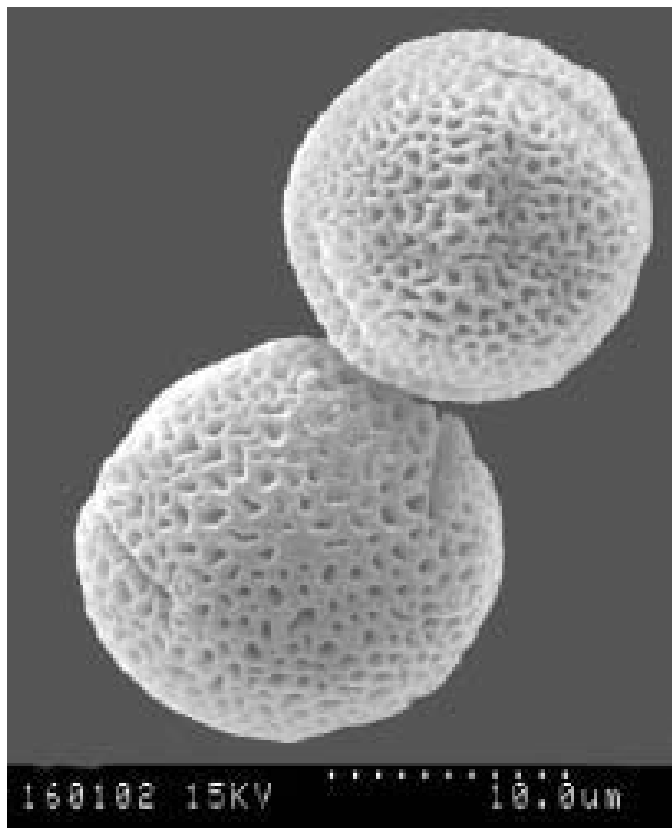
**FIGURA 11**

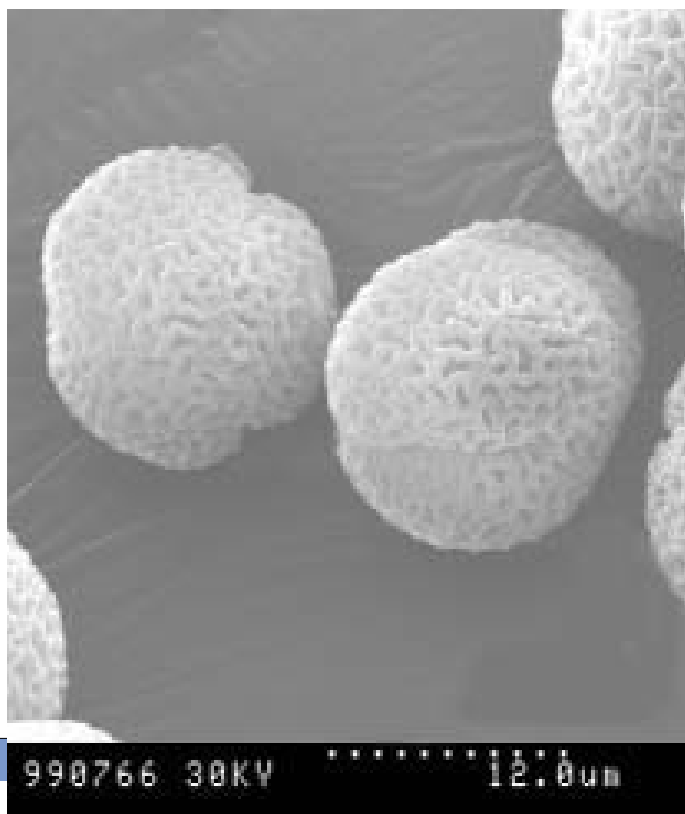
Psc. cupressus.

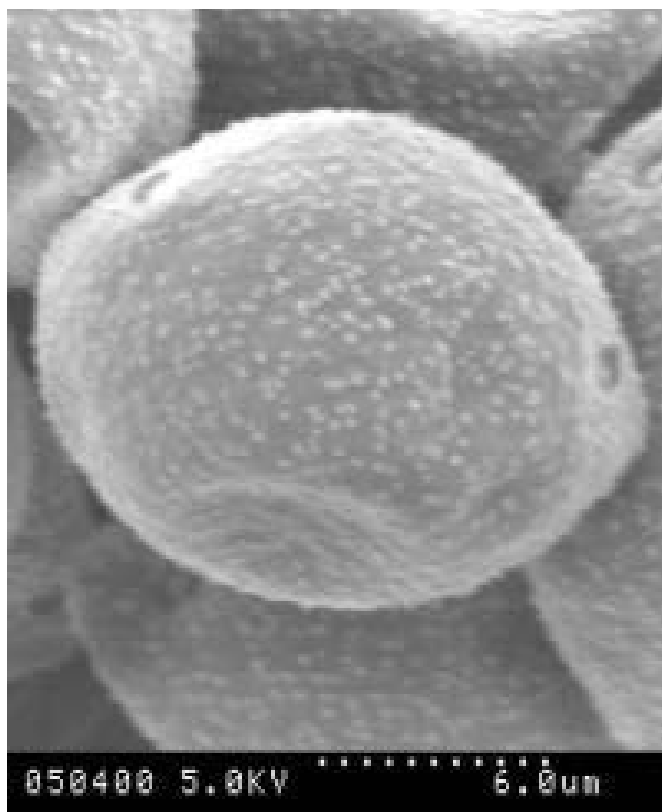
**FIGURA 12**

Cupressus sempervirens.

FIGURA 13*Psc. dactylis.***FIGURA 14***Dactylis.*

**FIGURA 15***Psc. fraxinus.***FIGURA 16***Fraxinus angustifolia.*

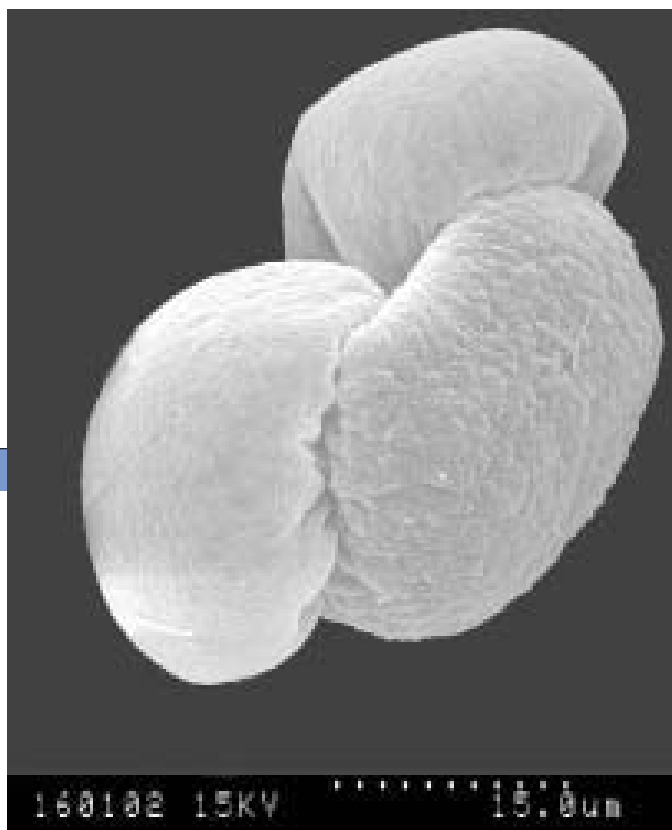
**FIGURA 17***Psc. olea.***FIGURA 18***Olea europaea.*

**FIGURA 19**

Psc. parietaria.

**FIGURA 20**

Parietaria judaica.

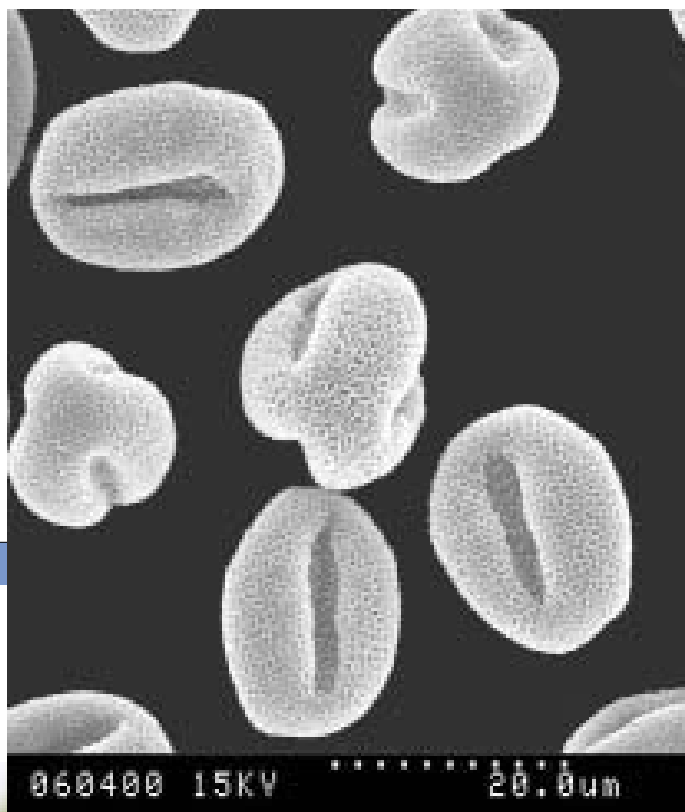
FIGURA 21*Psc. pinus***FIGURA 22***Pinus halepensis.*

**FIGURA 23**

Psc. plantago.

**FIGURA 24**

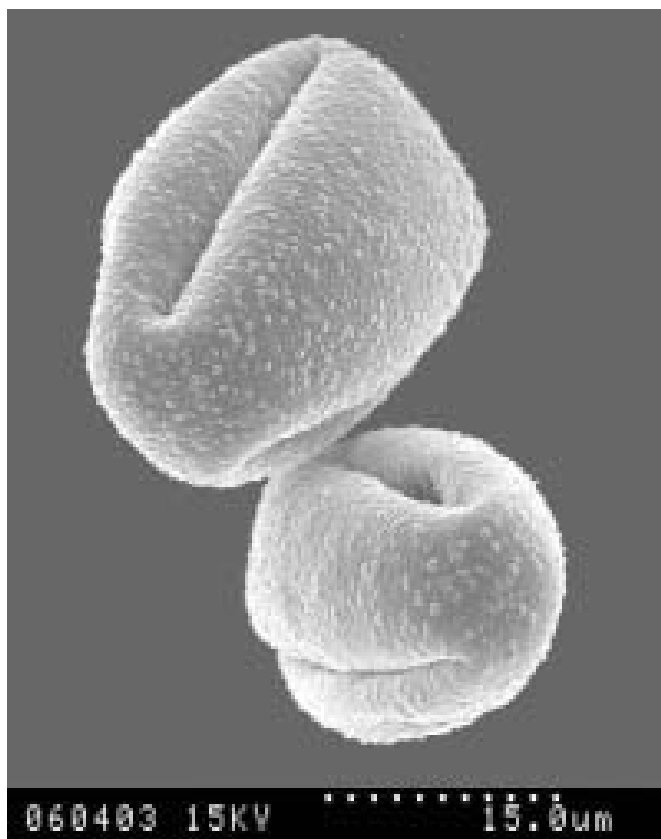
Plantago lanceolata.

**FIGURA 25**

Psc. platanus.

**FIGURA 26**

Platanus x hispanica.

**FIGURA 27**

Psc. quercus.

**FIGURA 28**

Quercus ilex.

DETERMINACIÓN DE LA IGE SÉRICA TOTAL

La IgE es un anticuerpo citófilo-homocitotrópico (reagina) capaz de fijarse a la superficie de mastocitos y basófilos, provocando la liberación de aminas vasoactivas en presencia de un alérgeno específico.

Los niveles de IgE total sólo presentan una correlación con la alergia de forma genérica, es decir, pacientes con IgE elevada presentan una sensibilización frecuente a neumoaérgenos. Sin embargo, existen muchos pacientes con un diagnóstico clínico evidente de conjuntivitis o rinoconjuntivitis alérgica en la que los valores de IgE sérica total se encuentran dentro de valores normales. Las cifras de IgE varían según la edad del individuo. Hasta el 63 % de los asmáticos adultos y el 96 % de los niños asmáticos tienen niveles superiores a la media más dos desviaciones estándar.

Por tanto, hay que tener en cuenta que puede existir patología alérgica con niveles de IgE sérica dentro de la normalidad, y que la presencia de IgE elevada no es sinónimo de alergia, ya que hay otras patologías que pueden causar elevación de IgE y que se deben tener en cuenta.

Tabla 2. Enfermedades que pueden cursar con IgE sérica elevada

Atopia	Mononucleosis
Infecciones parasitarias	Déficit selectivo de IgA
Cirrosis hepáticas	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enteropatía por gluten	Nefritis intersticial por medicamentos
Hemosiderosis pulmonar primaria	Nefritis de mínimos cambios
Enfermedad de Kawasaki	Granulomatosis de Wegener
Poliarteritis nodosa	Fibrosis quística
Síndrome de Guillén-Barré	Mieloma IgE
Síndrome de hiperglobulinemia E	SIDA
Neoplasias	Inmunodeficiencias de células T

Por tanto, a pesar de que la IgE se considere uno de los mayores mediadores de las reacciones de hipersensibilidad, ésta se asocia a diferentes enfermedades, por lo que su determinación sirve en muy pocas ocasiones como elemento diagnóstico o como elemento para el seguimiento de la evolución del paciente.

DETERMINACIÓN DE LA IGE ESPECÍFICA

La determinación de la IgE específica se puede realizar de forma indirecta mediante pruebas *in vivo* realizadas sobre el mismo paciente, o bien de forma directa mediante técnicas de laboratorio o estudios *in vitro*.

Prick test

Es la técnica cutánea más utilizada en la actualidad. Consiste en la introducción del alérgeno a testar en solución en el estrato córneo y en las porciones superiores de la epidermis del individuo estudiado.

Al introducir en la piel un antígeno, al que el individuo es supuestamente alérgico, se produce una reacción antígeno-anticuerpo local debido a la existencia de anticuerpos de tipo IgE en los receptores específicos de los mastocitos de la piel. Ello conlleva la degranulación de estos mastocitos y a la liberación rápida en 10-15 minutos de histamina y de otros mediadores químicos, produciéndose una pápula rodeada de un halo eritematoso. El tamaño de la reacción guarda relación no sólo con el grado de sensibilidad a un alérgeno (niveles de anticuerpos IgE circulantes se relacionan con la densidad de anticuerpos IgE unidos a mastocitos en la piel), sino también con la cantidad de alérgeno aplicada y de la capacidad de liberación de mediadores químicos de cada persona.

Para la realización del *prick test* se aplica en la superficie volar del antebrazo, previamente desinfectada con alcohol etílico, una gota de alérgeno en solución, penetrando en la piel, a continuación, a través de ésta con una lanceta de bordes romos con una punta de 1 mm de Morrow-Brown. La punción se realiza de forma perpendicular a la piel (formando un ángulo de 90°) a través de la gota de solución, introduciendo la punta de la lanceta por completo; se debe aplicar siempre la misma presión y no producir sangrado alguno.

La respuesta precoz e inmediata será el resultado de una respuesta reagínica IgE mediada que aparecerá al cabo de 15-20 minutos tras la inoculación del alérgeno. La reacción se traduce por los tres elementos de la tríada de Lewis: pápula blanca de edema, halo eritematoso y prurito.

Para la valoración del *prick test* se ha de utilizar siempre un control negativo (con suero fisiológico o con suero salino tamponado fenolado) y un control positivo (histamina a 10 mg/ml). El tiempo de lectura óptimo de la respuesta se realiza a los 8-10 minutos para la histamina y a los 15-20 minutos para los alérgenos. La cuantificación

de la respuesta se realiza para cada extracto por planimetría, midiendo los diámetros transversal y máximo. Los resultados se evalúan comparativamente con el valor de la histamina valorada también planimétricamente. Existen algunas variables que pueden afectar el tamaño de la reacción como: área del brazo donde se realiza, edad y tratamientos previos.

En general las pruebas cutáneas (*prick tests*) son rápidas, indoloras, simples, de bajo coste y en manos expertas tiene una gran sensibilidad y especificidad, sin embargo hay que tener en cuenta que pueden aparecer falsos positivos y falsos negativos.

Tabla 3. Falsos positivos del *prick test*

Reacción positiva intensa próxima
Dermografismo
Extracto alergénico inadecuado por presentar impurezas, contaminantes, liberadores inespecíficos de histamina o con desviaciones de pH u osmolaridad
Reacciones irritativas inespecíficas

Tabla 4. Falsos negativos del *prick test*

Extracto deficiente con poca potencia o poco estable
Hiporreactividad cutánea
Sensibilidad localizada sólo en el órgano de choque
Interferencia farmacológica



FIGURA 29

Técnica de *prick test*.

Intradermorreacciones

Consisten en la inoculación directa del alérgeno entre las dos capas de la dermis. El *prick test* es preferible por su especificidad y menor riesgo. En el *prick test* se introduce 3×10^{-8} ml mientras que en la intradermorreacción se introducen 0,01 a 0,05 ml de solución a testar. Las soluciones que se aplican son diluciones de las utilizadas en el *prick test*. Se utiliza sobre todo en aquellos casos en que el *prick test* es poco sensible.

Mediante las intradermorreacciones se puede valorar tanto reacciones IgE mediadas (respuesta inmediata) como las reacciones retardadas.



FIGURA 30

Técnica de intradermorreacción.

Pruebas de provocación conjuntival

Estas pruebas sirven para demostrar la presencia local de IgE específica frente al alérgeno, es decir, en la conjuntiva, reproduciendo de forma controlada la sintomatología ocular tras la exposición al alérgeno.

Se realiza esta prueba administrando los alérgenos directamente sobre la superficie de la conjuntiva. Los alérgenos se aplican en concentraciones crecientes valorando la respuesta inmediata que aparece a los 5 minutos, con un pico máximo general entre los 15 y 20 minutos y que desaparece en una hora aproximadamente. Si la prueba es positiva, aparece prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntival. En ocasiones se puede objetivar una reacción retardada que tiene su pico máximo hacia las 6 u 8 horas después de la aplicación del alérgeno.

Con la prueba de provocación, además de demostrar la respuesta frente a los neuroalérgenos, se puede objetivar también los cambios citológicos que se presentan

durante el proceso inflamatorio. Generalmente el estudio citológico se realiza con fines de investigación y sirve para demostrar la presencia de eosinófilos o sus gránulos. También permite el estudio de los mediadores liberados durante el proceso inflamatorio a través del estudio de la presencia de estos mediadores en la lágrima.

Esta prueba no tiene una utilidad clínica importante, excepto en aquellos casos descritos en los que se obtienen estudios de provocación positivos en ausencia de *prick test* o determinaciones de IgE específica *in vitro* negativas. Sin embargo, hasta la fecha es la única prueba considerada como *gold standard* para confirmar la relevancia clínica de un alérgeno. Por tanto, es de gran utilidad en el estudio de nuevos alérgenos implicados en la patología conjuntival alérgica.

También son de utilidad para la realización de estudios clínicos o de investigación y en ocasiones para el control evolutivo del tratamiento con inmunoterapia específica.



FIGURA 31

Técnica de provocación conjuntival.

Determinación de la IgE específica mediante pruebas *in vitro*

En la actualidad se utilizan generalmente técnicas de detección de anticuerpos específicos mediante el sistema “sándwich”, aplicado a la detección de IgE. La existencia de la IgE específica se demuestra habitualmente utilizando estas técnicas de inmunoensayo. Estas técnicas difieren principalmente en el sistema de detección que dependerá del marcador empleado, bien sea un isótopo (radio-inmunoensayo), una enzima responsable de una reacción de color (enzimo-inmunoensayo), o bien un marcador quimioluminiscente (fluoro-inmunoensayo).

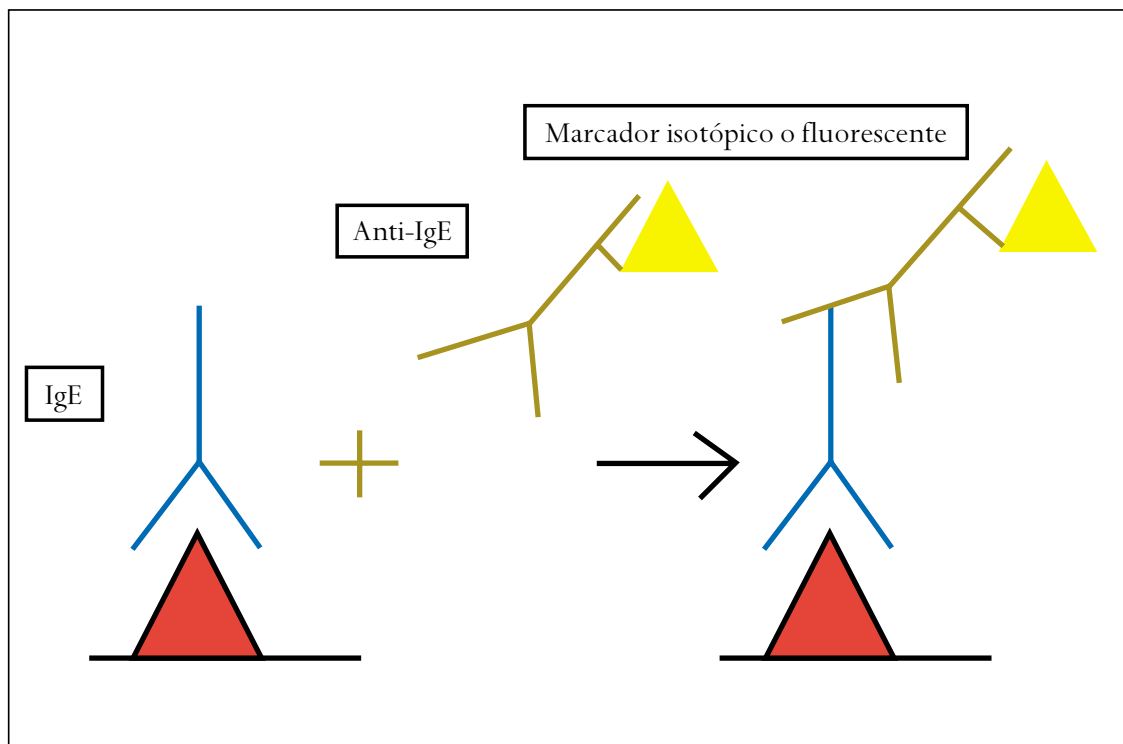


FIGURA 32. Inmunoensayo con marcador isotópico o quimioluminiscente.

Por tanto, el RAST (*radioallergosorbent test*) consiste en un método “sándwich” en el cual el antígeno específico se une a un disco de papel de fase sólida (alergoadsorbente). El disco de fase sólida se incuba con el suero del paciente, que contiene el anticuerpo IgE. El anticuerpo no ligado se elimina y se agrega anticuerpo anti-IgE marcado con isótopos radioactivos. Un contador de centelleo gamma mide la cantidad de radioactividad como reflejo de la cantidad de IgE específica contenida en el suero del paciente. Los resultados se comparan con sueros de referencia estándar.

De igual forma, la técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) presenta unos principios básicos idénticos a los del RAST, excepto que se usa un marcador enzimático en lugar de un marcador radioactivo. El componente de fase sólida consiste en placas, tubos o perlas de poliestireno que proporcionan un lugar de unión para el antígeno específico. El suero del paciente, que contiene el anticuerpo, se agrega a la fase sólida cubierta del antígeno. La presencia del anticuerpo específico ligado se detecta usando un segundo anticuerpo (anti-IgE) marcado con una enzima, que al unirse da lugar a un producto de reacción coloreado que se puede determinar por espectrofotometría.

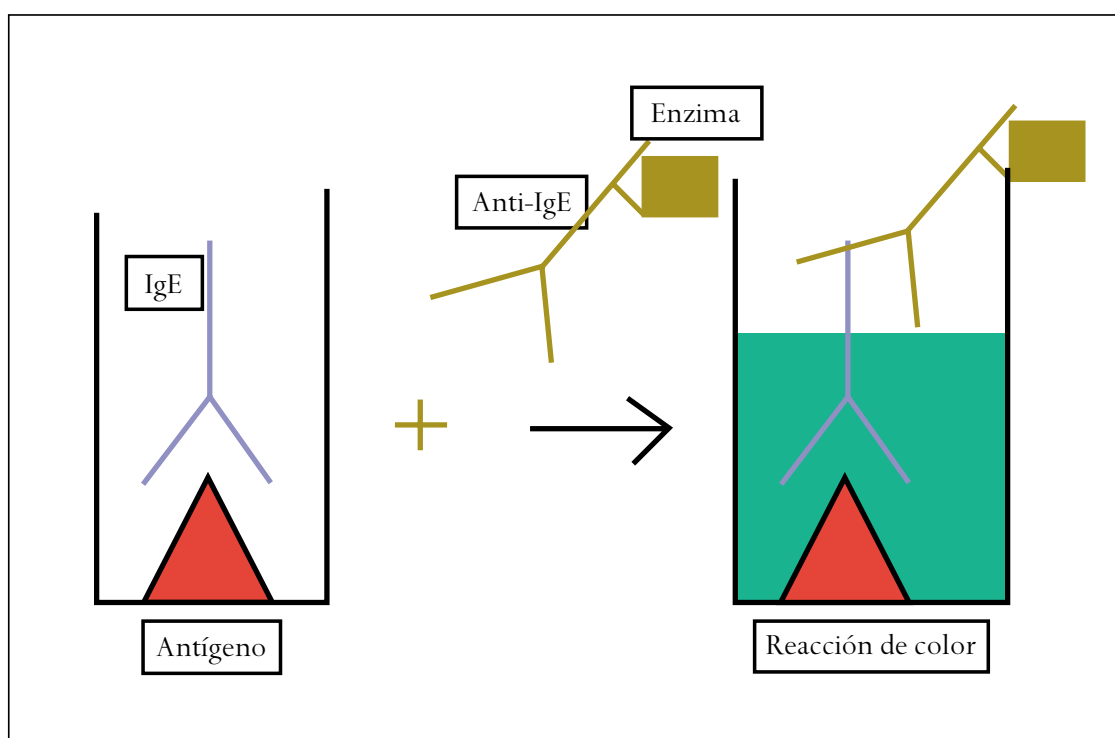


FIGURA 33. Enzimoimmunoensayo.

La determinación de la IgE específica *in vitro* en suero presenta las siguientes ventajas con respecto a las pruebas cutáneas: primero, se puede realizar en pacientes con dermatografismo o dermatitis extensa que dificulta la realización de las pruebas cutáneas. Segundo, es preferible a las pruebas cutáneas en aquellos casos en los que no se pueden suprimir los fármacos (generalmente antihistamínicos) que inhiben las pruebas cutáneas. Finalmente, es útil para ayudar a interpretar las pruebas dudosas o si existen discordancias con la historia clínica.

Los inconvenientes que presentan estas pruebas de determinación de la IgE específica mediante técnicas de laboratorio son los siguientes: la determinación de la IgE específica no tiene valor como dato aislado. También presentan falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos pueden aparecer en pacientes con IgE sérica total muy elevada. Otros inconvenientes son la existencia de limitaciones en cuanto a los alérgenos disponibles para la determinación de la IgE específica, la limitación en cuanto a la sensibilidad de la prueba para algunos alérgenos, y por último el mayor coste económico de estas técnicas.

La IgE específica se puede determinar en laboratorio mediante otras técnicas indirectas como el test de liberación de histamina (TLH) o el test de liberación de basó-

filos (TDBH), entre otros. Estas pruebas no aportan mayor utilidad para el diagnóstico clínico. Sin embargo su uso es útil para estudios experimentales o de investigación.

La IgE total y específica se puede medir también en la secreción lagrimal. Para ello se recoge la lágrima del fórnix inferior con un tubo capilar. Se considera que la medida de IgE total de la lágrima pueda ser el indicador más sensible para el diagnóstico de conjuntivitis alérgica. La determinación de la IgE específica en lágrima ayuda, al igual que el resto de determinaciones, al diagnóstico etiológico.

QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

La etiopatogenia de la queratoconjuntivitis vernal es desconocida. Se sugiere un mecanismo IgE mediado porque en el estudio histológico de esta afección se objetiva un aumento de mastocitos; sin embargo, no existe ningún dato más que refrende esta situación.

El diagnóstico de esta entidad es clínico. No existe ningún estudio o prueba de laboratorio que sea sensible o específica para esta patología. Sin embargo, en estudios recientes se sugiere el estudio de los mediadores para el control evolutivo de la queratoconjuntivitis alérgica. La histología de esta conjuntivitis se caracteriza por el aumento de eosinófilos, mastocitos y células plasmáticas, así como alteraciones microvasculares y depósitos de fibrina. Esto conlleva a que en las lágrimas de estos pacientes se objeque aumento de histamina, triptasa, proteína catiónica y mayor básica del eosinófilo, y aumento de las moléculas de adhesión y leucotrienos.

Determinación de la triptasa

La triptasa es un mediador muy específico de los mastocitos, esto convierte a la triptasa en el marcador ideal de la activación mastocitaria. Por ello, la determinación de la triptasa sérica se utiliza como un marcador de anafilaxia. Más si se tiene en cuenta la estabilidad de la molécula y que puede ser detectada durante varias horas después del cuadro sistémico.

La determinación de la triptasa sérica no tiene ninguna utilidad en el estudio de reacciones locales. Sin embargo, existe una buena correlación entre la cantidad de triptasa presente en la lágrima y la gravedad de la conjuntivitis vernal, por lo que se sugiere la determinación de triptasa en lágrima como prueba complementaria de control evolutivo. El método más utilizado para su determinación es mediante téc-

nica de fluoro-inmunoensayo, de forma similar que en la determinación de la IgE específica.

QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA

La queratoconjuntivitis atópica consiste en la afectación ocular de la dermatitis atópica. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su desarrollo no han sido bien definidos, los estudios histológicos sugieren un patrón celular Th2. Esto conlleva a un aumento de expresión de IL-2, IL-3, IL-4 y IL-5, así como a un aumento de la presencia de eosinófilos y de los marcadores de activación de los mismos.

El diagnóstico alergológico de la queratoconjuntivitis atópica es igual que en el caso de la conjuntivitis alérgica estacional o perenne. Actualmente existen distintas técnicas utilizadas en estudios clínicos y de investigación sobre la etiología y fisiopatología de esta entidad. Entre ellas, la medición de marcadores de actividad eosinofílica como la proteína catiónica del eosinófilo, la determinación de moléculas de adhesión, de IL-5 (que tiene una buena correlación con la gravedad) o, como en el caso del diagnóstico de la dermatitis atópica, y que están siendo estudiadas últimamente, la capacidad diagnóstica de las pruebas epicutáneas con neumolárgenos como técnica más específica.

Entre las nuevas perspectivas de investigación de métodos inmunoalérgicos aplicados al estudio de esta patología conjuntival se encuentran la técnica de citometría de flujo para el estudio de patrones linfocitarios Th2, con receptores específicos para la migración a conjuntiva, alérgeno específica.

Pruebas epicutáneas

Es un método que se utiliza para diagnosticar las reacciones de hipersensibilidad tipo IV (celular o retardada) de la clasificación de Gell y Coombs. Se utilizan principalmente para el diagnóstico de las dermatitis alérgicas de contacto, y también son útiles en el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad retardada a medicamentos. Consisten en la aplicación de parches con las sustancias a testar en la parte superior de la espalda, durante 48 horas, realizando lectura de la respuesta a las 48 y 72 o 96 horas después de dicha aplicación.

En los resultados de las pruebas influyen los materiales utilizados, la concentración, el vehículo y el adhesivo. Los resultados se valoran teniendo en cuenta la reac-

**FIGURA 34***Técnica de pruebas epicutáneas.*

ción producida: dudoso o sólo eritema (+/-), eritema más infiltración (+), reacción vesicular (++) y, por último, reacción ampollosa (+++).

Los falsos positivos se deben a la elevada concentración del antígeno, al exceso de sustancia testada, lesiones previas de la piel, en el caso del síndrome de la espalda enojada (*angry back*) ocasionado por una hiperreactividad cutánea inespecífica y, por último, por reacciones irritativas.

Los falsos negativos son debidos, por el contrario, a la baja concentración del alérgeno, la lectura temprana, el vehículo inapropiado, la utilización de extractos caducados, tratamientos con corticoides o citoestáticos y en los casos de fotoalergia (por fallo en la reproducción de las condiciones de exposición).

En los últimos años se ha empleado esta técnica con neumoalérgenos, sobre todo en niños con ácaros del polvo doméstico. Parece ser que esta técnica sería más precoz y específica para el diagnóstico etiológico de la dermatitis atópica. Sin embargo, estas pruebas no están estandarizadas y se utilizan sobre todo en estudios clínicos y de investigación.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

Las conjuntivitis alérgicas de contacto se desencadenan por el contacto directo y en ocasiones terapéutico (colirios) del antígeno. El mecanismo etiopatogénico es una respuesta celular retardada tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs.

Entre las causas más frecuentes se encuentran los cosméticos y perfumes, materiales de joyería (gafas con monturas metálicas), fármacos tópicos antibióticos (neo-

micina, gentamicina, tobramicina, cloranfenicol, etc.) betabloqueantes (timolol, levobunolol, etc.), antihistamínicos y cromonas tópicas, midriáticos (atropina, fenilefrina, epinefrina, etc.), anestésicos locales, antiinflamatorios tópicos (indometacina, diclofenac, corticoides) y conservantes utilizados en los colirios (timerosal, EDTA, cloruro de benzalconio, ácido sórbico).

El diagnóstico de esta afección es clínico. Las pruebas alergológicas son útiles para el diagnóstico etiológico. Dado que es una reacción tipo IV, este diagnóstico se realiza mediante las pruebas epicutáneas o *patch test*, ya comentado en el capítulo de la queratoconjuntivitis atópica. Con objeto de reducir los falsos positivos y negativos, los distintos grupos de trabajo sobre patología de contacto (español, europeo, americano, etc.) establecen baterías comunes de trabajo con los vehículos y concentraciones apropiados para testar un antígeno concreto.

En caso de un alérgeno no estudiado previamente se aconseja realizar la prueba epicutánea con el antígeno tal cual y con diluciones del mismo al 1 %, en vaselina o suero fisiológico, y posteriormente realizar controles con pacientes que no tengan alergia de contacto al antígeno sospechoso.

CONJUNTIVITIS PAPILAR GIGANTE

El diagnóstico de esta entidad es clínico. Se produce asociada al uso de lentes de contacto y sus conservantes, prótesis oculares o suturas no reabsorbibles que se encuentran expuestas parcialmente.

Se considera que su desarrollo depende de la respuesta inflamatoria secundaria al traumatismo repetido por las lentes de contacto, suturas o prótesis y por una reacción de hipersensibilidad al material del cuerpo extraño o a los depósitos de material con capacidad antigénica que se adhiere a las lentes, prótesis o sutura.

El diagnóstico alergológico se realiza con pruebas epicutáneas con los conservantes empleados durante el uso de lentes de contacto, y con el material de prótesis y suturas implicado.

CONCLUSIONES

El diagnóstico inmunoalérgico de la patología alergológica ocular tiene como finalidad establecer el mecanismo inmunológico implicado y en ocasiones (especialmente en la conjuntivitis alérgica estacional y perenne, y en la de contacto) realizar un

diagnóstico etiológico que será útil tanto para la evicción del antígeno como para indicar un tratamiento etiológico como la inmunoterapia.

Dado que aún se desconocen todos los factores que intervienen en la fisiopatología de algunas de estas entidades, el diagnóstico inmunológico de las mismas está en fase de estudio y desarrollo, encontrando técnicas disponibles para monitorizar la evolución de la enfermedad, aunque su uso clínico aún no está bien establecido.

Por supuesto, la historia clínica y el diagnóstico clínico son fundamentales en el estudio y seguimiento de la alergia ocular. La utilidad del estudio complementario inmuoalergológico va a depender, en la mayoría de las ocasiones, de la calidad de la historia y del diagnóstico clínico realizado.

Bibliografía

- Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, Schwartz LB, Holgate ST, Church MK, McGill JI. Tear and conjunctival changes during the allergen-induced early- and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 948-54.
- Bielory L. Allergic and immunological disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:805-16.
- Bielory L. Allergic and immunological disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 1019-32.
- Bielory L. Contact dermatitis of the eye. *Immunology and allergy clinics of North America* 1997;131-8.
- Bousquet J. Métodos *in vivo* para el diagnóstico de la alergia: pruebas cutáneas, técnicas e interpretaciones. En: Middleton, editor. *Alergia. Principios y prácticas*. Editorial Salvat; 1992. p. 396-412.
- Butrus SI, Abelson MB. Laboratory evaluation of ocular allergy. *IT Ophthalmol Clin* 1989;28:324-8.
- Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy* 1999;54: 602-6.
- Galán A, Valero A. Diagnóstico inmuno-alergológico. En: *Guía de Alergia Ocular*. 2002. Barcelona: MRA ediciones; 2002.
- Jackson WB. Differentiating conjunctivitis of diverse origins. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(Suppl):91-104.
- Llàtser R. Test *in vivo* e *in vitro*. En: Lleonart R, Gaig P, Marqués LI, Guspi R, editores. *Manual de Alergología*. Editorial Masson; 1995. p. 27-40.
- Oh JW, Shin JC, Jang SJ, Lee HB. Expression of ICAM-1 on conjunctival epithelium and ECP in tears and serum from children with allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:579-85.
- Tabbara KF. Tear tryptase in vernal keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:338-42.
- Yunginger JW. Assessment of Allergic Diseases. En: Kaplan AP, editor. *Allergy*. Ed. Saunders; 1997. p. 326-33.

