



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Facultad de Medicina

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE ALERGIA

**FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN Y REACTIVIDAD
CUTANEA A ALERGENOS EN NIÑOS CON CONJUNTIVITIS
ALÉRGICA PERENNE MODERADA A GRAVE.**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

M en M. MARTÍN J. PENAGOS PANIAGUA

para obtener el Diploma de especialista en

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

Tutor

DR. JOSÉ G. HUERTA LÓPEZ



MÉXICO, DF.

2004

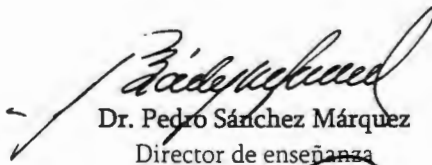
A mis maestros

Dr. José G. Huerta

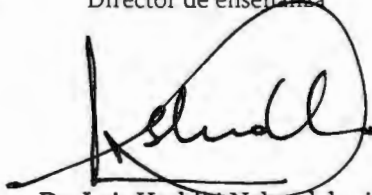
Dra. Socorro Orozco

Dr. Álvaro Pedroza

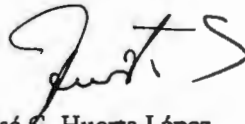
**FRECUENCIA DE SENSIBILIZACIÓN Y REACTIVIDAD
CUTANEA A ALERGENOS EN NIÑOS CON CONJUNTIVITIS
ALÉRGICA PERENNE MODERADA A GRAVE**



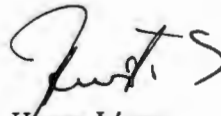
Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José G. Huerta López
Profesor titular del curso



Dr. José G. Huerta López
Tutor

CONTENIDO



	Página
Resumen.	4
Abstract	5
Antecedentes.	6
Objetivos.	13
Material y métodos.	17
Resultados	21
Discusión	23
Conclusiones	26
Bibliografía.	27
Anexos.	36

RESUMEN

Introducción. La prevalencia de conjuntivitis alérgica (CA) en México es del 14%. *Ambrosia sp* es el aeroalergeno que se asocia más frecuentemente a las formas estacionales de conjuntivitis y las *perennes* son provocadas en general por alérgenos como los ácaros del polvo casero y epitelio de animales. No obstante, las formas moderadas a graves no han sido bien evaluadas. **Objetivos.** Determinar la frecuencia de sensibilización y reactividad cutánea a alérgenos en niños con CA *perenne* moderada a grave. **Diseño del estudio.** Estudio transversal descriptivo. **Métodos.** El estudio se realizó entre el 1º de septiembre del 2003 y el 31 de enero del 2004. **Criterios de selección.** Se incluyeron a niños con 1) Síntomas y signos de CA por más de 6 meses durante el último año, 2) pruebas epicutáneas positivas y/o niveles elevados de IgE total en suero, 3) edad mayor de 3 y menor de 18 años y 4) enfermedad conjuntival moderada a grave. Se excluyeron a los pacientes que 1) recibían inmunosupresores o esteroides, 2) tuvieran alguna condición clínica que requiriera manejo hospitalario, 3) asma descompensada (FEM <20%), 4) usaran lentes de contacto, 5) signos de conjuntivitis infecciosa, 6) desnutrición grave o inmunodeficiencias, y 7) rechazo a participar en el estudio. **Procedimientos.** Los pacientes que se sometieron a una evaluación oftalmológica completa. Se realizaron pruebas cutáneas por el método de escarificación para 40 alérgenos a concentración 1:20 (Allerstand) que incluyeron pólenes, ácaros, hongos y epitelio dérmico de animales. Se midió el diámetro horizontal y vertical de cada una de las pápulas con una regla milimétrica y su promedio $(D+d/2)$ se registró como el resultado de la prueba. **Análisis estadístico.** Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y proporciones. Para las cuantitativas se utilizaron medidas de resumen de acuerdo a su distribución. **Resultados.** Se incluyeron 92 pacientes. Cincuenta y cuatro fueron hombres (59%). La edad promedio fue de 11.2 ± 4.7 años. La mediana para el tiempo de diagnóstico de conjuntivitis alérgica de los pacientes fue de 4 años (Liq 3 – 6). El 55% de los pacientes tuvo rinitis alérgica (n= 51), 43% asma (n= 40) y 13% dermatitis atópica (n= 12). Tres pacientes tuvieron asma, rinitis, dermatitis atópica y conjuntivitis. De los 92 pacientes, 60 tuvieron pruebas cutáneas positivas al menos a un alérgeno (65%). Los alérgenos a los que más frecuentemente estuvieron sensibilizados los pacientes fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* (n= 46), *Dermatophagoides farinae* (n= 41), gato (n= 13), *Periplaneta americana* (n= 7) y *Quercus sp* (n= 3). Cuarenta y un pacientes estuvieron sensibilizados tanto a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. El diámetro promedio de la pápula para *Dermatophagoides pteronyssinus* fue de 9.2 ± 3.5 mm, para *Dermatophagoides farinae* 7.1 ± 2.5 mm, gato 5.0 ± 1.6 mm, *Periplaneta americana* 6.2 ± 3.4 mm y *Quercus sp* 6.8 ± 0.7 mm. **Conclusiones.** Los alérgenos más frecuentemente identificados en pacientes con conjuntivitis alérgica *perenne* son *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

ABSTRACT**SENSITIZATION AND SKIN REACTIVITY TO ALLERGENS IN CHILDREN WITH MODERATE TO SEVERE ALLERGIC CONJUNCTIVITIS**

Background: Allergic conjunctivitis prevalence in Mexico is 14%. Mild chronic forms are associated with pollen and house dust mite exposition. Moderate to severe forms of perennial allergic conjunctivitis (PAC), has not been well studied. **Objective:** To determine the sensitization frequency and skin reactivity to allergens in children with moderate to severe allergic conjunctivitis. **Study design:** Descriptive transversal study. **Methods:** Study was carried out from September 1st, 2003 to January 31st, 2004. We include children less than 17 years old with clinical diagnosis of PAC and high serum IgE levels. Patients with immunodeficiency, those with steroids or antihistamine treatment or infection associated, were excluded. An ophthalmologist performed a complete ocular exam and an allergologist prick skin test to 40 allergens (1:20, Allerstand). Wheal horizontal and vertical diameters were measured and mean was calculated ($D+d/2$). **Results.** Ninety two patients were included. Fifty four were male (59%). Mean age was 11.2 ± 4.7 years. Fifty five percent had allergic rhinitis ($n = 51$), 43% asthma ($n = 40$) and 13% atopic eczema ($n = 12$). Three patients had asthma, rhinitis, eczema and conjunctivitis. Sixty patients (65%) had at least a positive skin prick test to an allergen. *Dermatophagoides pteronyssinus* ($n= 46$), *Dermatophagoides farinae* ($n= 41$), cat ($n= 13$), *Periplaneta americana* ($n= 7$) and *Quercus spp* ($n= 3$), were the allergens most common. Forty one patients were positive to both *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. *Dermatophagoides pteronyssinus* mean wheal diameter was 9.2 ± 3.5 mm, *Dermatophagoides farinae* 7.1 ± 2.5 mm, cat 5.0 ± 1.6 mm, *Periplaneta americana* 6.2 ± 3.4 mm and *Quercus spp* 6.8 ± 0.7 mm. **Conclusions.** Skin reactivity to allergens in patients with chronic allergic conjunctivitis is 65%. Dust house mite and cat were the allergens most commonly identified.

ANTECEDENTES.

Conjuntivitis.

La prevalencia de la conjuntivitis alérgica varía entre el 5 y el 22%, dependiendo de la población estudiada. (Bielory 1998) En un estudio realizado en la ciudad de México se encontró que el 14% de la población estudiada tenía conjuntivitis alérgica. (López, 2001) Existen 4 formas de enfermedades conjuntivales relacionadas con la atopia y alergia, ellas son: 1. Conjuntivitis alérgica, 2. Conjuntivitis papilar gigante, 3. Queratoconjuntivitis vernal y 4. Queratoconjuntivitis atópica. La forma más frecuente de ellas, es la conjuntivitis alérgica. (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

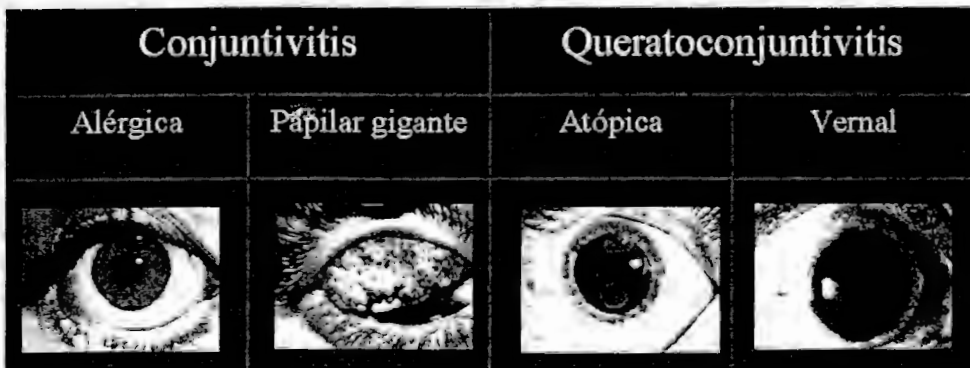
Conjuntivitis alérgica.

La conjuntivitis alérgica por definición, no involucra la córnea. El edema e hiperemia de la conjuntiva y párpados se desarrollan rápidamente posterior al contacto con el alérgeno y el prurito y el lagrimeo son los síntomas principales. Hay formas agudas y crónicas. La CA aguda puede ser causada por antígenos no aéreos externos como drogas, soluciones de los lentes de contacto, irritantes y preservativos. En este caso, al suspender el empleo de estas sustancias, la sintomatología remite. (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades oculares atópicas/alérgicas.

Conjuntivitis alérgica.	Conjuntivitis papilar gigante	Queratoconjuntivitis atópica	Queratoconjuntivitis vernal
<i>Aguda</i> Estacional Inducida por tóxicos <i>Crónica</i> Perenne Inducida por tóxicos			Palpebral Límbica Mixta.

Cuadro 1. Clasificación de las enfermedades oculares atópicas/alérgicas.



De los aeroalérgenos, *Ambrosia sp* es la causa más frecuente de conjuntivitis y rinitis alérgica. Sin embargo, los pólenes del pasto se asocian más comúnmente con los síntomas oculares que otras formas de aeroalérgenos, especialmente durante la primavera y en el otoño. (Bielory, 1998; Sompolinsky 1984)

Cuando la sintomatología se presenta en determinadas estaciones, se llama CA estacional (CAE). Los síntomas ocurren en forma estacional y desaparecen completamente una vez que la temporada termina. La conjuntivitis alérgica crónica perenne (CAP) se parece a la forma estacional, pero sin dependencia temporal. Es provocada en general por alérgenos perennes como los ácaros del polvo casero, epitelio de animales y plumas de aves. (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

Se considera que la CAP es una variante de la CAE que persiste durante el año, aunque el 79% de los pacientes tienen exacerbaciones estacionales. La prevalencia es mucho menor a la de la CAE (3.5:10,000). (Bielory 1998) Existen diferencias entre la CAE y la CAP. Se ha reportado que el 89% de los pacientes con CAP tienen IgE específica en *suero* contra ácaros del polvo casero y sólo el 43% de los pacientes con CAE la presentan. De manera similar, el 78% de los pacientes con CAP tienen IgE específica en *lágrimas* contra los ácaros del polvo, mientras que ninguno de los pacientes con CAE tuvieron niveles cuantificables de ésta. (Bielory, 1998; Hoffmann-Sommergruber, 1996)

La conjuntivitis alérgica potencialmente puede comprometer la función visual e inclusive ser causa de ceguera, producto de complicaciones corneales. En pacientes con queratoconjuntivitis alérgica, Power encontró que el 70% de los pacientes con esta enfermedad presentaron queratopatía, 60% neovascularización corneal, 25% estrechamiento del fórnix y 20% sinblefarón durante el curso de la enfermedad. Poco más del 50% de los pacientes requirió de queratoplastia y sólo en el 50% de ellos, se notó mejoría. Sin embargo, en los casos de CA pura, la córnea se puede lesionar producto del rascado o frotamiento palpebral por el prurito. (Power 1998)

Queratoconjuntivitis atópica.

Es un proceso inflamatorio ocular crónico que involucra con frecuencia la conjuntiva tarsal inferior. Cuando involucra la córnea, puede ocasionar ceguera. El 95% de los sujetos afectados tienen en forma concomitante asma o eccema. La edad de inicio típicamente es en la adolescencia o en la 3ª década de la vida.

La sintomatología que presentan estos pacientes incluye prurito, sensación de quemadura y lagrimeo más graves que en la CA y tiende a manifestarse durante todo el año. A la exploración suele encontrarse blefaroconjuntivitis, catarata, cicatrices corneales, formación de pannus, queratocono y puede asociarse infección ocular por Herpes simple (42%).

El eccema involucra la piel periorbitaria y de las mejillas, la cual se encuentra eritematosa, adelgazada y seca. La piel del párpado inferior es afectada por pliegues conocidos como las líneas de Dennie-Morgan, producto del edema y adelgazamiento. Pueden haber hipertrofia papilar en la conjuntiva tarsal inferior y superior. En los casos graves, puede presentarse conjuntivitis cicatrizante con fibrosis subepitelial, acortamiento del fórnix y sinblefarón. Con la tinción de fluoresceína, pueden evidenciarse los puntos de Horner y de Trantas. La cicatrización corneal y la neovascularización puede dar como resultado ceguera. Se ha reportado la asociación de la enfermedad con el desarrollo de cataratas. Se ha reportado en raras ocasiones la presencia de desprendimiento de retina. (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

Queratoconjuntivitis vernal.

La queratoconjuntivitis vernal es un proceso inflamatorio recurrente y crónico de la superficie conjuntival tarsal superior. Tiene una marcada incidencia estacional y su inicio en el invierno le ha dado el nombre de catarro vernal. Ocurre con frecuencia en niños y adultos jóvenes con historia de asma y eccema. Se ha encontrado una mayor frecuencia de la enfermedad en personas de origen asiático y africano.

Los síntomas incluyen prurito intenso exacerbado con la exposición al viento, polvo, luz brillante, agua caliente o el sudor. Cuando los síntomas involucran a la córnea hay fotofobia, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. Otros signos incluyen secreción fibrinosa lechosa, puntos amarillos a nivel límbico o conjuntival (Horner y Trantas), úlceras corneales y un pliegue palpebral extra (Línea de Dennie). Las formas persistentes se asocian a fibrosis subepitelial que se manifiesta como cicatrices lineales blancas que corren paralelas al margen palpebral (Línea de Arlt). (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

Fisiopatología.

La conjuntivitis alérgica es el único fenómeno ocular que puede ser explicado por mecanismos de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE. Los trastornos restantes, incluyen este mecanismo pero no como el evento principal. Una reacción tipo IV se ha demostrado en la conjuntivitis papilar gigante (CPG), queratoconjuntivitis vernal (KCV) y queratoconjuntivitis atópica (KCA). (Leonardi, 1999)

Sensibilización. Una vez depositados en la mucosa, los antígenos son capturados por las células presentadoras. (Bhan, 1982) Luego son expresadas por moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) clase II (HLA-DR, DP, DQ). El antígeno es presentado a los linfocitos vírgenes Th0 quizá en los ganglios linfáticos, que luego expresan un receptor específico que

reconocen al péptido antigénico. Se requieren de múltiples contactos e intercambios de citocinas entre la célula presentadora de antígeno (CPA) y el linfocito T para estimular la diferenciación de Th0 a Th2. Las citocinas liberadas por las células Th2 (IL-3, IL-4, IL5, IL-6, IL-13 y FSC-GM) estimulan al linfocito B a producir IgE e inhibir el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad retardada tipo Th1. (Mosmann, 1986; Romagnani, 1995, Takenaka, 1995)

Reacción alérgica. En los huéspedes sensibilizados, los mastocitos que residen en la mucosa conjuntival tienen IgE específica unida a la superficie celular por receptores de alta afinidad. Después de la exposición natural a alergen

ambientales, los antígenos unidos a la IgE causan intercambio de moléculas y señales que provocan la desgranulación de las células cebadas y liberación de mediadores inflamatorios. (Leonardi, 1999)

La prueba de reto conjuntival (PRC) es un modelo ideal para reproducir la respuesta alérgica ocular inmediata y tardía a los alergen

La fase temprana (20 minutos) se caracteriza por la activación de las células cebadas y la liberación de mediadores preformados y neoformados. Se expresan de quimiocinas y moléculas de adhesión como RANTES, MCP-1, IL-8, eotaxina, ICAM, VCAM y p-selectina. Estos factores inician el reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa conjuntival. La fase tardía inicia horas después del reto y se manifiesta por la recurrencia o prolongación de los síntomas.

(Abelson, 1990; Leonardi, 1993, Allansmith 1986, Anderson 1997, García-Ortega, 1989; Irani 1990) Otros mecanismos pueden amplificar la inflamación alérgica de la mucosa: 1) Producción local de factores liberadores de histamina, 2) activación de las células endoteliales y fibroblastos, 3) reacciones inducidas por neuropéptidos y 4) diferenciación *in situ* de células inflamatorias. (Leonardi, 1999)

Los tejidos alérgicos crónicos expresan niveles elevados de mRNA para IL-3, IL-4 e IL-5 comparados con los tejidos normales. Sin embargo, en casos de QCV y en QCA hay IL-2 e IFN gamma, lo que apoya la hipótesis de que también existe un mecanismo de hipersensibilidad mediado por células, además de la respuesta mediada por IgE. (Calder, 1996)

Cambios celulares. En individuos alérgicos, hay un incremento de los mastocitos epiteliales y subepiteliales y que habitualmente desgranulan. Los eosinófilos son activados por interacciones con otras células inflamatorias, mediadores como el factor activador de plaquetas (FAP), C5a, complejos antígeno-anticuerpo y posiblemente IgE; después de activarse liberan polipéptidos como la proteína básica principal (MBP), la proteína catiónica del eosinófilo (CEP), la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y la peroxidasa del eosinófilo (EP). Estas pueden unirse a los proteoglicanos y al hialuro de la membrana basal y causar ruptura y descamación epitelial. El CEP y MBP son también epiteliotóxicas y están involucradas en el daño corneal que puede

ocurrir en los casos graves y crónicos. Los neutrófilos son las primeras células en aparecer en las lágrimas posterior a la prueba de reto y son las más abundantes en la fase tardía; son capaces de liberar mediadores como leucotrienos, FAP y citocinas. Los linfocitos cooperadores (Th) son la población celular más abundante en los tejidos conjuntivales inflamados. Se ha demostrado la expresión significativa de IL-4, IL-5 e IL-13 en la CAE, QCV y QCA. (Allansmith, 1982; Calder, 1996; Kay, 1991; Leonardi, 1999; Morgan, 1991; Sompolinsky, 1998)

Tratamiento.

En general, el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas estacionales es local, el cual incluye vasoconstrictores, cromonas, drogas antiinflamatorias o antihistamínicos como la levocabastina, con alta eficacia y con efectos de corto plazo. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que manifiestan formas severas de la enfermedad con respuesta limitada al tratamiento. (Bielory 1998) Tal es el caso de la azelastina, cuya eficacia es del 66% después de 6 semanas de tratamiento en pacientes con CAP, pero ésta disminuye al 49% en las formas graves de la enfermedad y su efecto tiene una duración entre 8 a 10 horas (Duarte C, 2001; Freidlaender MH, 2000; Canonica, 2003), el diclofenaco al 0.1% y ketorolaco al 0.5% con eficacia a 7 días del 20 y 3.2%, respectivamente (Tauber J, 1998) y nedocromilo sodico al 2% con eficacia del 57% en formas crónicas de la enfermedad (Alexander M, 2000). La

olopatadina al 0.1% es uno de los fármacos más eficaces (57 a 75%), sin embargo, es poco accesible por su costo (Aguilar AJ, 2000; Butrus, 2000). Existe un grupo de pacientes que no responden inclusive a estos tratamientos, en los cuales debe emplearse un esteroide, ya sea tópico o en el último de los casos a través de una inyección supratarsal, especialmente en las formas que afectan a la córnea en forma primaria. Existen estudios con esteroides tópicos que poseen menor toxicidad; sin embargo, son evaluaciones preliminares, producto de observaciones retroactivas (Holsclaw, 1996; Ilyas, 2004)

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar la frecuencia de sensibilización a alérgenos en con conjuntivitis alérgica *perenne*.

Objetivos específicos.

Conocer los alérgenos que con mayor frecuencia se identifican por pruebas cutáneas por escarificación en niños con conjuntivitis alérgica.

Determinar la magnitud de la reacción cutánea en niños con conjuntivitis alérgica

MÉTODOS.

Ubicación del estudio.

El estudio se realizó en los servicios de Alergia y Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría, el cual es un hospital de tercer nivel que atiende a población abierta proveniente del área metropolitana del Distrito Federal y de otros estados de la República. En general, el nivel socioeconómico de los pacientes es bajo.

Tipo y diseño del estudio.

Estudio transversal descriptivo. El estudio se realizó entre el 1º. de septiembre del año 2003 al 31 de enero del 2004.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio a todos los niños con diagnóstico de conjuntivitis alérgica perenne en función a los siguientes criterios: 1) Síntomas y signos de conjuntivitis alérgica por más de 6 meses durante el último año, 2) pruebas epicutáneas positivas por el método de escarificación y/o niveles elevados de IgE total en suero de acuerdo a la edad, 3) edad mayor de 3 y menor de 18 años y 4) enfermedad conjuntival moderada a grave.

Criterios de no inclusión

Se excluyeron a aquellos pacientes que 1) recibían inmunosupresores o esteroides locales o sistémicos, 2) presencia de cualquier condición clínica al ingreso que requiera manejo hospitalario, 3) asma descompensada (FEM <20% del valor normal para la edad), 4) empleo de lentes de contacto, 5) que tuvieran signos de conjuntivitis viral o infecciosa al ingreso, 6) cursaran con desnutrición grave o inmunodeficiencias primarias o secundarias, y 7) niños cuyos padres o tutores no aceptaran participar en el estudio.

Criterios de eliminación

1) Ninguno.

Evaluación inicial

A los pacientes que cumplan con los criterios de selección de la población, serán sometidos a una evaluación oftalmológica completa que incluyó cuantificación de la agudeza visual, evaluación del segmento anterior, exploración del fondo de ojo y evaluación de la movilidad ocular. La exploración de segmento anterior incluirá la revisión de conjuntiva bulbar y palpebral, así como del limbo, valorando grado de hiperemia, hipertrofia

papilar, proceso inflamatorio y búsqueda de puntos de Trantas. A fin de determinar posible compromiso corneal se realizó exploración con fluoresceína. Un solo oftalmólogo realizó las evaluaciones y determinó la gravedad de la enfermedad, así como iniciará tratamiento farmacológico local o sistémico.

Procedimientos

Se realizaron pruebas cutáneas por el método de escarificación para 40 alergen

a concentración 1:20 (Allerstand) que incluyeron pólenes, ácaros, hongos y epitelio dérmico de animales. Se midió el diámetro horizontal y vertical de cada una de las pápulas con una regla milimétrica y su promedio $(D+d)/2$ se registró como el resultado de la prueba. Aquellas pápulas cuyo diámetro promedio fuera mayor de 6 mm se consideraron positivas (Janssen 2001; von Reyn, 1997)

Captación de la información.

La información se capturó en una hoja de colección de datos y posteriormente vaciada en una hoja de cálculo del programa SPSS 11.0 (SPSS, Inc, Chicago, Ill).

Análisis estadístico.

Se realizó análisis univariado con cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las variables. Para tal fin, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias, proporciones y se estimaron IC_{95%}.

RESULTADOS.

Pacientes.

Se incluyeron 92 pacientes. Cincuenta y cuatro fueron hombres (59%). La edad promedio fue de 11.2 ± 4.7 años.

Enfermedad alérgica.

La mediana para el tiempo de diagnóstico de conjuntivitis alérgica de los pacientes fue de 4 años (Liq 3 – 6). El 55% de los pacientes tuvo rinitis alérgica (n= 51), 43% asma (n= 40) y 13% dermatitis atópica (n= 12). Tres pacientes tuvieron asma, rinitis, dermatitis atópica y conjuntivitis.

Alérgenos.

De los 92 pacientes, 60 tuvieron pruebas cutáneas positivas al menos a un alérgeno (65%).

Los alérgenos a los que más frecuentemente estuvieron sensibilizados los pacientes fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* (n= 46), *Dermatophagoides farinae* (n= 41), gato (n= 13), *Periplaneta americana* (n= 7) y *Quercus* sp (n= 3).

Cuarenta y un pacientes estuvieron sensibilizados tanto a *Dermatophagoides pteronysinus* y *Dermatophagoides farinae*.

El diámetro promedio de la pápula para *Dermatophagoides pteronysinus* fue de 9.2 ± 3.5 mm, para *Dermatophagoides farinae* 7.1 ± 2.5 mm, gato 5.0 ± 1.6 mm, *Periplaneta americana* 6.2 ± 3.4 mm y *Quercus* sp 6.8 ± 0.7 mm.

DISCUSION.

La mayoría de los estudios que evalúan las manifestaciones y factores asociados a la conjuntivitis alérgica, se han realizado en pacientes que presentan formas leves de la enfermedad. La conjuntivitis alérgica es provocada en general por alérgenos perennes como los ácaros del polvo casero, epitelio de animales y plumas de aves. (Bielory, 1998; Calonge, 1999; Abelson 1999)

La prevalencia de la CAP es mucho menor a la de la CAE (3.5:10,000). (Bielory 1998) Existen diferencias respecto a la sensibilización entre la CAE y la CAP. Se ha reportado que el 89% de los pacientes con CAP tienen IgE específica en *suero* contra ácaros del polvo casero y sólo el 43% de los pacientes con CAE la presentan. De manera similar, el 78% de los pacientes con CAP tienen IgE específica en *lágrimas* contra los ácaros del polvo, mientras que ninguno de los pacientes con CAE tuvieron niveles cuantificables de ésta. (Bielory, 1998; Hoffmann-Sommergruber, 1996)

En el presente estudio, el 50% de los pacientes estuvieron sensibilizados a *Dermatophagoides pteronysinus* y el 44% a *Dermatophagoides farinae*. La sensibilización a aeroalérgenos fue menor y encontramos sólo un 3% de sensibilización a *Quercus* sp.

El estándar de oro para el diagnóstico de conjuntivitis alérgica es la realización de la prueba de reto conjuntival. Su sensibilidad es del 93%, superior al 70% de las pruebas cutáneas. Aunque algunos estudios refieren que este procedimiento es seguro, ocasiona manifestaciones que pueden ser leves, como inflamación, congestión conjuntival y lagrimeo hasta el choque. Su mayor utilidad se encuentra en estudios de investigación. (Bertel F, 2001)

Las pruebas cutáneas se realizan con el propósito de identificar los alérgenos a los cuales el paciente está sensibilizado. De encontrarse falta de reactividad cutánea y la cuantificación *in vitro* de IgE específica fuera negativa, debe considerarse la realización del reto. Para ello, deberá contarse con extractos alérgicos libres de fenol y a diversas concentraciones. A la vez, debe preverse la posibilidad de que se presente una reacción sistémica (Bertel F, 2001)

El 55% de los sujetos incluidos en este estudio tenían el diagnóstico de rinitis alérgica y 43% asma. Podría considerarse que los resultados de la reactividad cutánea es producto de las enfermedades asociadas, ya que el ojo es un órgano inmunológicamente privilegiado. Sin embargo, los pacientes con conjuntivitis alérgica pura, también presentaban pruebas cutáneas positivas a *D. pteronysinus* y *D. farinae*, lo que indica que hay producción sistémica de IgE específica a los alérgenos a los que el sujeto está sensibilizado.

Las pruebas cutáneas deben mantenerse como una prueba de escrutinio para identificar los alérgenos asociados a la enfermedad alérgica. Aunque indican sensibilización, adquieren relevancia diagnóstica al relacionarse con manifestaciones clínicas específicas. (Campuzano M, 2002)

CONCLUSIONES

La sensibilidad de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de conjuntivitis alérgica perenne es del 65%. Los alérgenos más frecuentemente identificados en pacientes con formas moderadas a graves de la enfermedad son *Dermatophagoides pteronysinus* y *Dermatophagoides farinae*.

BIBLIOGRAFIA.

Abbas AK, Murphy KM, Sher A. **Functional diversity of helper T lymphocytes.** Nature 1996; 383: 387 – 93.

Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. **Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis.** Arch Ophthalmol 1990;108:84-8.

Abelson MB. **Comparison of the Conjunctival Allergen Challenge Model with the Environmental Model of Allergic Conjunctivitis.** Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 10-13.

Aguilar AJ. **Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrochloride versus 0.05% ketotifen fumarate.** Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000; 230: 52-5.

Alberola IJ, Takaki S, Kerner JD, Perlmutter RM. **Differential signaling by lymphocyte antigen receptors.** Annu Rev Immunol 1997; 15: 125 – 54.

Alexander M, Allegro S, Hicks A. **Efficacy and acceptability of nedocromil sodium 2% and olopatadine hydrochloride 0.1% in perennial allergic conjunctivitis.** Adv Ther 2000; 17: 140-7.

Allansmith MR, Ross RN. **Ocular allergy and mast cell stabilisers.** Surv Ophthalmol 1986;30:229-44.

Allansmith MR. **The Eye and Immunology.** St Louis, 1982, Mosby Company, pp 118 – 24.

Anderson DF, Macleod JDA, Baddeley SM. **Seasonal allergic conjunctivitis is accompanied by increased mast cell numbers in the absence of leukocyte infiltration.** Clin Exp Allergy 1997;27:1060-6.

Arkwright PD, David TJ. Intra-dermal administration of a killed *Mycobacterium vaccae* suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 531-4.

Arkwright PD, David TJ. Effect of *Mycobacterium vaccae* on atopic dermatitis in children of different ages. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1029-1034.

Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, Schwartz LB, Holgate ST, Church MK, McGill JJ. Tear and conjunctival changes during the allergen-induced early- and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:948-54.

Ballow M, Mendelson L. Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:112-8.

Berdy GJ. Atopic keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 7-9.

Bertel F, Mortemousque B, Sicard H, Andre C. Conjunctival provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in the diagnosis of allergic conjunctivitis from house mites. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24 :581-9.

Bhan AK, Fujikawa LS, Foster CS. T-cell subsets and Langerhans cells in normal and diseased conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 205 - 12.

Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the Eye. En: Middleton E. Allergy. Principles and practice. St Louis, 1998, Mosby, pp 1151-3.

Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the Eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-32.

Bohle B, Orel L, Kraft D, Ebner C. Oligodeoxynucleotides Containing

CpG Motifs Induce Low Levels of TNF- α in Human B Lymphocytes: Possible Adjuvants for Th1 Responses. J Immunol 2001, 166: 3743 – 3756.

Butrus S, Greiner JV, Discepolo M, Finegold I. **Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model.** Clin Ther 2000; 22: 1462-72.

Calder VL, Hingorani M, Buckley R, Adamson P, Lighthman SL. **Cytokine mRNA expression and production by infiltrating T cells in chronic allergic eye disease.** Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: S235.

Calonge M. **Classification of Ocular Atopic/Allergic Disorders and Conditions: an Unsolved Problem.** Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 10-13.

Camporota L, Corkhill A, Long H, Lordan J, Stanciu L, Tuckwell N et al. **The effects of *Mycobacterium vaccae* on allergen-induced airway responses in atopic asthma.** Eur Respir J 2003; 21: 287-93.

Campuzano-Argüello M, Juárez-Echenique JC, López-Pérez G, Penagos-Paniagua MJ, Ordaz-Favila JC. **Allergens and risk factors in pediatric patients with allergic seasonal conjunctivitis.** Rev Alerg Mex 2002; 49: 105

Canonica GW, Ciprandi G, Petzold U, Kolb C, Ellers-Lenz B, Hermann R. **Topical azelastine in perennial allergic conjunctivitis.** Curr Med Res Opin 2003; 19: 321-9.

Choi IS, Koh YI. **Effects of BCG revaccination on asthma.** Allergy 2003; 58: 1114-6.

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; 91: 783-92.

Collum LMT. **Vernal keratoconjunctivitis**. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 14-16.

Duarte C, Baehre M, Gharakhanian S, Leynadier F. **Treatment of severe seasonal rhinoconjunctivitis by a combination of azelastine nasal spray and eye drops: a double-blind, double-placebo study**. J Invest Allergol Clin Immunol 2001; 11: 34-40.

Durban Immunotherapy Trian Group. **Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial**. Lancet 1999; 354: 116-9.

Fitch FW, McKisic MD, Lancki DW, Gajewski TF. **Differential regulation of murine T lymphocyte subsets**. Annu Rev Immunol 1993; 11: 29 - 48.

Friedlaender MH, Harris J, LaVallee N, Russell H, Shilstone J. **Evaluation of the onset and duration of effect of azelastine eye drops (0.05%) versus placebo in patients with allergic conjunctivitis using an allergen challenge model**. Ophthalmology 2000; 107: 2152-7.

García-Ortega P, Costa B, Richart C. **Evaluation of the conjunctival provocation test in allergy diagnosis**. Clin Exp Allergy 1989;19:529-32.

Goodman JS, Van Uden JH, Kobayashi H, Broide D, Raz E. **DNA immunotherapeutics: new potential treatment modalities for allergic disease**. Int Arch Allergy Immunol 1998;116:177-87.

Hoffmann-Sommergruber K, Ferreira F, Ebner C, Barisani T, Korninger L, Kraft D, et al. **Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis**. Clin Exp Allergy 1996;26:79-87.

Holsclaw DS, Whitcher JP, Wong IG, Margolis TP. **Supratarsal injection of corticosteroid in the treatment of refractory vernal keratoconjunctivitis**. Am J Ophthalmol 1996; 121: 243-9.

Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. **Long-term Safety of Loteprednol Etabonate 0.2% in the Treatment of Seasonal and Perennial Allergic Conjunctivitis.** Eye Contact Lens 2004; 30: 10-3.

Irani AA, Butrus SI, Tabbara KF, Schwartz LB. **Human conjunctival mast cells: Distribution of MCT and MCTC in vernal conjunctivitis and giant papillary conjunctivitis.** J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 34-40.

Janssen R, Kruisselbrink A, Hoogteijling L, Lamb JR, Young DB, Thole JER. **Analysis of recombinant mycobacteria as T helper type 1 vaccines in an allergy challenge model.** Immunology 2001; 102: 441-9 .

Kay AB. **Allergy and Allergic Diseases.** N Engl J Med 2001; 344: 30-37.

Kay AB, Ying S, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ, Hamid Q. **Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5 and granulocyte/macrophage colony stimulating factor in allergen-induced late phase cutaneous reactions in atopic subjects.** J Exp Med 1991; 173: 775 - 8.

Krieg AK, Yi AK, Matson S, Waldschmidt TJ, Bishop GA, Teasdale R et al. **CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation.** Nature 1995; 374: 546.

Leonardi A, Battista C, Gismondi M, Fregona IA, Secchi AG. **Antigen sensitivity evaluated by tear and serum IgE, skin test and conjunctival and nasal provocation test in patients with allergic eye diseases.** Eye 1993; 7: 461 - 4.

Leonardi A. **Pathophysiology of Allergic Conjunctivitis.** Acta Ophthalmol Scand 1999; 77: 10-13.

López-Perez G, Morfin-Maciél B, Orozco-Martínez S, Mejía-Covarrubias F, López-López JR, Huerta-López JG. Prevalence of allergic diseases in Mexico City. ICACI 2001; 349.

Medina-Escutia E, Morales-López Z, Proaño JV, Vazquez J, Bermúdez V, Ortiz-Navarrete V y cols. Cellular Immune Response and Th1/Th2 cytokines in Human Neurocysticercosis: Lack of Immune Suppression. J Parasitol 2001; 87: 587-90.

Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, Fujishima H, Takano Y, Takamura E y cols. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. Cornea 2001; 20: 743 - 7.

Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L y cols. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109:251 - 6.

Morgan ST, Williams JW, Walls AF, Church MK, Holgate ST, McGill JI. Mast cell numbers and staining characteristics in the normal and allergic human conjunctiva. J Allergy Clin Immunol 1991;87:111-6.

Mossmann TR, Cherwinski HM, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136: 2348 - 57.

O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. Immunity 1998; 8: 275 - 83.

Ozdemir C, Akkoc T, Bahceciler NN, Kucukercan D, Barlan IB, Basaran MM. Impact of *Mycobacterium vaccae* immunization on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. Clin Exp Allergy 2003; 33: 266-70.

Power WJ, Tugal-Tutkun I, Foster CS. **Long-term follow-up of patients with atopic keratoconjunctivitis.** Ophthalmology 1998; 105: 637-42.

Rincon M, Enslin H, Raingeaud J, Recht M, Zapton MS, Su MS y cols. **Interferon γ expression by Th1 effector T cells mediated by the p38 MAP kinase signaling pathway.** EMBO J 1998; 17: 2817 – 29.

Romagnani S. **Biology of human Th1 and Th2 cells.** J Clin Immunol 1995; 15: 121 – 9.

Romagnani S. **Lymphokine production by human T cells in disease states.** Annu Rev Immunol 1994; 12: 227 – 57.

Shirtcliffe PM, Easthope SE, Cheng S, Weatherall M, Tan PL, Le Gros G y cols. **The effect of delipidated deglycolipidated (DDMV) and heat-killed *Mycobacterium vaccae* in asthma.** Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1410-4.

Smit JJ, Van Loveren H, Hoekstra MO, Karimi K, Folkerts G, Nijkamp FP. **The Slc11a1 (Nrampl) gene controls efficacy of mycobacterial treatment of allergic asthma.** J Immunol 2003; 171: 754-60.

Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsein A, Sackson A. **Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B cell IgE production.** J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 103 – 15.

Tauber J, Raizman MB, Ostrov CS, Laibovitz RA, Abelson MB, Betts JG y cols. **A multicenter comparison of the ocular efficacy and safety of diclofenac 0.1% solution with that of ketorolac 0.5% solution in patients with acute seasonal allergic conjunctivitis.** J Ocul Pharmacol Ther 1998; 14: 137-45.

Umetsu DT, DeKruyff RH. **TH1 and TH2 CD4+ cells in human allergic diseases.** J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 1 – 6.

Valenta R, Vrtala S, Focke-Tejkl M, Bugajska-Schretter A, Ball T, Twardosz A, et al. **Genetically engineered and synthetic allergen derivatives: candidates for vaccination against type I allergy.** *Biol Chem* 1999;380:815-24.

Van den Biggelaar AHJ, Van Ree R, Rodríguez LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, Yazdanbakhsh M. **Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10.** *Lancet* 2000; 356: 1723-27.

Van Ginkel FW, Wahl SM, Kearney JF, Kweon MN, Fujihashi K, Burrows PD, et al. **Partial IgA-deficiency with increased Th2-type cytokines in TGF-beta 1 knockout mice.** *J Immunol* 1999;163:1951-7.

Von Reyn CF, Arbeit RD, Yeaman G, Waddell RD, Marsh BJ, Morin P y cols. **Immunization of Healthy Adult Subjects in the United States with Inactivated *Mycobacterium vaccae* Administered in a Three-Dose Series.** *Clin Infect Dis* 1997; 24: 843-8.

Von Reyn CF, Marsh BJ, Waddell R, Lein AD, Tvaroha S, Morin P y cols. **Cellular Immune responses to Mycobacteria in healthy and Human Immunodeficiency Virus – Positive Subjects in the United states After a Five-Dose Schedule of *Mycobacterium vaccae* Vaccine.** *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1517-20.

Weeratna RD, Brazolot Millan CL, McCluskie MJ, Davis HL. **CpG ODN can re-direct the Th bias of established Th2 immune responses in adult and young mice.** *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001; 32: 65 – 71.

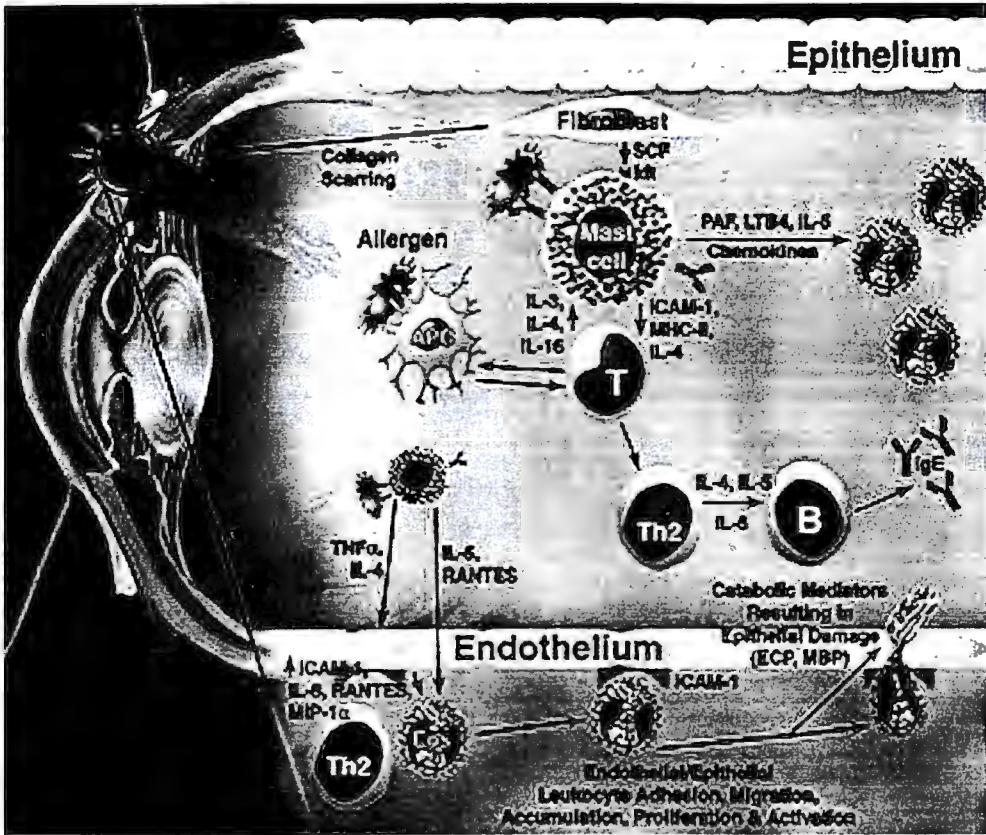
Yeung VP, Gieni RS, Umetsu DT, DeKruyff. **Heat-killed *Listeria monocitogenes* as an adjuvant converts established murine Th2-dominated immune responses into Th1-dominated responses.** *J Immunol* 1998; 161: 4146 – 52.

Yoshimoto T, Nagai N, Ohkusu K, Ueda H, Okamura H, Nakanishi K. LPS-stimulated SJL macrophages produce IL-12 and IL-18 that inhibit IgE production of IFN - gamma from CD3intIL-2R β + T cells. J Immunol 1998; 161: 1483 - 92.



Figura 2. Pacientes con conjuntivitis alérgica perenne moderada a grave.

Figura 3. Fisiopatología de la respuesta alérgica ocular.





INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
GRUPO ACADEMICO

México, D.F., a 17 de junio de 2004
LHN/163/04.


DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
Jefe del Servicio de Alergia
Presente.

Durante la 6ª reunión del Grupo Académico verificada el día 16 de junio de 2004 se analizó el resumen del trabajo de fin de curso propuesto para su registro intitulado:

"FRECUENCIA DE SENSIBILIZACION Y REACTIVIDAD CUTÁNEA A ALERGENOS EN NIÑOS CON CONJUNTIVITIS ALERGICA PERENNE MODERADA A GRAVE"

Dicho trabajo queda registrado en el Grupo Académico con el No. GA042/04 como investigación prospectiva y ya cuenta con número de protocolo 044/2002 en la Subdirección de Investigación Médica.

Atentamente



DR. LUIS HESHIKIN
Secretario Ejecutivo

c.c.p. Dr. Pedro A. Sánchez Márquez.- Presidente.
Dra. Cecilia Ridaura Sanz.- Subdirectora de Investigación Médica.
~~Dr.~~ Martín de Jesús Penagos Paniagua.- Tesista.

LHN/nrm.