

7

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

* Diana Posada Duque

RESUMEN

Se presenta una revisión de "Conjuntivitis Alérgica" haciendo un repaso inicial de la anatomía funcional de la conjuntiva, definición de términos, revisando los signos y síntomas principales para estudiar finalmente cada tipo de conjuntivitis alérgica en forma independiente, los mecanismos inmunológicos y las posibilidades terapéuticas existentes.

Palabras clave: Conjuntiva, conjuntivitis alérgica, mecanismos inmunológicos.

SUMMARY

This is a review on "Allergic Conjunctivitis" making an initial revision on the functional anatomy of the conjunctiva, definition of terms reviewing the principal signs and symptoms and finally studying each type of allergic conjunctivitis independently, the immunological mechanisms and the existing therapeutic options.

Key Words: Conjunctiva, allergic conjunctivitis, immunological mechanisms.

* *Médica General Universidad Pontificia Bolivariana.*

Separatas: Carrera 46 No. 7-137. Medellín - Colombia

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA CONJUNTIVA

La conjuntiva es una membrana mucosa que reviste el segmento anterior del globo ocular, desde el limbo corneal hacia atrás, reflejándose a nivel de los fondos de saco conjuntivales, para recubrir desde allí la cara posterior de los párpados hasta su borde libre. Consta de un epitelio cilíndrico, estratificado, no queratinizado y un corion subyacente o sustancia propia (1).

Entre las células superficiales del epitelio, se encuentran células caliciformes repartidas por toda la conjuntiva. A nivel del tejido conjuntivo subepitelial o corion, existe gran infiltración de linfocitos, mastocitos e histiocitos. A nivel más profundo se encuentra una capa formada por fibras colágenas entremezcladas con fibras elásticas (1).

Incluidas entre el tejido conjuntivo subepitelial existen unas glándulas serosas, de tipo túbuloacinoso que constituyen las glándulas accesorias y que juegan un papel importante en la lubricación de la conjuntiva y en la formación y mantenimiento funcional de la película precorneal, constituyendo la secreción lagrimal basal (1).

Toda esta trama tisular está soportada por una abundante vascularización arterial y venosa. Las arterias de la conjuntiva derivan de las arterias palpebrales superior e inferior y de las arterias ciliares anteriores. Se forma un entramado de anastomosis, que drena a un abundante plexo venoso, el cual a su vez es drenado hacia las venas palpebrales y las venas oftálmicas superior e inferior (1).

El plexo linfático de la conjuntiva palpebral es muy rico y se confunde con el plexo palpebral profundo retrotarsal, formando un círculo linfático tributario de los ganglios linfáticos parotídeos superficiales y preauriculares a nivel externo, mientras que

la parte interna de la conjuntiva es tributaria de los ganglios submaxilares (1).

La conjuntiva recibe su inervación sensitiva por las ramas lagrimal-nasal y frontal del nervio trigémino, además de un plexo subepitelial formado por terminaciones aisladas. Existe una inervación simpática de fibras amielínicas que acompañan los vasos conjuntivales (1).

Las funciones de la conjuntiva son:

1. Función protectora o de recubrimiento.
2. Función mecánica, que permite los movimientos del globo ocular gracias a los pliegues de los fondos de saco y del repliegue semilunar, así como el movimiento de los párpados gracias a sus plegamientos y a la laxa fijación a los tejidos subyacentes.
3. Contribuye a la normal humectación y fisiología corneales, mediante sus glándulas, que unidas a la secreción lagrimal y a la de las glándulas de Meibomio, constituyen la película precorneal.
4. Gracias a la densidad de sus estructuras adenoides, permite la constitución, junto con la lisozima de la lágrima, de una primera barrera defensiva ante la invasión de la superficie externa del ojo por microorganismos o partículas ambientales (1).

CONJUNTIVITIS

El término conjuntivitis se refiere a las inflamaciones de la mucosa conjuntival. El agente causal de la inflamación, a través de múltiples mediadores, produce una vasodilatación de los vasos conjuntivales con un daño endotelial que origina un aumento de su permeabilidad. Se produce entonces el paso al espacio extravascular de fluidos y células, originándose un edema con hipersecreción (1).

El epitelio que recubre la sustancia propia acelera su ciclo vital ante la presencia de metabolitos que le resultan tóxicos, produciéndose una descamación celular que pasará al fluido lagrimal. La irritación hace que las glándulas lagrimales conjuntivales y las células caliciformes productoras de mucina aumenten su actividad, lo que contribuye aún más a la hipersecreción (1).

La conjuntivitis se expresa clínicamente a través de unos signos y síntomas comunes: inicialmente aparece la sensación subjetiva de calor o prurito seguida de sensación de cuerpo extraño sin dolor propiamente dicho, a no ser que haya lesión del epitelio corneal. La visión generalmente no se afecta, pero el paciente puede referir una disminución de ésta debido al lagrimeo o acumulación de secreciones (1).

Los signos fundamentales de la conjuntivitis son cuatro: la hiperemia, el edema, la hipersecreción y las alteraciones morfológicas tisulares (1).

1. Hiperemia: Se produce por dilatación de los vasos conjuntivales en intensidad variable en las diferentes formas clínicas. Suele ser más marcada en los fondos de saco y mínima o ausente cerca al limbo esclerocorneal, pero puede ser difusa. Los vasos episclerales y la circulación ciliar periquerática son normales generalmente (1).

A causa de las múltiples anastomosis entre ambas redes vasculares (vasos conjuntivales posteriores y ciliares superiores), en toda inflamación intensa del segmento anterior del ojo se observan ambos tipos de hiperemia (inyección conjuntival e inyección ciliar). Dependiendo del proceso suele ser más acentuada una que otra. Los vasos conjuntivales pueden invadir la córnea (pannus) y los ciliares no, pues éstos

se detienen en el limbo. La aplicación de vaso constrictores atenúa marcadamente la inyección conjuntival lo que no ocurre con la inyección ciliar (1).

2. Edema (Quemosis): La tumefacción edematosa de la conjuntiva se caracteriza por engrosamiento o hinchazón translúcido de la conjuntiva. Debido a su firme adherencia a los planos subyacentes en la conjuntiva palpebral, el edema no se acumula en forma de levantamiento. En la conjuntiva bulbar el edema produce un levantamiento del epitelio, que puede ser especialmente marcado alrededor del limbo esclerocorneal. La forma extrema de este edema es la hernia de la conjuntiva a través de la hendidura palpebral. Este grado de edema rara vez se presenta en las conjuntivitis y es casi siempre debido a una uveítis aguda (1).

3. Hipersecreción: Es un signo muy característico de las conjuntivitis. Puede ser serosa o acuosa cuando está formada principalmente por fluido lagrimal. Esta hipersecreción de lágrimas es de origen reflejo, producida por la misma irritación, pero pronto aumenta su consistencia por la descarga de mucina (secreción seromucosa) y puede ser demostrada a la coloración con rosa de bengala. Esta mucina se acumula en el fondo de saco formando filamentos (1).

4. Alteraciones tisulares: Las más frecuentes son: papilas, folículos y hemorragias.

4.1 Papilas: Son hiperplasias tisulares localizadas en la conjuntiva tarsal. Aparecen como pequeñas elevaciones carnosas con un eje vascular y un infiltrado linfoide y proliferación epitelial. Cuando son de tamaño mediano forman un empedrado o mosaico, muy característico de la queratoconjuntivi-

vitis vernal, y cuando son muy grandes (papilas gigantes), aparecen como vegetaciones papilomatosas (1).

4.2 Folículos: Aparecen como pequeñas elevaciones redondeadas, translúcidas u opalescentes, no vascularizadas, como reacción del tejido adenoideo subepitelial, con acúmulo de linfocitos y característicamente a diferencia de las papilas, de centro avascular o rodeadas de una fina trama vascular que no las invade. Su color es amarillento o blanco grisáceo con un diámetro de 0.2 a 2 mm. Constituyen una reacción tisular inespecífica a la irritación y desaparecen sin dejar secuelas (1).

4.3 Hemorragias: No constituyen verdaderas hemorragias subconjuntivales, sino que aparecen como pequeñas extravasaciones sanguíneas que se localizan debajo del epitelio conjuntival (1).

El diagnóstico diferencial de la conjuntivitis debe hacerse con glaucoma o uveítis. Una pupila de diámetro normal, isocórica, normorreactiva, sin afección de la agudeza visual, cámara anterior abierta y sin turbidez y presión intraocular normal, nos orientan hacia el diagnóstico de conjuntivitis.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Más o menos una quinta parte de la población general presenta síntomas de alergia, muchas de las cuales son oculares (2). La presentación clínica de las varias formas de conjuntivitis alérgicas puede variar ampliamente, desde síntomas leves sin signos oculares, hasta la enfermedad severa con complicaciones que amenazan la visión (3).

RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA ESTACIONAL

El tipo más común de conjuntivitis alérgica, correspondiente a más de la mitad de los casos, es la rinoconjuntivitis alérgica estacional (R.A.E.), también conocida como conjuntivitis por fiebre del heno. Los síntomas son generalmente leves a moderados, y asociados con hipersensibilidad a alérgenos transmitidos por el aire, comúnmente polen (3).

Características Clínicas

Los pacientes con este tipo de conjuntivitis presentan ojos levemente rojos, con prurito, epífora y ardor. La secreción es escasa y acuosa. Puede verse un edema leve de párpados y en casos severos, edema periorbitario, así como hiperpigmentación debido a un retorno venoso inadecuado en la piel y tejido subcutáneo. La córnea rara vez está afectada. Se puede observar hipertrofia papilar leve en la conjuntiva tarsal superior (3).

Diagnóstico

Fuera de una historia clínica detallada, el hallazgo de eosinófilos en un raspado de la superficie interna del párpado superior o inferior, ayuda al diagnóstico. La identificación de tan solo un eosinófilo o gránulo eosinofílico con coloración de Giemsa confirma el diagnóstico de conjuntivitis alérgica; la ausencia de eosinófilos no descarta el diagnóstico, pues la prevalencia de éstos varía de 20 - 80% (3).

Fisiopatología

La conjuntivitis alérgica estacional es el resultado de reacciones de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. La histamina, un mediador preformado, actúa directamente sobre el músculo liso de vasos sanguíneos pequeños, produciendo vasodilatación y otros

efectos generando prurito, edema y eritema. Las prostaglandinas (PGs), leucotrienos y otros mediadores sintetizados de novo juegan un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria aguda. Por ejemplo, las PGs pueden producir edema y disminuir el umbral al prurito inducido por histamina (3).

Tratamiento

Comienza con la identificación y eliminación del alérgeno. La irrigación con solución salina 2 veces al día o con lágrimas artificiales 4-8 veces al día puede ser suficiente para mejorar los síntomas leves (3, 4).

La terapia farmacológica depende de la severidad de los signos y síntomas. Existen varias opciones terapéuticas efectivas para el tratamiento de síntomas leves a moderados de prurito, edema y eritema, incluyendo antihistamínicos tópicos solos o combinados con descongestionantes, cromolín sódico o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos. También se pueden usar combinaciones de estas drogas (3).

En pacientes que estén usando antihistamínicos sistémicos se puede considerar, en casos severos, suplementar la terapia con AINEs tópicos como la solución oftálmica de ketorolaco al 0.5% cuatro veces al día por una semana, teniendo en cuenta de no usarlos por tiempo prolongado por la producción de complicaciones como cataratas, aumento de la presión intraocular y sobreinfección (3,4).

Cuando se han explorado todas las modalidades terapéuticas, los corticosteroides tópicos son buena opción para el manejo a corto plazo. Se pueden utilizar la fluorometolona y medrisona para tratar casos leves, así como ensayos cortos de prednisolona al 0.12% dos o tres veces al día (4). Otras posibilidades

terapéuticas serían la inmunoterapia subcutánea y la provocación conjuntival repetida (3).

QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA

También llamada conjuntivitis eczematosa, la queratoconjuntivitis atópica (Q.A.) se asocia con dermatitis atópica y puede resultar en compromiso de la visión, como resultado de vascularización corneal y ulceración o cicatrización por la inflamación crónica. Estos pacientes son atópicos, es decir que tienen una predisposición genética a la hipersensibilidad a alérgenos específicos, y usualmente tienen historia familiar de otras enfermedades atópicas como asma, fiebre del heno y urticaria (1,3,5). Ocasionalmente, la Q.A. es la presentación predominante de la dermatitis atópica (3).

La Q.A. ocurre más frecuentemente en hombres, típicamente alrededor de los 20 años y puede persistir hasta la cuarta o quinta década. El 20 - 40% de la población general es atópica y de estos, el 25 - 40% tiene complicaciones oculares, incluyendo Q.A. (3).

Características Clínicas

Los pacientes frecuentemente se quejan de prurito intenso, ardor, apífora y de la apariencia poco atractiva de sus ojos rojos (3). Hay reacción papilar, y en la secreción, abundantes eosinófilos (1). Los ojos, la frente y las mejillas pueden mostrar signos de rascado intenso. Existe una secreción mucosa copiosa y en la enfermedad de larga data, los pacientes se quejan de amanecer con los párpados pegados, con dificultad para abrir los ojos (3).

Los desórdenes de los párpados son las complicaciones oculares más comunes de la

dematitis atópica; los párpados están frecuentemente rojos, indurados, descamantes y macerados. La apariencia de éstos y del área periorbitaria, ayudan a diferenciar la Q.A. de la R.A.E. Los párpados generalmente se infectan con *S. aureus* (3), pues los pacientes tienen pobres defensas contra infecciones por éste y por *Cándida* (5).

Fisiopatología

El proceso fisiopatológico no está muy claro, pero se ha establecido una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (3,5), con una reacción de hipersensibilidad mediada por células como factor contribuyente (3).

Tratamiento

Los objetivos de la terapia son mantener la agudeza visual, evitar alérgenos potenciales y aliviar los síntomas (3). La mayoría de los pacientes mejoran del prurito con antihistamínicos sistémicos o tópicos asociados con vasoconstrictores y cromolín sódico, así como AINEs (4). Generalmente son necesarios los corticosteroides tópicos para aliviar la queratitis y la inflamación conjuntival y palpebral, pero es indeseable su uso prolongado, pudiéndose cambiar luego de un régimen corto por cromolín sódico para mantener la remisión (3).

Se deben tratar las condiciones asociadas como la blefaritis con antibióticos y buena limpieza. Si hay compromiso de la piel palpebral se sugiere el uso de esteroides tópicos en crema con la disminución de la dosis cuando los síntomas estén bajo control. En casos muy refratarios puede ser beneficiosa la terapia de desensibilización (4).

QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

Alergia rara, pobremente comprendida y que afecta principalmente a niños. Aunque la enfermedad es autolimitada, los signos y sínto-

mas son frecuentemente severos y difíciles de controlar. La larga duración de la enfermedad (hasta 10 años) y la presencia frecuente de otros trastornos atópicos hacen de la queratoconjuntivitis vernal (Q.V.) una enfermedad debilitante en niños afectados (3,5).

La Q.V. produce menos del 0.5% de las enfermedades oculares. La alergia comienza en los años prepuberales, con una incidencia pico entre los 11 y 13 años. Generalmente, la enfermedad se resuelve durante la adolescencia tardía. La mayoría de los pacientes tienen historia personal y/o familiar de otra enfermedad atópica, (3,7) aunque la Q.V. también se puede presentar en individuos no atópicos (3).

Características Clínicas

Los síntomas incluyen prurito intenso, algunas veces dolor o sensación de cuerpo extraño, fotofobia, visión borrosa y bléfarospasmo. Se produce una secreción mucosa pegajosa. El signo característico de la Q.V. son las papilas gigantes ≥ 1 mm. de diámetro, en la conjuntiva tarsal superior, que se pueden ver evertiendo el párpado (1,3,4,5). Estas son duras, de apariencia poligonal y planas en su parte superior (3) con infiltrado de basófilos y eosinófilos. Más de dos eosinófilos en raspados conjuntivales a un aumento de 25 veces es patognomónico de Q.V., pues ninguna otra enfermedad de la superficie ocular acumula eosinófilos a ese nivel (7).

La conjuntiva limbar puede estar engrosada y edematosa. Se pueden observar nódulos limbares con una apariencia gelatinosa y nódulos de Trantas, como concreciones de eosinófilos (3,7), estos cambios pueden resultar en neovascularización de la córnea (3).

Fisiopatología

La fisiopatología de la Q.V. ha sido objeto de mucha especulación. Variaciones en los

niveles lagrimales de Ig sugieren que el mecanismo inmunopatogénico es complejo y los mecanismos inmunes pueden estar mediados por IgE e IgG. También se ha postulado un proceso mediado por células y se han reportado niveles altos de complemento en las lágrimas (3,7).

Tratamiento

Puesto que la Q.V. eventualmente se resuelve sin cicatrización, el tratamiento debe ser conservador con el objetivo de prevenir efectos colaterales iatrogénicos serios (3). La terapia está dirigida principalmente hacia la identificación del alérgeno y su eliminación. Las compresas frías pueden ayudar al tratamiento, probablemente en relación con un efecto vasoconstrictor o algún efecto menor en la estabilización del mastocito. Debe evitarse el rascado en lo posible, pues éste ha mostrado producir la liberación mecánica de mediadores del mastocito (4).

Los sustitutos de lágrimas son útiles como función de barrera, función dilucional alérgica y lavado del ojo. El uso de vasoconstrictores puede inhibir la trasudación vascular y por ende la quemosis (4).

El tratamiento se hace con corticosteroides tópicos, básicamente (3). Otros medicamentos para el control de síntomas incluyen cromolín sódico y antihistamínicos tópicos y sistémicos (3,4). Un régimen de tratamiento recomendado consiste en un pulso de esteroides para síntomas agudos severos y posterior mantenimiento con cromolín sódico (3,7).

El cromolín sódico al 4%, un estabilizador de mastocitos, ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de síntomas conjuntivales y en la mejoría de los cambios corneales asociados, así como en la disminución de la cantidad de esteroides requeridos en ciertos pacientes y ocasionalmente, eliminando la ne-

cesidad de tener que usar éstos (4). Otras drogas estabilizadoras de mastocitos son la Lodoxamida y el Nedocromil como gotas oftálmicas (3).

Cuando los síntomas no se controlan, el paciente puede ser hospitalizado con el mismo tratamiento que trae, pues puede haber una rápida mejoría con el solo cambio de ambiente. Un clima fresco y húmedo puede ayudar a controlar los síntomas, y aún el aire acondicionado puede ser útil (3).

Estudios recientes han evaluado la eficacia de la aspirina, como inhibidor de las PGs, en pacientes refractarios a esteroides tópicos y cromolín sódico, así como el uso de ciclosporina, como agente inmunosupresor (3,4). La suspensión de otros tratamientos y el tratamiento con 1.5 gramos de aspirina diarios por 6 semanas, resultó en la mejoría de signos y síntomas en 24 pacientes en un estudio (4).

El pronóstico para la eventual recuperación es excelente; cuando se produce, ésta es generalmente completa (7).

CONJUNTIVITIS PAPILAR GIGANTE

La conjuntivitis papilar gigante (C.P.G.) se asocia más frecuentemente al uso de lentes de contacto. Ha sido reportada en pacientes que usan lentes de contacto blandos, duros y lentes rígidos gas permeables, así como en pacientes con prótesis oculares y suturas expuestas en contacto con la conjuntiva (1,2,3,4). Se estima que la C.P.G. afecta el 1-5% de usuarios de lentes de contacto blandos en U.S.A., en un promedio de tiempo de ocho meses de uso (8).

Características Clínicas

Durante los estadios tempranos de la enfermedad, los pacientes frecuentemente se que-

jan de prurito leve al remover los lentes, moco en el canto interno y leve visión borrosa (3,4,8). Los pacientes son más conscientes de los lentes y la visión borrosa puede ser el resultado del acúmulo de moco o recubrimiento del lente de contacto (3).

Al progresar la enfermedad hacia un estadio más avanzado, ésta se caracteriza por una opacificación marcada de la conjuntiva como resultado de la infiltración de eosinófilos y otras células inflamatorias. Grandes papilas (> 0.3 mm de diámetro), comienzan a crecer y empujar las papilas normales. Estas papilas conjuntivales pueden persistir por meses o años. Infrecuentemente, pueden producirse lesiones limbares y corneales. La producción de moco y los síntomas son más molestos a medida que avanza la enfermedad, y hay un progresivo aumento en el prurito y mayor consciencia de los lentes (3,4).

Cuando se alcanza el estadio final, las papilas son mayores de 1 mm de diámetro mostrando un aspecto de empedrado en la conjuntiva tarsal superior similar a la Q.V. (2,3). Puede haber intolerancia a los lentes, prurito intenso y abundante producción mucosa. Otros síntomas incluyen dolor y sensación de cuerpo extraño (3,8).

Fisiopatología

La etiología de la C.P.G. no está completamente esclarecida pero el trauma mecánico repetido y una reacción de hipersensibilidad retardada, posiblemente con algún componente de IgE, se consideran como factores contribuyentes. Se ha sugerido el grado de adherencia mucosa a los materiales como un factor contribuyente, pues se ha reportado mayor incidencia de C.P.G. en pacientes que usan lentes de contacto blandos, ya que éstos presentan mayor adherencia (3).

Las teorías involucran el polímero de los lentes, depósitos en la superficie de los lentes y los químicos en las soluciones para lentes (3).

El trauma de la conjuntiva tarsal, con la liberación de factor quimiotáctico de los neutrófilos y otros mediadores inflamatorios, sugiere una etiología inmunológica. Es muy posible que factores irratativos e inmunológicos contribuyan a la patogénesis (3).

Tratamiento

A diferencia de otros tipos de conjuntivitis alérgicas, el tratamiento de la C.P.G. no depende de terapia con drogas. Esta es reversible y puede detenerse al discontinuar el uso de lentes de contacto (3,4).

La enfermedad se puede prevenir prescribiendo el tipo de lente apropiado y promoviendo una higiene estricta de éstos. Los agentes de limpieza y salino deben estar libres de preservativos y la limpieza enzimática con preparaciones de papaína es esencial para minimizar el recubrimiento del lente y la acumulación de antígenos ambientales que se adhieren a éste (4,8).

La irrigación de la conjuntiva con solución salina sin preservativos dos a tres veces al día puede producir algún alivio de síntomas (3,8). El cromolín sódico ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la C.P.G., sólo o asociado con aspirina. El uso de esteroides está muy limitado en esta enfermedad por su naturaleza crónica y el riesgo de infección (3).

Los lentes se pueden volver a utilizar después de 3 a 5 días libres de síntomas y cuando la hiperemia, el prurito y la excesiva producción de moco se hayan resuelto (8).

DERMATOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE CONTACTO

La dermatitis de contacto frecuentemente se presenta como una enfermedad ocular que compromete la conjuntiva y piel de los párpados. Después de que el individuo es sensibilizado a través de la piel, la exposición sub-

siguiente al alérgeno induce inflamación alérgica. Diversos sensibilizantes se han implicado, incluyendo medicaciones oftálmicas tópicas (neomicina), enticoligérgicos (atropina), cosméticos y preservativos en soluciones oftálmicas (timerosal). Los anestésicos tópicos se han asociado con algunas de las reacciones más severas que se han reportado (3,4,5).

Características Clínicas

Se produce prurito severo, ardor y fotofobia. La conjuntivitis se caracteriza por vasodilatación marcada, quemosis, secreción acuosa y una respuesta papilar. Generalmente, la quemosis no es tan severa como en la R.A.E. La piel de los párpados puede estar eritematosa, edematizada y ulcerada; con la exposición crónica, se desarrollan liquenificación y descamación (3,5).

Diagnóstico

Una historia clínica cuidadosa es crítica para identificar alérgenos potenciales y se puede establecer un diagnóstico presuntivo mediante el "test" con parches teniendo cuidado de utilizar bajas dosis de las sustancias estudiadas ya que se pueden presentar falsos positivos que indican una reacción de contacto por irritación (3,5).

Las lesiones de la dermatitis de contacto irritativa pueden parecerse a las de dermatitis alérgica de contacto, pero éstas aparecen generalmente después de 24 - 48 horas de la exposición, mientras que las lesiones por dermatitis de contacto irritativa pueden aparecer 1-2 horas después de la exposición (2,3,4).

Fisiopatología

El mecanismo de base en la alergia por contacto es una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células. En la exposición inicial, se producen linfocitos específi-

cos sensibilizados que responden al alérgeno en contactos subsiguientes (3,5).

Tratamiento

La medida terapéutica más importante es evitar el contacto con el alérgeno conocido (3,5). Se puede considerar el tratamiento con antihistamínicos tópicos para los signos y síntomas conjuntivales, y antihistamínicos sistémicos para los signos palpebrales. Puede ser útil la aplicación de lociones o ungüentos de esteroides para lesiones agudas o crónicas, además de un antibiótico tópico para disminuir la posibilidad de sobreinfección (3,4). Se ha sugerido como alternativa en estos pacientes la desensibilización a través de la exposición controlada a los alérgenos (3).

CONJUNTIVITIS MICROALÉRGICA

Algunos microbios pueden causar una conjuntivitis microbioalérgica, así como conjuntivitis no alérgica. Bacterias como el *M. tuberculosis* y más frecuentemente el *S. aureus*, algunos virus como el herpes simplex y algunos hongos y parásitos, pueden inducir una reacción de hipersensibilidad mediada por células hacia antígenos microbianos, conocida como flictenulosis (2,5).

La enfermedad ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes (6) y generalmente no existe historia familiar de alergia. Se presenta en forma crónica y recurrente y los síntomas son frecuentemente peores en la mañana que en la tarde (5).

Los pacientes presentan lagrimeo, prurito e irritación ocular. Generalmente las flictenulas conjuntivales, pequeños nódulos blanco-rosados o amarillentos en la proximidad del limbo esclerocorneal, constituidos por linfocitos, eosinófilos, desechos celulares y rodeados por vasos dilatados, se ulceran antes de resolverse durante un período de 10 días. La presen-

cia de flictenulas corneales se asocia con síntomas de gran severidad, especialmente fotofobia y bléfaroespasmio. A medida que el infiltrado se resuelve se forma una cicatriz superficial vascularizada (2,6).

El tratamiento consiste en la administración de corticosteroides tópicos, prednisolona al 1% cada dos horas por 4 días seguido de la administración 4 veces al día por 3 días (5) o la combinación de polimixina y neomicina con esteroides es muy eficaz (1). El lavado y desbridamiento cuidadosos, además de la aplicación de ungüentos de antibióticos, son necesarios en caso de infección con *S. Aureus*, o antibióticos sistémicos en casos severos de blefaritis (5). Se puede considerar la desensibilización con toxoide de estafilococo (1,5).

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

La patogénesis de la alergia ocular incluye múltiples mecanismos que llevan a la degranulación de mastocitos resultando en vasodilatación conjuntival, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis de leucocitos y en raras ocasiones, destrucción de la superficie ocular (4).

Los alergenitos transmitidos por el aire se disuelven en la película lagrimal y atraviesan la conjuntiva para unirse a los anticuerpos IgE unidos al receptor FcE de los mastocitos conjuntivales. Esta unidad celular del alergenito-anticuerpo IgE del mastocito resulta en una degranulación de éste y la liberación de mediadores químicos, llevando a los signos y síntomas de la enfermedad (4).

Algunas enzimas responsables de la retroalimentación negativa también se liberan del mastocito atenuando este sistema, por lo tanto el efecto general es discreto y autolimitado. En contraste, la estimulación de mediadores

secundarios puede causar más degranulación de mastocitos e infiltración celular. Por lo tanto, la severidad de la respuesta puede ser un factor que lleve a una reacción de fase tardía, aunque también existe una predisposición individual al desarrollo de una reacción continuada (4).

Patogénesis

Los mediadores de los mastocitos que han sido implicados en la enfermedad alérgica ocular incluyen histamina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, factor activador de plaquetas (PAF), PGD₂ y otros agentes que luego atraen eosinófilos y neutrófilos al sitio de la agresión. Estas células contienen mediadores que pueden restaurar la homeostasis y/o producir alteraciones tisulares asociadas con enfermedad alérgica crónica (4).

El Mastocito: Estas células se localizan principalmente en la sustancia propia de pacientes normales, mientras que en estados de enfermedad se encuentran característicamente en otras áreas. Se encuentran aproximadamente 50 millones de mastocitos en los tejidos oculares y anexos del ojo humano, cada uno conteniendo centenares de vesículas. Cada vesícula contiene mediadores químicos como histamina y ácido araquidónico adherido a membranas, el precursor de PGs, tromboxanos y leucotrienos (4).

La superficie de la membrana de un mastocito contiene 500,000 receptores IgE (4). La interacción de un alergenito con IgE específica en el mastocito interfiere con la actividad de adenil-ciclasa y disminuye la síntesis de AMPc lo que resulta en la liberación de aminas vasoactivas (5). El GMPc y el AMPc modulan la activación de mastocitos y basófilos. El aumento del AMPc inhibe la liberación de mediadores, mientras que el aumento del GMPc estimula su liberación.

La estimulación de receptores alfa-adrenérgicos disminuye los niveles de AMPc, mientras que la estimulación colinérgica aumenta la concentración de GMPc. (4).

Sustancias como el Isoproterenol y la epinefrina activan la adenil-ciclase que aumenta la concentración del AMPc, al igual que la aminofilina que previene la degradación del AMPc por la fosfodiesterasa. El cromolín sódico también aumenta el nivel celular del AMPc, previniendo la degranulación del mastocito (5).

Productos oxidativos del Acido Araquidónico: El ácido araquidónico está presente en membranas de fosfolípidos y puede ser liberado por fosfolipasa A2. El metabolismo del ácido araquidónico resulta en la producción de endoperóxidos en la presencia de ciclooxigenasa y en la producción de leucotrienos en la presencia de lipooxigenasa (4).

Las vía de la ciclooxigenasa lleva a la producción de PGs y tromboxanos (TX). La PGE1, y la PGE2 producen vasodilatación y eritema. También pueden potenciar el edema, aumentar el dolor y la fiebre por el estímulo inflamatorio, y sensibilizar terminaciones nerviosas a otros agentes que producen dolor. El TXA2 es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario (4).

Se han aislado PGs E1, E2, F2-alfa, y D2 de tejido ocular y humor acuoso, pero es la PGD2 la PG primaria producida por el mastocito en reacciones de hipersensibilidad tipo I. Cuando se aplica PGD2 en ojos humanos, produce eritema, quemosis, una descarga mucosa espesa y un infiltrado eosinofílico. Estudios recientes también sugieren que ciertas PGs pueden tener acciones antiinflamatorias participando en el sistema de retroalimentación negativo que define la respuesta alérgica como autolimitada (4).

La vía de la lipoxigenasa lleva a la producción de leucotrienos (LT) B4, C4, D4 y E4. El LTB4 es el más estudiado en el ojo y es producido por tejidos oculares. Es responsable de la agregación transitoria de leucocitos PMN humanos inducida por ácido araquidónico in vitro (4).

Las PGs E2 y D2 actúan sinérgicamente con el LTB4 para aumentar la permeabilidad vascular, la formación del edema y la subsiguiente infiltración de neutrófilos (4).

Interleuquina 3 (IL3): La IL3 es una linfoquina producida por linfocitos inmunológicamente estimulados. Una producción excesiva de ésta debido a un imbalance entre linfocitos T ayudadores y linfocitos T supresores, puede resultar en una diátesis alérgica. Es posible que la IL3 juegue un papel importante en la proliferación de mastocitos (4).

AGENTES TERAPÉUTICOS

La terapia actual de la enfermedad alérgica ocular se enfoca en la eliminación del alérgeno, modulación del sistema inmune e inhibición farmacológica de mediadores químicos comprometidos en la respuesta inmune. La eliminación del alérgeno o la modificación del ambiente del paciente son los más efectivos, pero rara vez son prácticos (4).

Existen cuatro clases de agentes terapéuticos: antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos, AINES y corticosteroides (4).

Antihistamínicos: Ejercen su efecto por bloqueo competitivo y reversible de los receptores de histamina localizados principalmente en la conjuntiva y párpados, previniendo la ocupación y estimulación de los receptores por la histamina. Los antihistamínicos orales no mejoran los síntomas en forma confiable; ejercen su efecto aproximadamen-

te 1 hora después de la ingestión, pero la saturación de los receptores de histamina puede demorar hasta 3 horas (4).

Los antihistamínicos tópicos, en cambio, tienen un efecto inmediato y no están asociados con los efectos colaterales sistémicos. Algunos estudios han demostrado que el uso combinado de un antihistamínico y un vasoconstrictor inhibe mejor la hiperemia que el vasoconstrictor solo y el prurito mejor que el antihistamínico sólo (1,4).

La Levocabastina, un nuevo antagonista H1, es 15,000 veces más potente que la clorfeniramina. Se demostró que reduce significativamente los síntomas oculares en pacientes con conjuntivitis alérgica inicialmente y a las 4 horas después de su instilación (1,4).

Estabilizadores de mastocitos: Drogas como el cromolín sódico, Lodoxamida y nedocromil actúan estabilizando los mastocitos previniendo la entrada de calcio a través de las membranas de los mastocitos (1,4).

La acción del cromoglicato disódico en asma y condiciones relacionadas puede estar parcialmente ligada a su habilidad de inhibir directamente la activación leucocitaria, por lo tanto bloqueando la destrucción tisular, normalmente producida por las células inflamatorias (4).

El nedocromil al 2% tiene superioridad al cromolín en estabilizar mastocitos de mucosas y es efectivo en la R.A.E., en la cual el cromolín no ha demostrado mayor eficacia (4).

AINES: La mayoría de AINES inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, una de las mayores enzimas responsables de la conversión del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios (4).

En humanos y animales, la aspirina, el piroxicam y la indometacina han bloqueado el

bléfaroespasmio y la quemosis causados por 0.25% y 0.5% de ácido araquidónico respectivamente. La aspirina y la indometacina también bloquearon la inyección conjuntival en humanos (4).

El ketorolaco, miembro de una clase de pirrolo pirroles es un analgésico muy potente que actúa inhibiendo la PG sintetasa. En un ensayo con ratones se encontró que era 180 veces más potente que la aspirina. La aplicación de ketorolaco al 0.5% cuatro veces al día por una semana en pacientes con conjuntivitis alérgica aguda, fue efectiva en aliviar el prurito y los signos clínicos de conjuntivitis como eritema, edema y secreción mucosa (4).

Corticosteroides: Estos inhiben la fosfolipasa A2 y por ende, la inducción de la cascada del ácido araquidónico. La inhibición en la formación de los mediadores subsiguientes de la inflamación, resulta en una disminución en la permeabilidad capilar y exudación capilar, bloqueo en el influjo de leucocitos al sitio de la injuria e inhibición del crecimiento de fibroblastos y liberación de enzimas hidrolíticas de las células inflamatorias (1,4).

Los efectos adversos oculares comprometen principalmente el segmento anterior, incluyendo córnea, conjuntiva, trabéculo, cámara anterior e iris (4).

Los corticosteroides tópicos pueden causar glaucoma o cataratas, aumentar las infecciones herpéticas y bacterianas secundarias de la superficie ocular o inhibir la cicatrización epitelial y estromal, lo que puede resultar en una posterior disolución y perforación corneal. Por todo esto, los esteroides tópicos solo deben utilizarse en el manejo a corto plazo de la conjuntivitis alérgica cuando todas las formas alternativas de terapia son ineficaces.

Estos mantienen un rol terapéutico central en la Q.V., y pueden, en raras ocasiones, proveer una terapia suplementaria importante en la Q.A. (4) No deben usarse corticosteroides sistémicos o subconjuntivales en la R.A.E., pues el riesgo de los efectos adversos sobrepasa los beneficios. Los casos severos de Q.V. pueden ser tratados con prednisolona al 1% cada dos horas, o con esteroides sistémicos por 1-2 semanas varias veces al año, con un seguimiento riguroso iniciado una vez los síntomas de la queratitis se hayan resuelto (4).

OTROS FÁRMACOS:

Pentapéptido de IgE Humana (HEPP); El HEPP es un péptido sintético que actúa como inmunomodulador bloqueando competitivamente la unión de la IgE a receptores celulares específicos. Sin embargo, no se ha demostrado que prevenga la unión de IgE a los basófilos o que desplace la IgE de estas células. El mecanismo de acción del HEPP permanece indefinido (1,4).

Ciclosporina: El uso de la inmunoterapia parece no ser eficaz. La ciclosporina A al 2% actúa bloqueando las células T, la interleukina-2 o sus receptores en la superficie celular, y se ha utilizado en la Q.V., aunque sin una gran eficacia (1). Se usa en niños o jóvenes en casos severos y refractarios a esteroides; produce control de la enfermedad pero no su curación, no afecta la presión ni los medios transparentes, pero es muy mal tolerada (9).

También existen los antagonistas del PAF como BN 52021 y WEB 2086 (1).

REFERENCIAS

1. Sánchez, M., Rodríguez, T.; Alió, Jorge L. et al. Conjunctivitis, 1 ed. Barcelona: Edika-Med, S.A. 1992.
2. Jackson, W. Bruce. Differentiating Conjunctivitis of Diverse origins. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38(Suppl): 91-104.
3. Friedlander, Mitchell H. Conjunctivitis of Allergic Origin: Clinical Presentation and Differential Diagnosis. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38 (Suppl): 105-114.
4. Abelson, Mark B. and Schaefer, Kendyl. Conjunctivitis of Allergic Origin: Immunologic Mechanisms and Current Approaches to Therapy. *Surv Ophthalmol.* 1993; 38(Suppl): 115-132.
5. Bloomfield, Stephen E. Clinical Allergy and Immunology of the External Eye. p. 1-25 En: *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia. Vol. 4 J.B. Lippincott, 1994.
6. Udell, Ira J. Phlyctenular Keratoconjunctivitis. p. 1-9 en: *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia. Vol 4 J.B. Lippincott, 1994.
7. Allansmith, Mathea R. Vernal Conjunctivitis. p. 1-8 En: *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia. Vol. 4 J.B. Lippincott, 1994.
8. Allansmith, Mathea R. and Ross, Robert N. Giant Papillary Conjunctivitis. p. 1-10 En: *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia. Vol. 4 J.B. Lippincott, 1994.