

UNIVERSIDAD NACIONAL 11234
AUTONOMA DE MEXICO 2 ef.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO CIRUJANO OTRIMOLOGO

PRESENTADO POR:

DRA. CRUZ REFUGIO ACOSTA R. S.

TESIS CON
FALLA LA COMISIÓN

1992.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I. RESUMEN	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. ESTADO ACTUAL	10
IV. OBJETIVO	11
V. JUSTIFICACION	12
VI. HIPOTESIS.....	13
VII. MATERIAL Y METODO.....	14
VIII. RESULTADOS	15
IX. DISCUSION	37
X. CONCLUSIONES.....	39
XI. BIBLIOGRAFIA.....	40

I. RESUMEN.

El presente estudio tiene como finalidad confrontar los resultados obtenidos en el tratamiento de conjuntivitis alérgica con antazolina y cimetidina con sesenta pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Oftalmología del Hospital Regional "Graí. Ignacio Zaragoza" del I.S.S.T.E.. Los resultados obtenidos no fueron muy alentadores como era de esperar, sin embargo, no hubo reacciones secundarias por lo que éste tratamiento se sugiere como una alternativa en la conjuntivitis alérgica.

II . ANTECEDENTES.

Los anticuerpos IgE son de gran importancia clínica como mediadores de reacciones y enfermedades atópicas (alérgicas). Cuando los antígenos específicos reaccionan con los anticuerpos IgE unidos a los receptores de la membrana de los mastocitos o de los leucocitos, su reacción provoca la desgranulación del mastocito o del leucocito, liberando sustancias vasoactivas, liberadas como consecuencia del contacto de las células sensibilizadas por los anticuerpos IgE con el alérgeno incitante originando signos y síntomas característicos de los padecimientos atópicos. Estos signos y síntomas dependen de la localización y sitio en donde las células sensibilizadas para las reacciones, que se ponen en contacto con el alérgeno; las células mastocitarias al ser activadas y degranuladas liberan mediadores químicos como la histamina, sustancia anafiláctica de reacción lenta (SARL), bradicinina y otras. Esto explica porque el broncoespasmo no responde al uso de anti-histamínicos.

Existe una notable predisposición hereditaria a la aparición de manifestaciones alérgicas y con exactitud no

se conoce la razón, se cree que los individuos atópicos producen mayor cantidad de IgE de lo normal y posiblemente alterada.

El tratamiento antihistamínico es eficaz en los trastornos alérgicos donde participa la histamina.¹²

El ojo humano reacciona inmunológicamente a una variedad de sustancias externas, las cuales pueden producir una enfermedad ocular alérgica, que se caracteriza por los siguientes signos: edema periorbitario agudo, manifestación de hipersensibilidad inmediaa y puede ser seguido de la administración de antígeno en un individuo previamente sensibilizado por alimentación o el uso de drogas, la reacción es frecuentemente asociada con altos títulos de IgE circundante y generalmente el edema de párpados es bilateral, acompañado de quemosis conjuntival, urticaria, los signos unilaterales agudos pueden resultar de la inoculación local, la quemosis conjuntival aguda puede ocurrir en ausencia de edema palpebral como respuesta a la inoculación local de sustancias antigénicas (frecuentemente polen) directamente en saco conjuntival de individuos sensibilizados.

Los grados de respuesta dependen del grado de sensibilización previa y dosis de antígeno.

La conjuntivitis alérgica suele clasificarse de acuerdo al tipo de antígeno, sin embargo, la respuesta al tejido es similar.

- a) Fase aguda: Hiperemia y edema de los tejidos.
- b) Fase subaguda: Infiltración celular de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, basófilos y células mastoides
- c) Fase crónica: Proliferación epitelial e hipertrofia papilar, que puede progresar a fibrosis.

Muchas enfermedades oculares alérgicas pueden ser clasificadas por la aparición de ciertas características de empedrado (hipertrofia de papilas) en la conjuntiva tarsal, infiltrados a nivel del limbo, vascularización corneal, infiltrados corneales recurrentes; pueden ser asociados con la pérdida de cabello, eccema, dermatconjuntivitis atópica, edema de párpados, liquenificación en contacto con fármacos y además los clásicos signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica (prurito, ojo rojo, etc.). 2-5

La cronobiología es un estudio de variabilidad de función biológica, hoy en día es bien reconocido que la periodicidad

dad de 24 horas (circadiano), 28 y 30 días (circamensual), y un año circa- anual; son atribuibles a las funciones biológicas humanas en la salud y la enfermedad. El reconocimiento de los procesos rítmicos es indispensable para entender la patogénesis así como el tratamiento de la enfermedad, los síntomas y exacerbaciones humanas de la enfermedad tienen cierto ritmo y ello juega un papel importante en la cronofarmacología. El propósito es el de relacionar el significado clínico de ritmo biológico en alérgia.

1o. Considerar la ocurrencia y exacerbación de síntomas de tipo alérgico, como son, prurito ocular y ojos rojos que se manifiestan por la tarde.

2o. Considerar el manejo clínico de la enfermedad alérgica.⁷

En el tratamiento de la conjuntivitis alérgica los corticosteroides son más efectivos para controlar los síntomas alérgicos, pero con serios efectos colaterales; incluyendo formación de catarata, glaucoma y aumento de riesgo de infecciones. Efectos similares no han sido reportados por la instilación de antihistamínicos y vasoconstrictores.

El uso de lubricantes oculares que actúan como sustituto de lágrima que minimizan la penetración del antígeno a la

conjuntiva actúa como diluyente del antígeno, podría encarecer el tránsito conjuntival al mismo tiempo del antígeno. Estas propiedades mecánicas pueden ser mostradas como efecto de droga en aproximadamente el 70% de los sujetos tratados y tienen también función de estabilizadores de las células mastoides, cromoglicato disódico (Opticrom).^{5,8.}

En los últimos quince años los estudio realizados, identificaron que la histamina es el primer mediador en la degranulación de células mastoides por inducción de antígeno. Receptores H1 y H2 han sido identificados en la conjuntiva y la antazolina y nafazolina pueden ser efectivas para bloquear los receptores H1 que inducen prurito y no específica para H2 que inducen ojo rojo.

La existencia de H2 receptores en la superficie ocular humana (células mastoides y basófilos), la acción de la histamina sobre los receptores H2 producen vasodilatación (hiperemia), ardor y prurito, que son bloqueadores al aplicar un antagonista H2 (cimetidina), los antagonistas H1 receptores como la antazolina no bloquean los efectos de vasodilatación. Los H2 receptores, juegan un rol en el sistema inmunológico vascular, la estimulación de los receptores H2 produ

cen vasoconstricción. La histamina aumenta la permeabilidad vascular, al estimular los receptores H1 y H2. 3,4.

La demostración de los H2 receptores en la superficie ocular humana sugiere la preparación de un antagonista H2 receptor solo ó en combinación con antagonista H1 para el tratamiento de aquellos procesos que consisten en la liberación de la histamina que ocurre en los procesos alérgicos tales como la conjuntivitis alérgica. 1,9,10.

La actividad bloqueadora de la histamina fué detectada por vez primera por Bovet y Staub en 1937 en Francia, en una serie de aminas con una función de éter fenólico, sintetizados por Fourneau con resultados muy tóxicos. En 1942 un derivado dimetilamínico, preparado por Mosnier e investigado por Helpern, también tóxico, sin embargo, aceptable para uso clínico (Antergan); primera droga bloqueadora de la histamina, empleada en terapéutica e introducida poco después el maleato de pirilamina en 1944 por Bovet y colaboradores.

En Estados Unidos el descubrimiento de antagonistas efectivos difenhidramina (Loew y colaboradores en 1946) y tripele namina por Yokman y colaboradores en el mismo año.

Según las respuestas a la histamina que impiden los antagonistas actuar en los receptores para la histamina, se clasifican en agentes bloqueadores H1 y H2.

Mecanismo de acción; actúan ocupando receptores en célula efectora, con exclusión de las moléculas agonistas, sin iniciar por sí mismos una respuesta, la acción es competitiva y reversible. Todos los bloqueadores H1 tienen efectos secundarios raramente serios y desaparecen a menudo con el tratamiento constante, el efecto secundario más frecuente es la sedación y otros de no menor importancia son el mareo, tininitus, cansancio, astenia, adinamia, fatiga, incoordinación, fatiga, visión borrosa, intranquilidad, insomnio, euforia, temblores, anorexia, náusea y sequedad de boca. Los compuestos de piperazina, ciclizina y meclizina poseen efectos teratogénicos.

Los bloqueadores H1 tienen un margen relativamente alto de seguridad, el envenenamiento agudo es común accidentalmente en niños o como instrumentos de suicidio en adultos.

Los signos y síntomas de envenenamiento son similares a los de la atropina que incluyen alucinaciones, excitación, ataxia,

incoordinación, atetosis, convulsiones, midriasis fija, con rubor facial y fiebre.

En enfermedades alérgicas su efecto es puramente paliativo y se limita a la suresión en grado variable de los síntomas por el efecto farmacológico de la histamina liberada por la reacción antígeno-anticuerpo.

Agentes bloqueadores H₂, la cimetidina, antagonista competitivo reversible de las acciones de histamina que ejerce sobre los receptores H₂ es selectiva en su acción y no influye en los efectos de la histamina, mediados por los receptores H₁, no se sabe que influya en las respuestas a fármacos o autacoides que actúan por medio de otros receptores. La toxicidad es bien tolerada y sus efectos secundarios son infrecuentes y generalmente menores: cefalea, mareo, fatiga, mialgias, constipación o diarrea y erupción cutánea. ¹¹

III. ESTADO ACTUAL.

El tratamiento de las conjuntivitis alérgicas a base de esteroides, ocasiona una multitud de efectos colaterales y es difícil un regimen terapéutico adecuado, por lo que el uso de bloqueadores H1 y H2 pueden resultar provechosos.

IV. OBJETIVO.

El proposito fundamental de este estudio es comparar la respuesta clínica y eficacia de los bloqueadores histaminérgicos H1 y H2 en pacientes con conjuntivitis alérgica.

V. JUSTIFICACION.

El uso de un regimen terapéutico más efectivo y sin los efectos colaterales de los utilizados actualmente justifica el presente estudio comparativo.

VI. HIPOTESIS.

Si la respuesta alérgica en el ojo humano es debida a receptores de la histamina H1 y H2; por lo tanto al aplicar antagonistas H1 y H2 ocularmente, seguramente la respuesta alérgica será bloqueada, lo cual se traduce como una mejoría clinica de los pacientes en estudio.

VII. MATERIAL Y METODO.

a). Recursos Humanos.

Médico residente de tercer año de la especialidad de oftalmología.

Médicos adscritos al servicio de Oftalmología; como apoyo y asesoría.

Personal de laboratorio; como auxiliares.

b). Recursos materiales.

Lámpara de hendidura de Haag-Strait.

Fluoreceína.

c). Recursos de apoyo para el diagnóstico.

Cultivo de secreciones oculares.

Técnica de anticuerpos monoclonales fluorescentes.

para identificación de clamidia.

d). Método.

Se tomaron en cuenta criterios de inclusión de pacientes tomando en cuenta las características clínicas de conjuntivitis alérgica, de un mes o más de evolución, sin cuadro infeccioso agregado (viral, micótico o bacteriano), así como se excluyeron enfermedades sistémicas agregadas (diabetes mellitus y enfermedades de la colágena).

Los criterios de exclusión que se tomaron en cuenta para la discriminación de pacientes fueron principalmente infecciones oculares agregadas y enfermedades sistémicas tales como diabetes mellitus, enfermedades de la colágena (crónicas degenerativas).

e). El universo de trabajo se tomo a partir de pacientes que acudieron al servicio de oftalmología en la consulta externa, con datos sugestivos de conjuvitis alérgica, sin importar la evolución, edad o sexo. Se estudian un total de 60 pacientes divididos en dos grupos de 30 personas cada uno. El primer grupo tratado con gotas cada ocho horas, preparadas con 30 mg de cimetidina diluidos en 15 ml. de lagrifilm (alcohol polivinílico y lubricante ocular); durante un mes, con estrecha vigilancia, principalmente tensión intraocular.

El segundo grupo de paciente es el tratado con midazol gotas, dos gotas cada ocho horas, los cuales contenían antazolina más nafazolina, durante un mes, con vigilancia estrecha y toma de tensión intraocular.

Los pacientes fueron seguidos durante tres meses de evolución

R E S U L T A D O S

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Quadro No. 1 Primer grupo . Tratamiento con cimetidina

No.	Sexo	Edad años	Evolución años	Respuesta al Tx.	Resultado de Lab.
1	M	5	2	Regular	Negativo
2	F	5	2	Regular	Negativo
3	M	3	1	Muy bueno	Negativo
4	M	9	3	Muy bueno	Negativo
5	M	44	2	Regular	Negativo
6	F	37	2	No acude a consulta	
7	F	10	4	malo	Positivo
8	F	14	3	Regular	Positivo
9	F	3	1	Bueno	Negativo
10	F	77	1	Regular	Negativo
11	M	9	4	Bueno	Negativo
12	F	20	5 meses	Regular	Negativo
13	F	5	1	Regular	Negativo
14	M	15	2	Regular	Negativo
15	F	14	2	Regular	Negativo
16	M	20	5 meses	Malo	Negativo
17	F	5	1	Bueno	Negativo
18	M	10	4	Malo	Negativo
19	M	12	3	Malo	Negativo
20	F	49	2	Regular	Negativo
21	M	11	2	Malo	Negativo
22	F	52	2	Bueno	Negativo
23	M	20	3	Regular	Negativo
24	F	25	5	Malo	Negativo
25	F	41	9	Malo	Positivo
26	M	15	3	Regular	Negativo
27	M	46	3	Malo	Negativo
28	F	15	2	Regular	Negativo
29	M	27	5	Malo	Negativo
30	F	23	6 meses	Muy bueno	Negativo

Cuadro No. 2

Relación entre edad y sexo
30 pacientes
Primer grupo

Número	Edad en años	Sexo
1	5	M
2	5	F
3	3	M
4	9	M
5	24	M
6	37	F
7	10	F
8	14	F
9	3	F
10	77	F
11	3	M
12	30	F
13	5	F
14	15	M
15	14	F
16	20	M
17	5	F
18	10	M
19	12	M
20	49	F
21	11	M
22	52	F
23	20	M
24	25	F
25	41	F
26	15	M
27	46	M
28	15	F
29	27	F
30	28	F

Cuadro No. 3

Grupo No. 1 Relación edad y sexo

Edad	Sexo		Total
	M	F	
3	1	1	2
5	1	3	4
9	2	0	2
10	1	1	2
11	1	0	1
12	1	0	1
14	0	2	2
15	2	1	3
20	2	0	2
25	0	1	1
27	1	0	1
23	0	1	1
30	0	1	1
37	0	1	1
41	0	1	1
44	1	0	1
46	1	0	1
49	0	1	1
52	0	1	1
77	0	1	1
TOTAL	14	16	30

Fuente . Pacientes de la consulta externa , 2 de octubre de 1990 al 30 de agosto de 1991 .

Cuadro No. 4 Respuesta al tratamiento con cimetidina
Grupo No. 1

No.	Muy bueno	Bueno	Regular	Malo	No estudió
1			R		
2			R		
3	MB				
4	MB				
5			R		
6					A
7				M	
8			R		
9		B			
10			R		
11		B			
12			R		
13			R		
14			R		
15			R		
16				M	
17		B			
18				M	
19				M	
20			R		
21				M	
22		B			
23			R		
24				M	
25				M	
26			R		
27				M	
28				M	
29			R		
30	MB				

Cédula de recolección de datos

Grupo No. 2 30 pacientes tratados con antazolina

Cuadro No. 5

No.	Sexo	Edad años	Evolución años	Respuesta al tratamiento	Resultado de laboratorio
1	M	9	2	Regular	Negativo
2	F	32	2	Regular	Negativo
3	M	7	1	Malo	Negativo
4	M	3	1	Malo	Negativo
5	F	3	2	Regular	Negativo
6	F	36	1	Regular	Negativo
7	F	5	2	Muy bueno	Negativo
8	M	5	1	Malo	Negativo
9	F	5	2	No regreso a consulta	
10	F	12	3	Muy bueno	Negativo
11	M	7	3	Regular	Negativo
12	F	14	4	Regular	Negativo
13	M	29	1	Malo	Negativo
14	M	13	2	Malo	Negativo
15	M	7	1	Muy bueno	Negativo
16	F	40	1 mes	Muy bueno	Negativo
17	M	30	5	Regular	Negativo
18	M	9	1	Regular	Negativo
19	F	12	4	Regular	Negativo
20	F	8	5	Malo	Negativo
21	M	7	2	Bueno	Positivo
22	M	21	3	Malo	Negativo
23	M	7	2	Regular	Negativo
24	M	5	3	Bueno	Negativo
25	F	8	2 meses	Malo	Negativo
26	M	34	2 días	Bueno	Negativo
27	F	18	1 mes	No regreso a consulta	
28	F	27	5	Malo	Negativo
29	F	21	3 meses	Bueno	Negativo
30	F	9	2 meses	No regreso a consulta	

Cuadro No. 6

Relación , edad y sexo

30 pacientes

Grupo No. 2

Número	Edad	Sexo
1	3	M
2	3	F
3	5	F
4	5	M
5	5	F
6	5	M
7	7	M
8	7	M
9	7	M
10	7	M
11	3	F
12	3	F
13	9	M
14	9	M
15	9	F
16	12	F
17	12	F
18	13	M
19	13	M
20	13	F
21	14	F
22	18	F
23	21	M
24	21	F
25	27	F
26	29	M
27	30	M
28	32	M
29	34	M
30	40	M

Cuadro No. 7

Grupo No. 2

Edad años	M	Sexo	F	Total
3	1		1	2
5	2		2	4
7	4		0	4
8	0		2	2
9	2		1	3
12	0		2	2
13	2		1	3
14	0		1	1
18	0		1	1
21	1		1	2
27	0		1	1
29	1		0	1
30	1		0	1
32	0		1	1
34	1		0	1
40	0		1	1
TOTAL	15		15	30

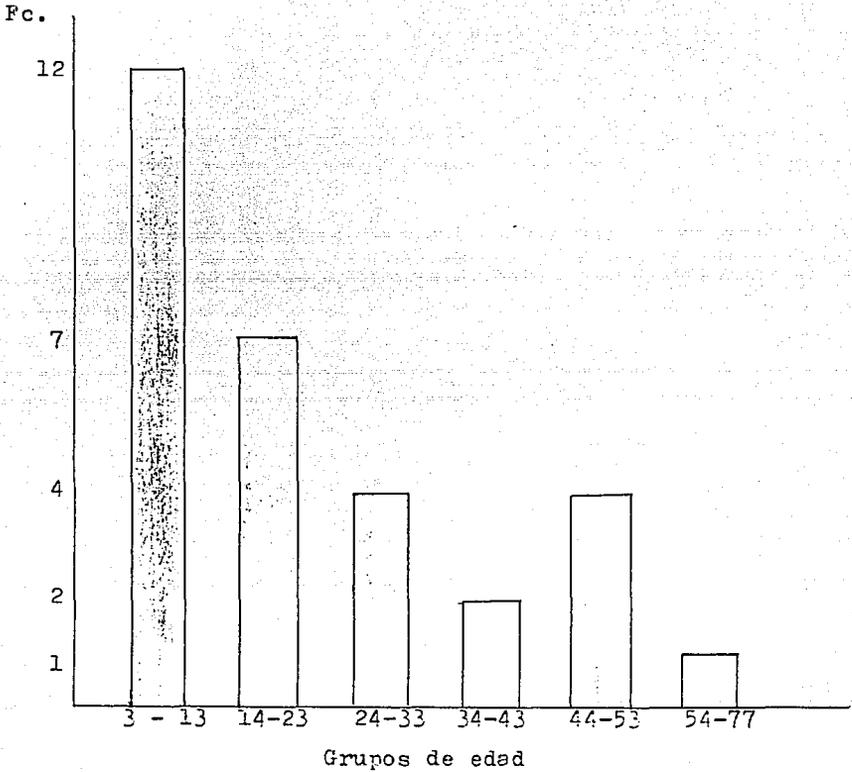
Cuadro No. 3 Respuesta al tratamiento con antazolina . Grupo No. 2

No.	Muy bueno	Bueno	Regular	Malo	No acudió
1			R		
2			R		
3				M	
4			R		
5			R		
6			R		
7	MB				
8				M	
9					A
10	MB				
11			R		
12			R		
13				M	
14				M	
15	MB				
16	MB				
17			R		
18			R		
19			R		
20				M	
21		B			
22				M	
23			R		
24		B			
25				M	
26		B			
27					A
28				M	
29		B			
30					A

ANALISIS ESTADISTICO

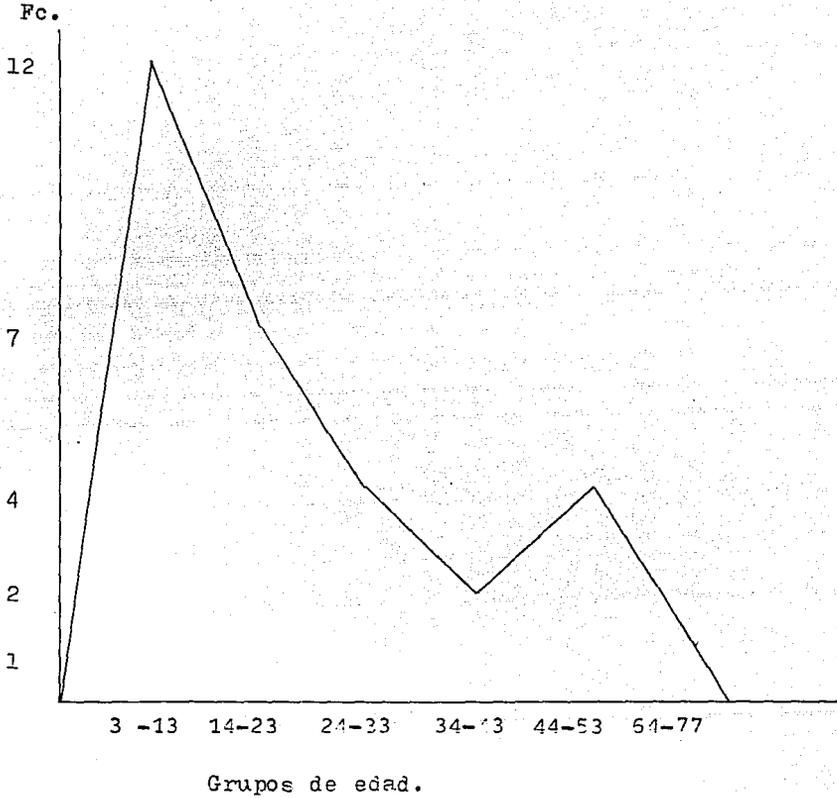
Gráfica 1

Histograma frecuencias de Edad



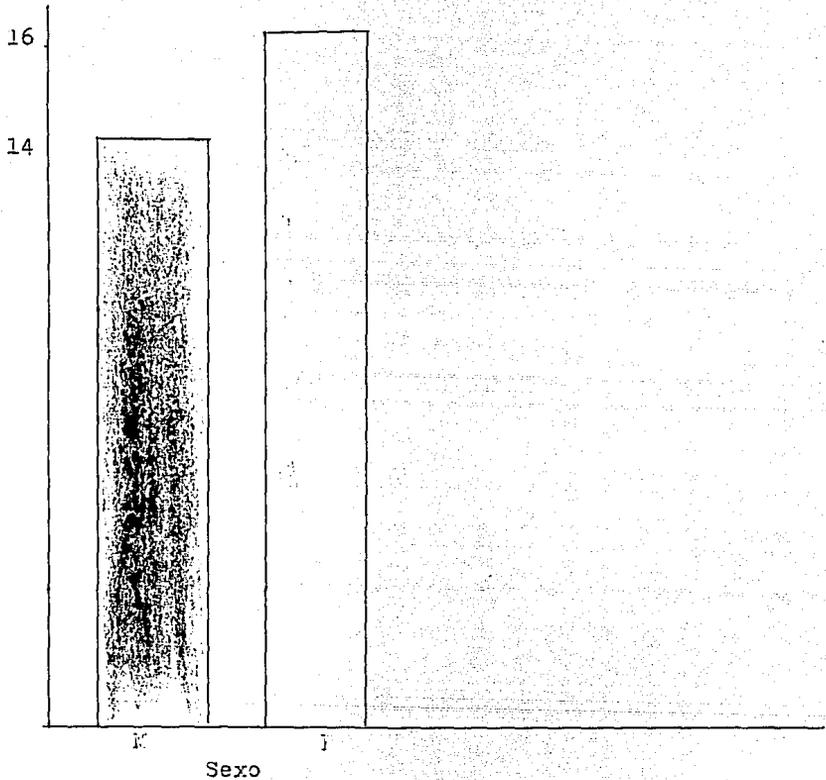
El primer grupo fué el más frecuente con 12 pacientes en el intervalo de tres a trece años.

Gráfica No. 2
Polígono de frecuencias
Frecuencia de edad Grupo 1.



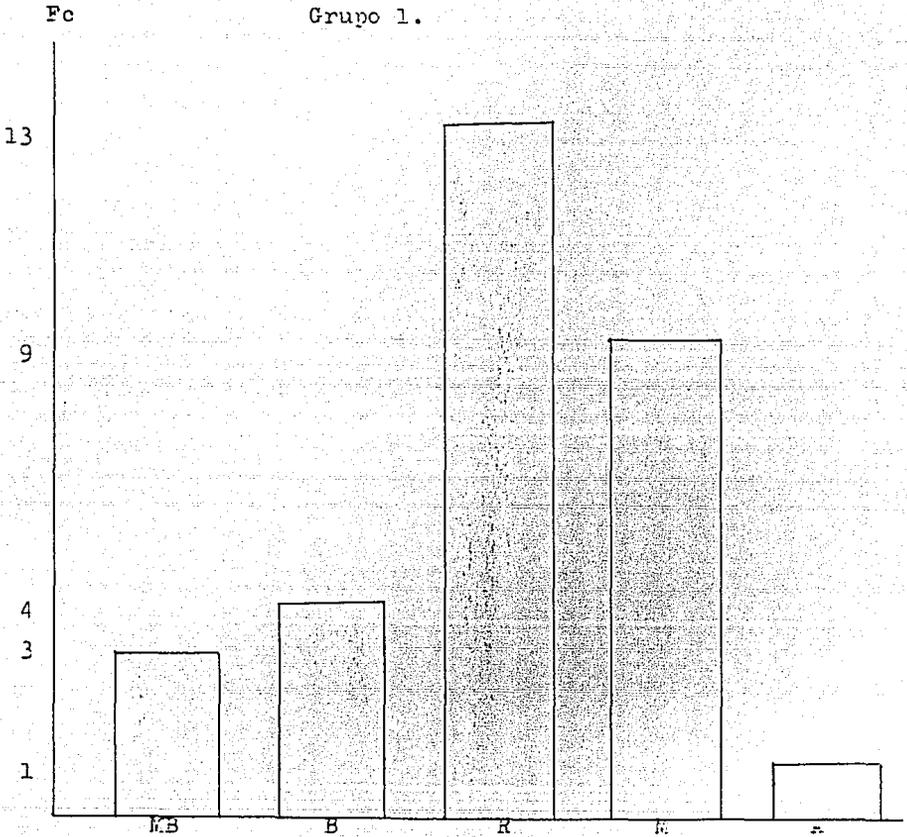
Media 21.8
Mediana 17.5

Gráfica No. 3.
Frecuencia en cuanto a sexo
Grupo No. 1.



Más frecuente en el sexo femenino
con poco significado estadístico.

Gráfica 4
Histograma
Resultados del tratamiento con cimetidina
Grupo 1.

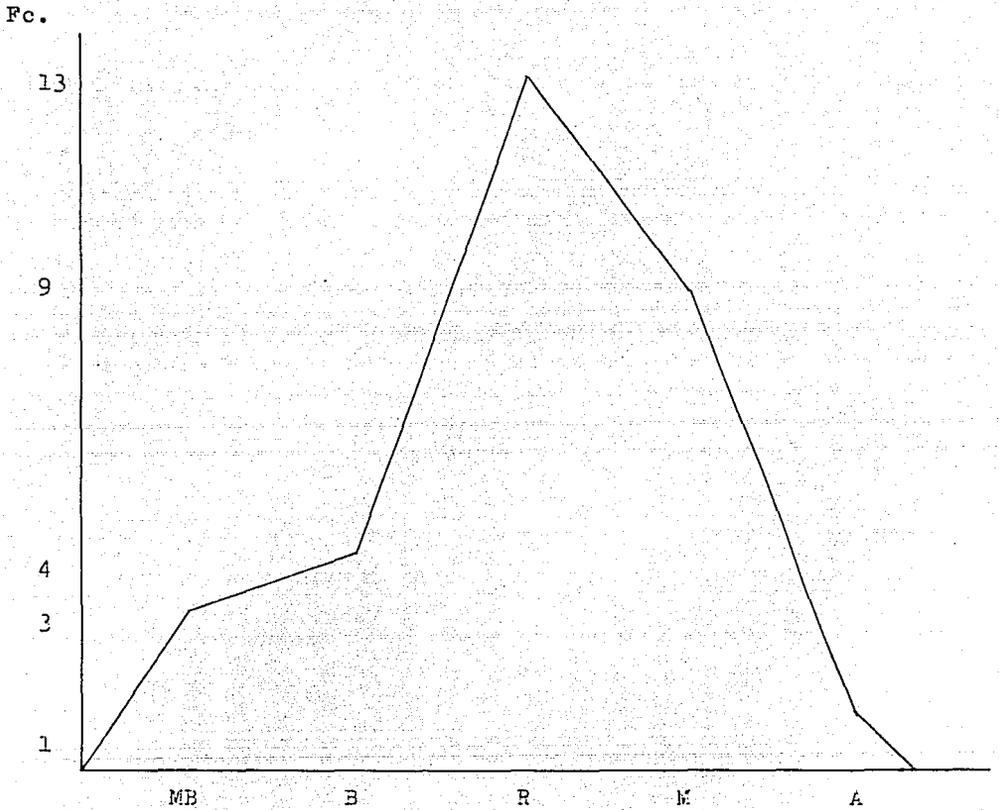


EVALUACION DEL TRATAMIENTO.

La mayor frecuencia corresponde a trece pacientes con respuesta regular al tratamiento con cimetidina.

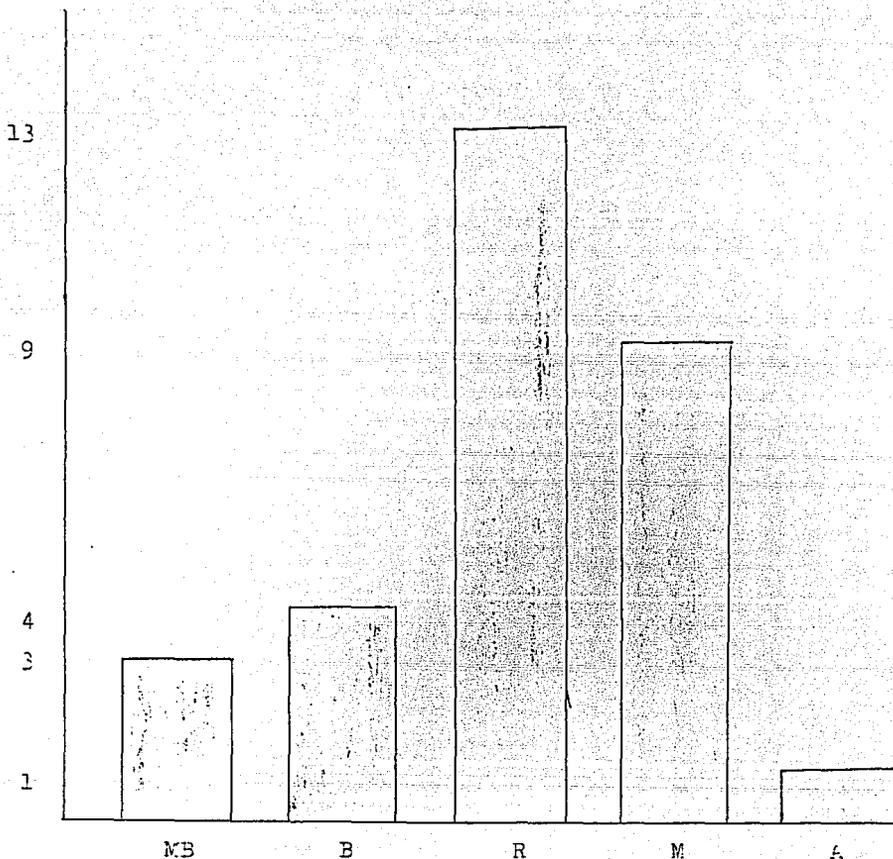
Gráfica No 5.

Polígono de frecuencias del grupo No. 1.



Evaluación del tratamiento.

Gráfica No. 5
Polígono de frecuencias del grupo No. 1.



Evaluación del tratamiento.

MB= Muy bueno.

B= Bueno

R= Regular

M= Malo

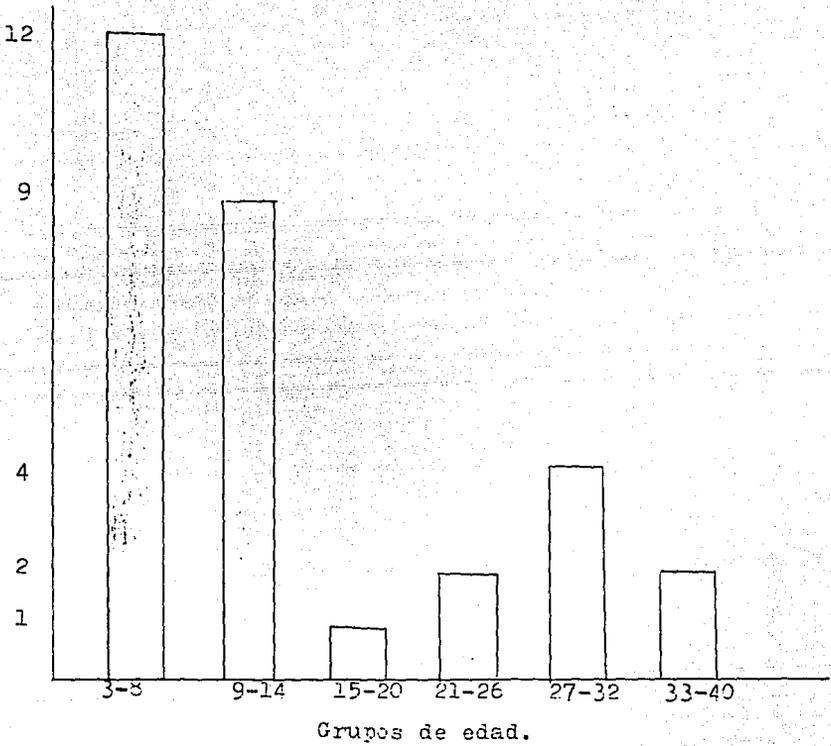
A= AUSENTE.

Desviación estandar 4.8

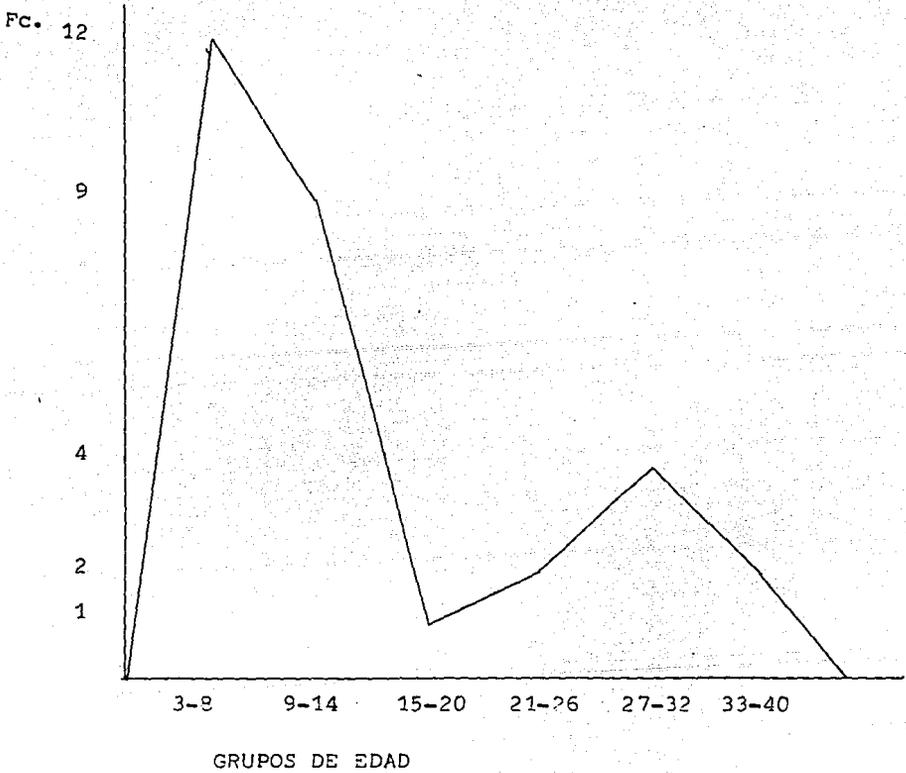
Gráfica No. 6

Frecuencia de edad del grupo 2.

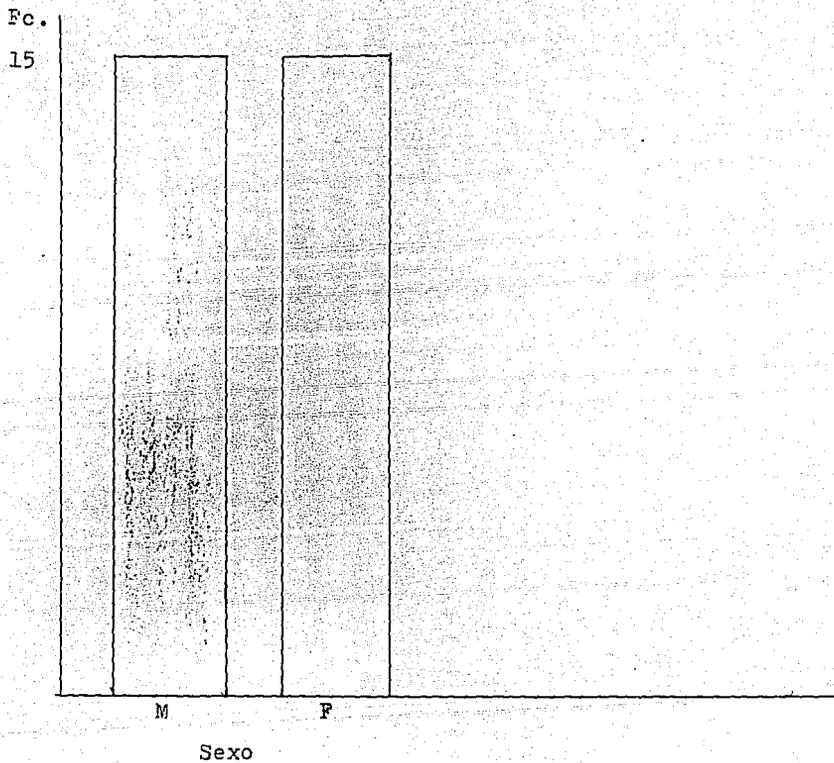
Fc.



Gráfica 7. Polígono de frecuencias del Grupo 2.

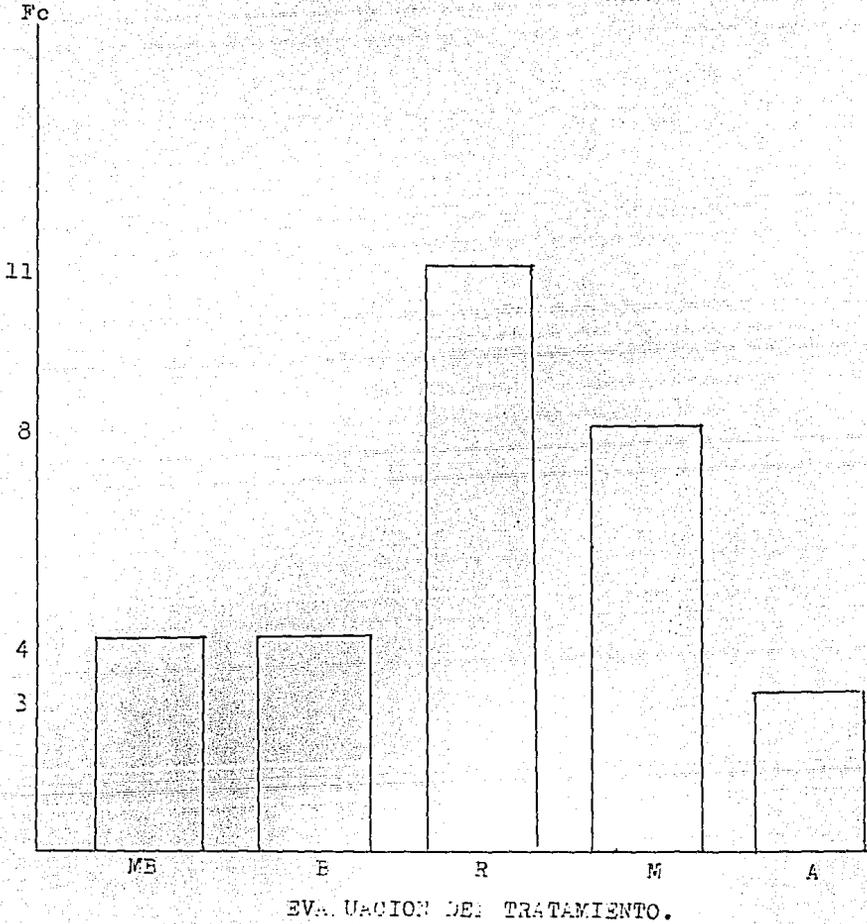


Gráfica 8. Frecuencia en cuanto a sexo
(Grupo 2)

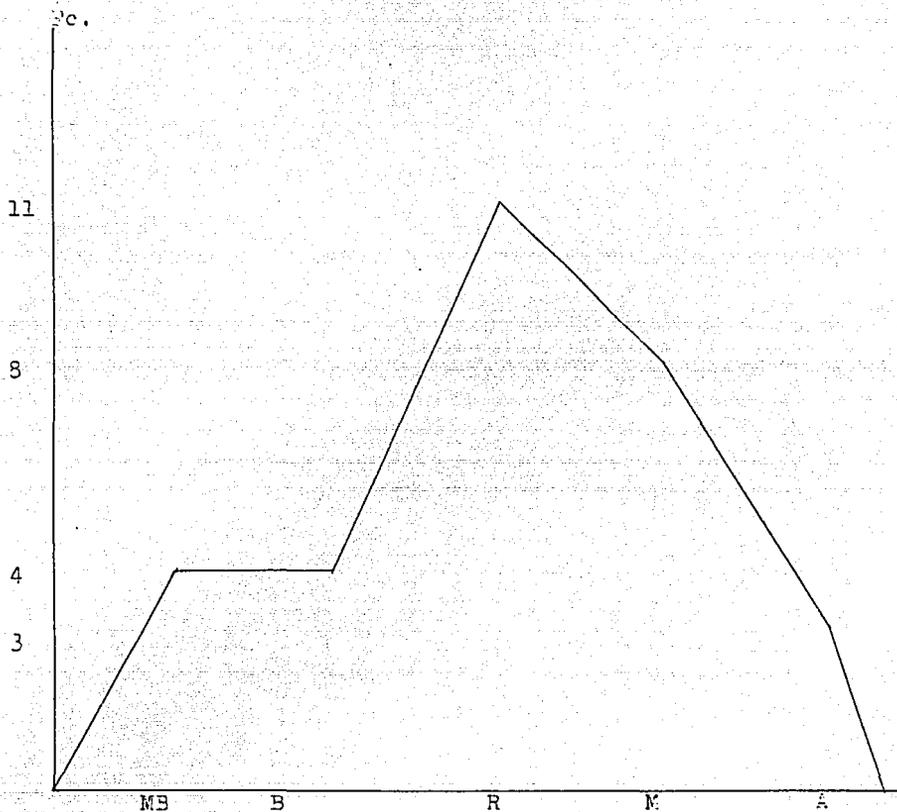


Resultado: Frecuencia 1:1

Gráfica No. 9
Histograma de los resultados del Grupo 2
Tratamiento con antazolina.



Gráfica 10
Polígono de frecuencias
Grupo No. 2.



EVALUACION DEL TRATAMIENTO.

Desviación estandar 3.2

IX. DISCUSION.

Los sesenta pacientes en estudio con diagnóstico de conjuntivitis alérgica fueron divididos en dos grupos de treinta pacientes cada uno. El primer grupo fué tratado con cimetidina incidencia entre tres y trece años de edad (12 pacientes) un promedio de 17.5 años de edad y una media de 21.8 - años; fué más frecuente en el sexo femenino en relación 2:1. Los resultados con este tipo de tratamiento fueron aceptables en la mayoría de pacientes de este grupo (3 buenos; 4 buenos y 13 regulares). La desviación estandar fué de 4.3.

El segundo grupo, tratado con antazolina, registro una mayor incidencia entre los tres y ocho años de edad (12 pacientes), el promedio de edad fué de 10.5, la media fué de 14.2 años de edad y la frecuencia en relación al sexo de el grupo resultó ser 1:1. La respuesta al tratamiento con antazolina fué también aceptable: 4 muy buena; 4 buen y 11 regular. La desviación estandar del grupo fué de 3.2. .

El estudio comparativo de la respuesta al tratamiento con cimetidina contra antazolina fué discreta con un porcentaje de 3.3 % .

Tomando en cuenta lo pequeño de la población en estudio, se utilizo una prueba paramétrica (prueba de t) cuyo resultado

estadístico de probabilidad, demuestra que el uso de anti--
histamínicos tópicos utilizados es recomendable por lo que
se acepta la hipótesis formulada (alternativa).

X. CONCLUSIONES.

1. Los pacientes en estudio no presentaron reacciones secundarias.
2. Ambos medicamentos no presentan gran mejoría del cuadro clínico, como se esperaba. Probablemente sea debido a que los receptores H1 y H2 en la conjuntiva humana no son abundantes.
3. Hasta la fecha no existe fármaco alguno que mejore en un 100% el cuadro clínico de conjuntivitis alérgica.
4. Sin embargo estos medicamentos constituyen una opción en el tratamiento de la enfermedad en estudio.
5. Las mejores respuestas terapéuticas con ambos medicamentos se encontraron en la conjuntivitis alérgica aguda.

De todos los casos enviados al laboratorio cuatro fueron reportados positivos a clamidia por técnica de anticuerpos monoclonales con buena respuesta terapéutica a tetraciclinas por vía oral y sulfas tópicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Abelson M.B. and col. " Effects of Vasocon-A in allergan challenge model of acute allergic conjunctivitis " Arch Ophthalmol Vol. 108 pp520 - 524, 1990 .
2. Calonge M.C. and col. " Pharmacologic modulation of vascular permeability in ocular allergy in the rat " . Investigative Ophthalmology Vol. 31 No. 1 pp 176 - 180,1990 .
3. Abelson M.B. and col. " H2 receptor in the human ocular surface " Arch Ophthalmol vol 99 pp 302 - 304, 1981
4. Abelson M.B. and col. " Effects of topically applied Ocular descongestant and antihistamine " American Journal of Ophthalmology Vol. 90 pp 254 - 257 ,1980 .
5. Weston J.H. and col " H1 receptors in the human ocular surface " Invest. Ophthalmology Visual Sci . Vol. 20 No.32 pp 257 -263 ,1981 .
6. Abelson M.E. and cols. " Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease " .Arch Ophthalmol . Vol. 101 pp 555 -556 . 1983
7. Smolensky M.H. and col. "The cronobiology and chronophar-

macology of allergy " Annals of allergy . Vol. 47,pp
234-250 . 1981 .

Marianne P.D. and col. " Comparison of the therapeutic
efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlo-
pheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis "
The American Journal of Medicine . Vol. 78 pp 9-14
1985 .

9. Abelson M.B. and col. " Conjuntival allergan challen-
ge a clinical approach to studying allergic conjunctivi-
tis . Arch Ophthalmol . Vol 108 pp 357 - 363 . 1984

10. Sears M.L. y col. Pharmacology of the eye . Ed.
Board New York . pp 329 -331 . 1984

11.-Gordon B.L. and col. Lo Esencial de la Inmunología
Ed. El manual moderno . 1975 pp110-123 . México .