

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28**

**“CORRELACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOGLOBULINA IgE
SÉRICA Y IgE LAGRIMAL EN PACIENTES CON
SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE LA UMF 28”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

P R E S E N T A

DR. CESAR AUGUSTO SOLIS GARFIAS

DIRECTOR DE TESIS

DR. RICARDO L. GUIDO BAYARDO

ASESORES DE TESIS

Dra. Ma. Carmen Jiménez Martínez

Dr. Apolinar Membrillo Luna

MÉXICO, D.F. 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AUTORIDADES DEL IMSS

DR. JUVENAL OCAMPO HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 IMSS.

DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
SALUD UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 IMSS.

DR. JAFET FELIPE MÉNDEZ LÓPEZ
PROFESOR TITULAR LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR
Y MÉDICO FAMILIAR ADSCRITO A LA UNIDAD DE MEDICINA
FAMILIAR No. 28

**“CORRELACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOGLOBULINA IgE SÉRICA E IgE
LAGRIMAL EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA
DE LA UMF 28 DEL IMSS**

DIRECTOR DE TESIS

DR. RICARDO L. GUIDO BAYARDO

Especialista en Inmunología y Alergología Pediátrica.

ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA DEL CARMEN JIMÉNEZ MARTÍNEZ

Doctorado en Ciencias (Especialista en Inmunología)

ASESOR DE TESIS

DRA. APOLINAR MEMBRILLO LUNA

Especialista en Medicina Familiar

TESISTA

DR. CESAR AUGUSTO SOLÍS GARFIAS

RESIDENTE DE TERCER AÑO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

El cual sin su amor, apoyo y bendición no se habría realizado este proyecto, el cual hace que cualquier cosa sea posible, a mi compañero y amigo entrañable que nunca me deja, el cual siempre me cobija y me protege, al cual le debo todo, lo que soy ahora y siempre. **GRACIAS DIOS MÍO.** Sabes muy bien lo que significas para mí.

A MI ESPOSA (MARLEN RUIZ)

La cual sin su apoyo no habría concluido una etapa más en vida, a la cual le debo mi felicidad, mi alegría, mi dicha y sobre todo el amor en esta vida. Siempre he tenido incondicionalmente su tiempo, comprensión y sabiduría. Gracias amor por haber llegado a mi vida, y estar a mi lado, la cual no tendría sentido sin ti. **SIEMPRE JUNTOS AMOR MÍO.** Este logro lo comparto contigo, sabes que te amo mucho sobre todas las cosas y gracias por entenderme y comprenderme tanto. Que DIOS siempre te mantenga a mi lado, y me permita vivir muchos años para cuidarte, amarte y respetarte como lo he hecho hasta ahorita. El tiempo no me alcanzaría para darte todo lo que tú te mereces mi nena hermosa **TE AMO.**

A MI FAMILIA (CESAR, AMANDA, BRENDA, CESARÍN, MONTSE, Y VITE)

A los cuales les debo el honor de haberme formado e impulsado a ser un profesionalista y haberme apoyado en esos momentos que no estaba con ellos. A mi **MADRE AMANDA** la cual me dio la vida y gozo de venir a este mundo, la cual es participe de este triunfo más en mi vida. Y a mi **PADRE CÉSAR** el cual ya no se encuentra conmigo físicamente pero lo llevo en cada momento en mi pensamiento, el cual también se sentiría orgulloso de este logro alcanzado. **MIS SOBRINOS** los cuales me ven como un padre y líder a seguir. **MI HERMANA** la cual me apoyado en los momentos difíciles y sabe que la quiero mucho. **MI CUÑADO** el cual ha representado una amistad verdadera.

A MIS PROFESORES (DR. GUIDO, DRA. MA. DEL CARMEN Y DR. APOLINAR)

A los cuales les debo mi formación como especialista y entrega a mi carrera, y me apoyaron en cada momento de mi adiestramiento. **DR. GUIDO** el cual le puedo llamar como un amigo y colega en mi profesión, sin pensarlo me tomo como pupilo para alcanzar este logro en mi vida. Gracias por confiar en mí para poder ayudar en esta realización del proyecto y formar parte de él. **DRA. MA. DEL CARMEN** que sin dudarle y sin poner en tela de juicio me brindo todo el apoyo necesario y tiempo extra para concluir con este proyecto alcanzado, además impulsándome para no claudicar en este proyecto. **DR. APOLINAR** al cual como médico familiar que soy lo considero mi profesor, mi colega, mi amigo, el cual estuvo cerca de mí en estos dos años aconsejándome, ayudándome, soportándome y sobre todo enseñándome sus conocimientos. A él le debo lo que soy ahora sentirme orgulloso de ser **MÉDICO FAMILIAR** y además sacando este proyecto adelante. **A todos ustedes mil gracias** las palabras son pocas para expresar lo mucho que significan para mí.

A TODOS LOS QUE PARTICIPARON EN LA COLABORACIÓN DE ESTE PROYECTO

Gracias y mil gracias por todo su tiempo, esfuerzo, colaboración y dedicación para concluir una etapa más en mi vida como profesionista y persona. Gracias **Atzin Robles Contreras** (Maestra en Ciencias), por el apoyo técnico recibido en la toma de muestra.

Al personal de laboratorio de la UMF 28 Gabriel Mancera por su disposición y colaboración en la toma de las muestras y su tiempo invertido en este proyecto sería interminable nombrar a todos ustedes. Así mismo doy gracias al personal de ARIMAC por proporcionarme y facilitar la información necesaria de los pacientes.

A TODOS USTEDES NUEVAMENTE MIL GRACIAS

“CORRELACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOGLOBULINA IgE SÉRICA E IgE LAGRIMAL EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE LA UMF 28”

Cesar A. Solís Garfias, Ricardo L. Guido Bayardo, Maricarmen Jiménez Martínez

RESUMEN

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad inflamatoria que afecta al tejido conjuntival tarsal o bulbar, la cual se manifiestan clínicamente por enrojecimiento de la conjuntiva, prurito, epifora, edema, hipertrofia papilar y fotofobia. Los niveles de IgE total sólo presentan una correlación con la alergia de forma genérica, es decir, pacientes con IgE elevada presentan una sensibilización frecuente a neumoalérgenos. Se considera que la medida de IgE total de la lágrima pueda ser el indicador más sensible para el diagnóstico de conjuntivitis alérgica.

Objetivo: Establecer la correlación entre la determinación de IgE total sérica, la determinación de IgE lagrimal y las manifestaciones clínicas.

Material y Métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal, comparativo, para el que se utilizará como universo a pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica de la consulta externa de una unidad de Medicina Familiar; para correlacionar la IgE sérica y la IgE lagrimal con las manifestaciones clínicas se utilizará el método fluoroenzimoinmunoensayo con equipo ImmunoCap. El tamaño muestral será ajustado a pérdidas, la técnica muestral será no probabilística. La presente investigación será llevada a cabo del mes de marzo a agosto del 2010, en el área de la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar Número 28 “Gabriel Mancera” del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México DF.

Resultados

En este estudio se incluyeron 58 pacientes, de los cuales fueron eliminados 6 (10.3%) por muestra lagrimal insuficiente. Los 52 pacientes restantes tuvieron las siguientes características: 37 sexo femenino, que correspondió al 63.8% del total de los pacientes, 15 pacientes del sexo masculino, que correspondió al 25.9% del total. La edad promedio fue de 38 años con un rango de 18-45 años. Se encontró que los pacientes con conjuntivitis alérgica que participaron en este estudio tuvieron un promedio de IgE sérica total de 186.4 UI (rango de 2.19-1068 UI). Se observó que los pacientes con conjuntivitis alérgica tuvieron un promedio en la concentración de proteína de 0.494 µg/µl (rango de 0-2.3 µg/µl).

Conclusiones Aunque no se encontraron asociaciones significativas entre concentración de IgE lagrimal, IgE total y antecedentes de la encuesta; las diferencias en la concentración proteica lagrimal son ocasionadas por el microambiente local, por lo que este estudio sienta las bases para estudiar qué moléculas se encuentran presentes en lágrima que pudieran estar dando estas diferencias y encontrar su papel como posibles marcadores biológicos de severidad.

Palabras Clave: Conjuntivitis Alérgica, IgE sérica e IgE lagrimal, fluoroenzimoinmunoensayo.

Trabajo dirigido por Dr. Ricardo L. Guido Bayardo adscrito al HGR No1del Instituto Mexicano del Seguro Social. y la Dra. Ma. Carmen Jiménez Martínez en el Dpto. de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM y en el Depto. de Inmunología, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”. **Financiado en parte por CONACyT 71291 e ICyTPIFUT P08124.**

ÍNDICE

“CORRELACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOGLOBULINA IgE SÉRICA e IgE LAGRIMAL EN PACIENTES CON SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE LA UMF 28”

INTRODUCCIÓN-----	1
IDENTIFICACIÓN -----	2
1.1 UNIDADES PARTICIPANTES -----	2
1.2 PARTICIPANTES EN EL PROYECTO -----	2
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO -----	3
CAPÍTULO II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	21
CAPÍTULO III.- JUSTIFICACIÓN -----	22
CAPÍTULO IV.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN -----	23
CAPÍTULO V.- HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN -----	23
CAPÍTULO VI.-METODOLOGÍA -----	24
CAPÍTULO VII.- RECURSOS -----	32
CAPÍTULO VIII.- CRONOGRAMA -----	33
CAPÍTULO IX.- RESULTADOS -----	34
CAPÍTULO X.- DISCUSIÓN -----	40
CAPITULO XI.- CONCLUSIÓN -----	41
CAPITULO XII.- ANEXOS -----	42
CAPITULO XIII.- BIBLIOGRAFÍA -----	48

INTRODUCCIÓN

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad inflamatoria que afecta al tejido conjuntival bulbar y tarsal, su etiología puede ser diversa:¹

- Infecciosas: De tipo biológico (infecciones virales y parasitarias).
- No infecciosas: Principalmente por alérgenos, como las sustancias químicas y las de causas físicas.

La conjuntiva es una membrana mucosa delgada que recubre los párpados y se refleja sobre el globo ocular formando el saco conjuntival, se distinguen tres partes: la primera es la conjuntiva palpebral que cubre la parte interna de los párpados en donde se encuentran unas pequeñas elevaciones llamadas papilas. La segunda llamada conjuntiva ocular o bulbar que cubre la porción anterior del globo ocular y se encuentra adherida a la esclerótica.²

La tercera parte es el fondo del saco conjuntival que es la porción intermedia y forma un pliegue muy flojo que asegura la movilidad del ojo, es muy rica en vasos lo que explica su tendencia a la tumefacción, es en esta porción donde se abren los conductos lagrimales.²

La conjuntiva está formada por dos capas: una basal y otra superficial, ésta a su vez está formada por tres capas de células: la primera profunda por células cilíndricas, la segunda es la media formada por células poligonales, la tercera o superficial constituida por células escamosas, éstas cuentan con microvellosidades en su superficie libre, entre el epitelio conjuntival están dispersas células secretoras de moco que preservan la humedad, la tensión superficial y la estabilidad de la capa lagrimal.³

La conjuntiva es comparable con otros epitelios altamente expuestos como el respiratorio o el gastrointestinal y tienen una población inmunológicamente competente dentro de sus diferentes capas y regiones anatómicas, existen linfocitos T CD4, CD8, linfocitos B, células plasmáticas, células de Langerhans, células cebadas, eosinófilos, basófilos.^{1,3}

Es el tejido inmunológico más activo del ojo encontrándose además parte del tejido linfoide asociado (MALT). Las células plasmáticas producen IgE e IgA, las células de Langerhans tienen receptores Fc de la IgG y C3 y expresan moléculas de clase II de HLA, presentan antígenos localmente y activan a los linfocitos T y como está muy vascularizado contienen abundantes células cebadas, además de encontrarse receptores H1 y H2 para histamina.^{1,3}

IDENTIFICACIÓN

La conjuntivitis alérgica es uno de los padecimientos más frecuentes vistos por el médico familiar, aunque en México son escasos los estudios epidemiológicos, es importante que el personal de salud realice el diagnóstico de la conjuntivitis alérgica en forma adecuada y correcta. Por lo cual el reto actual es darle la importancia al estudio de esta patología y poder diagnosticar de manera oportuna y rápida por medio del cuadro clínico de la conjuntivitis alérgica y realizar la confirmación mediante el uso del marcador para IgE lagrimal y así poder evitar sus complicaciones

1.1 UNIDADES PARTICIPANTES EN ESTE PROYECTO

Por orden jerárquico las unidades participantes son:

- EL HOSPITAL GENERAL REGIONAL No1. "CARLOS MCGREGOR SÁNCHEZ NAVARRO HGR 1.
- LA UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR 28.
- EL SERVICIO DE MEDICINA FAMILIAR

1.2 PARTICIPANTES

Dr. Ricardo L. Guido Bayardo
Director de tesis

Dra. María del Carmen Martínez
Dr. Apolinar Membrillo Luna
Asesores de Tesis

Dr. Cesar Augusto Solís Garfias
Tesista

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

El primero en establecer la conjuntivitis alérgica como una entidad clínica fue Bostock en Liverpool en 1819, describiendo una conjuntivitis aguda asociada a una condición irritativa de la membrana mucosa de la vía respiratoria superior ocurriendo con una incidencia estacional considerada como “el catarro de verano”².

La conjuntivitis primaveral o vernal, fue inicialmente descrita por Arlt en 1846, en 1871 quien le da el nombre de flictena pálida. La enfermedad fue caracterizada como una entidad clínica en 1876 por parte de Saemisch, el cual la denominó “Catarro primaveral”, dada la periodicidad de la misma⁴

Otros nombres que se le han dado a esta condición así como algunos hechos relevantes son los siguientes: ⁴

- Hipertrofia Circuncorneal: Burnett, 1881.
- Conjuntivitis Vegetativa Recurrente: Terson, 1902.
- Se determina la importancia de la eosinofilia en esta patología por Herbert, 1903.
- Conjuntivitis Verrucosa: Goldzieher, 1906.
- Se describe el cuadro clínico y la patología de la enfermedad por Axenfel en 1907.
- Asociada a la Fiebre del Heno: Mac Culloch, 1928.
- Aclaración de la participación inmunológica en esta patología ocular: Lagrange, Francia 1932, Woods, EUA 1933, Kruckmann, Alemania 1934.

En un estudio realizado por Marrache et al. en 5.000 niños alérgicos, el 32 % de éstos presentaba afectación ocular como única manifestación de su alergia. Por otra parte, en algunos casos el componente alérgico ocular es el más limitante. La alergia ocular es, por tanto, motivo frecuente de consulta a alergólogos, oftalmólogos, pediatras y médicos de atención primaria. Un mayor conocimiento de estas patologías, así como de los mecanismos inmunológicos y de la predisposición genética subyacente, podrían conducir a la aplicación de nuevas terapias y por tanto a un mejor control de estas enfermedades.⁵

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

Cada una de las distintas manifestaciones de la alergia ocular presenta una prevalencia diferente, pudiendo existir algunas diferencias entre las distintas prevalencias publicadas, dependiendo de diversos factores, como la zona en donde se estudian.⁶

En un estudio prospectivo realizado por Belfort et al. En 134 pacientes con conjuntivitis alérgica en Sao Paulo visitados por especialistas en alergia ocular a nivel hospitalario, el 46% de los pacientes padecía queratoconjuntivitis primaveral, el 40 % queratoconjuntivitis atópica y el 8% conjuntivitis alérgica perenne.⁷

Estudios epidemiológicos tales como el International Study for Asthma and Allergies in Childhood demuestran que existen grandes diferencias en la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños y han sugerido que los factores étnicos son factores determinantes en la rinitis y la conjuntivitis alérgica, independientemente del ambiente externo del niño.⁸

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC) reporta un rango de 1.4 a 39.7% en adolescentes de 13 a 14 años, en tanto que en investigaciones realizadas en el Reino Unido esta cifra es de 10 a 15% en la población general. En 78% de los pacientes está elevada la IgE específica y en 96% también se corrobora este aumento en las lágrimas. Durante este estudio se logra validar el Cuestionario ISAAC el cual se aplica a los pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica.⁸

La importancia de la conjuntivitis alérgica reside más en su frecuencia que en su gravedad, así, la conjuntivitis alérgica en sus distintas formas de presentación estacional o perenne es la forma de manifestación más frecuente de alergia ocular, correspondiendo a aproximadamente el 66 % de todas las enfermedades alérgicas oculares observadas en largas series de pacientes visitados.⁹

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

Dependiendo del alérgeno implicado, aproximadamente el 90 % de los pacientes que presentan síntomas clásicos inducidos por polen presenta conjuntivitis alérgica en diverso grado de afectación, mientras que aproximadamente el 50 % de los pacientes con rinitis alérgica perenne tiene síntomas alérgicos a nivel ocular.¹⁰

La queratoconjuntivitis primaveral es una patología inflamatoria que cursa con afectación bilateral y grave pudiendo producirse alteraciones visuales. Es la forma más rara, constituyendo entre el 0,5 y el 1 % de las enfermedades oculares en la mayoría de países. Los niños afectados suelen presentar antecedentes personales o familiares de atopia.¹⁰

Podemos encontrar esta patología en todo el mundo, aunque es más frecuente en regiones áridas con clima cálido tales como el área mediterránea, el centro y sur de América y el centro de África. La incidencia de esta patología varía de país a país, y también pueden existir variaciones considerables en una misma región de un año a otro. Es más frecuente en el sexo masculino y generalmente afecta a niños en edad prepúber.¹¹

La mayoría de estudios de investigación genética se han centrado en otras patologías alérgicas como el asma, la dermatitis atópica y la rinitis, siendo muy escasos los estudios realizados en la patología alérgica ocular. Las enfermedades alérgicas oculares comparten diversas características clínicas y patogénicas con el resto de manifestaciones de la enfermedad alérgica, por lo que la mayoría de conocimientos que disponemos sobre la predisposición genética a la alergia ocular se extrapola de los encontrados en otras enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis o la dermatitis atópica.¹²

Existe una fuerte predisposición genética en la conjuntivitis alérgica. En el estudio realizado por Bonini et al. En 195 pacientes afectos de queratoconjuntivitis vernal, el 45 % de los mismos presenta antecedentes familiares de atopia.¹²

Uno de los pocos estudios genéticos publicados en alergia ocular es el realizado por Nishinura et al. sobre la implicación de diversos cromosomas en la conjuntivitis alérgica. Estos autores encuentran evidencia de vínculo genético de la conjuntivitis alérgica con los cromosomas 5, 16 y 17. Por otro lado, detectan una asociación débil con el cromosoma 6 cuando los estudios se restringen a alérgenos específicos, y no detectan evidencias de asociación de la conjuntivitis con los cromosomas 11 y 12. En este trabajo se sugiere la existencia de genes responsables de enfermedad alérgica órgano-específica.¹³

Abelson y cols. Confirman que la *histamina en lágrima* está aumentada a 35 hg (normalidad:10 hg)¹⁴.

El estudio “Investigación inmunológica en enfermedades alérgicas” se observó que la IgE sérica se elevada en hasta el 75% de los casos¹⁵.

El estudio denominado “Significancia de la inmunoglobulina E y sus niveles en lágrima y sangre” estudio realizado por Samra et al, la *IgE en lágrima* también se halla elevada en estos pacientes, produciéndose hasta tres veces más en la fase activa de la enfermedad¹⁶.En el año de 1996 se encuentran niveles plasmáticos de 1031 hg/ml y lagrimales de 130 hg/ml, frente a los valores normales de 201 hg/ml y 61 hg/ml respectivamente¹⁷.

Balow en el 2000 determina que la *IgE específica* a pólenes en suero y en lágrima, se han encontrado resultados positivos en lágrima para gramíneas, árboles y ambrosía en el 54% de los casos, no encontrándose IgE específica en suero; y en un porcentaje aún mayor, siendo negativas las pruebas cutáneas. Esto hace suponer que se sintetizan anticuerpos específicos localmente, lo que puede hacer mucho más complejo hallar el alérgeno desencadenante.¹⁸

En Barcelona se estudió la lágrima de los pacientes afectos de Conjuntivitis Alérgica, se observó un aumento en los valores de IgE, proporcionalmente mayor que los niveles serológicos. Este hecho nos sugiere una producción local en la conjuntiva.

También se encuentran valores elevados de mediadores de la inflamación como la histamina y anticuerpos específicos contra el polen e IgG contra los plasmocitos.¹⁸

Durante el 2003 en Inglaterra, se realiza la comparación de la medición de IgE en fluido lagrimal, a través del método de recolección de esponjas o capilares, observando que para fines clínicos la recolección de las lágrimas, ya sea con esponja o capilar proporciona los resultados de una precisión suficiente para permitir una evaluación válida de la enfermedad alérgica ocular.¹⁹

Finalmente en Finlandia durante el 2005 se intenta correlacionar la IgE total y específica en el fluido lagrimal mediante fluoroenzimoinmunoensayo obteniendo la relación entre los niveles séricos de IgE en lágrima y en el suero, lo cual sugiere la producción local de los anticuerpos IgE específicos. Siendo los valores de IgE variables.²⁰

ANTECEDENTES NACIONALES

En México, son limitados los estudios que hablen sobre la determinación de IgE lagrimal, así como su relación con la IgE sérica. Sin embargo la incidencia, de los pacientes con conjuntivitis alérgica es del 80%, estimando que también pueden asociarse a rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica; en un porcentaje menor es concomitante con alergia a fármacos y a alimentos o urticaria. En la infancia se manifiesta ocasionalmente como una enfermedad única o relacionada con otros padecimientos alérgicos.²¹

En el 2005 Martín A. y cols. En su estudio “Hacia un mejor diagnóstico de la Conjuntivitis Alérgica” reporta que el 83% de la población estudiada tenía antecedentes familiares de alergia y el 100% tuvo pruebas cutáneas positivas hacia diferentes alérgenos. El 30% presentó niveles de IgE sérica elevados y el 60% en lágrimas. Encontramos correlación entre valores de IgE en lagrима y eosinófilos ($p=0,007$); índice de síntomas y signos cardinales e índice de pruebas cutáneas ($p=0,032$); índice de pruebas cutáneas y eosinófilos conjuntivales ($p=0,024$); e índice de síntomas y signos cardinales y niveles de IgE sérica ($p=0,018$).²²

En el 2007 el estudio “Comparación de los signos y síntomas con los niveles de IgE en lagrimas, en pacientes con Conjuntivitis Alérgica” el 40% de los pacientes fueron positivos con la prueba de lacrytest. Los pacientes con conjuntivitis alérgica y niveles elevados de IgE se relacionaron con la severidad de los signos y síntomas en un 97%.²³

DEFINICIÓN

La podemos definir como “a la inflamación de la conjuntiva secundaria a estímulos alérgicos”.

La conjuntiva es el tejido inmunológico más activo del ojo y está compuesto por dos capas:^{2,4}

- Capa epitelial: Compuesta por un tejido plano estratificado, no queratinizado, con células caliciformes, en donde puede encontrarse el proceso inflamatorio alérgico.
- Sustancia Propia: Se encuentran células cebadas ($6,000/\text{mm}^3$) y otras células inmunocompetentes como linfocitos B y T, basófilos y una pequeña proporción de eosinófilos.

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA CONJUNTIVA

La conjuntiva es una fina membrana mucosa vascular y transparente que tapiza la superficie interna de los párpados y la esclerótica anterior, la cual se continúa con el epitelio corneal en el limbo y con la piel en la línea gris del borde palpebral²⁴.

Consta de tres partes:

- a) Conjuntiva Tarsal o Palpebral: Parte del borde libre palpebral (en la zona de transición del epitelio estratificado escamoso queratinizado propio del párpado, al epitelio estratificado escamoso no queratinizado propio de la conjuntiva) hasta la zona del fórnix, la conjuntiva tarsal está fuertemente unida al tarso.²⁴
- b) Conjuntiva Bulbar: recubre el globo ocular hasta el limbo esclerocorneal donde se adhiere firmemente a la cápsula de Tenon. La podemos dividir en dos partes:
 - 1.- Parte escleral: se extiende desde el fórnix al limbo esclerocorneal.
 - 2.- Parte limbar: forma un anillo de aproximadamente 3 mm alrededor de la córnea en la zona de transición del epitelio corneal al conjuntival.²⁴
- c) Conjuntiva de los Fondos de Saco: zona de transición entre la conjuntiva tarsal y la bulbar. Podemos diferenciar según su localización 3 partes:
 - 1.- Fórnix superior: situado a unos 8 mm del limbo esclerocorneal.
 - 2.- Fórnix inferior: situado a unos 8 mm del limbo.
 - 3.- Fórnix lateral: situado a unos 14 mm del limbo.

En la zona medial no existe saco conjuntival, pero existen dos formaciones especiales: el pliegue semilunar y la carúncula, que está formada por tejido conectivo y grasa recubierto por un epitelio conjuntival en el que observamos glándulas sebáceas, folículos pilosos y células caliciformes²⁵.

HISTOLOGÍA DE LA CONJUNTIVA

La conjuntiva normal está formada por un epitelio escamoso no queratinizado de dos a diez capas celulares, además con tejido conectivo vascular laxo, continuándose con epitelio escamoso de la córnea que tiene un grosor de cinco capas celulares y microvellosidades en su superficie que interaccionan con la película lagrimal mucosa; y con el epitelio escamoso estratificado y queratinizado de la epidermis cutánea en el borde palpebral, a lo largo del margen posterior de los orificios de la glándula de Meibomio.²⁵

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

CIRCULACIÓN E INERVACIÓN DE LA CONJUNTIVA

El aporte arterial de la conjuntiva tarsal y fornicial procede de las arcadas palpebrales marginal y periférica formadas por las arterias palpebrales medial y lateral, ramas de la arteria oftálmica. La conjuntiva bulbar contiene dos plexos arteriales, el superficial y el profundo, derivados de la arteria ciliar anterior. Las venas acompañan a las arterias y drenan en las venas palpebrales o directamente en las venas oftálmicas superior e inferior. Los linfáticos drenan a los ganglios submandibular y preauricular⁷⁻⁸. La inervación sensitiva de la conjuntiva superior procede fundamentalmente de las ramas nasociliar, frontal y lagrimal de la división oftálmica del nervio trigémino, y la de la conjuntiva inferior procede de la rama infraorbitaria de la división maxilar del trigémino.²⁶

El lagrimeo, reflejo secundario a irritación o inflamación de la córnea y la conjuntiva, se debe a las conexiones del núcleo sensorial del trigémino y el núcleo lagrimal del nervio facial en el tronco del encéfalo. Con nervios eferentes parasimpáticos que llegan a la glándula a través del ganglio pterigopalatino y el nervio cigomático. Los nervios simpáticos proceden del ganglio cervical superior.²⁷

PELÍCULA LACRIMAL

La superficie conjuntival está bañada en una fina capa de película lacrimal compuesta por una capa lipídica externa, una capa media acuosa y una capa interna mucoproteica. Las células caliciformes productoras de mucina están distribuidas a lo largo de la superficie conjuntival. La mucina es importante para disminuir la tensión superficial y mantener la superficie conjuntival húmeda e hidrofóbica. Esta mixtura disminuye la evaporación de la porción acuosa. La porción acuosa contiene una variedad de solutos, incluyendo electrolitos, carbohidratos, urea, aminoácidos, lípidos, enzimas, prealbúmina específica y proteínas inmunológicamente activas como IgA, IgG, IgM, IgE, triptasa, histamina, lisozima, lactoferrina, plasmina y ceruloplasmina. En la conjuntivitis alérgica la concentración de histamina en lágrima es mayor de 100 ng/ml, comparada con la normal que es de 5-15 ng/ml.²⁸

FUNCIONES

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

Existen múltiples mecanismos inespecíficos de defensa de la superficie mucosa ocular, entre ellos:²⁹

1. La cubierta ósea de la órbita, los párpados y las pestañas;
2. La acción de limpieza y la composición química de la lágrima acuosa;
3. La película lagrimal mucosa;
4. La presencia de neutrófilos, células asesinas naturales y macrófagos en la conjuntiva.

FISIOPATOGENIA

La respuesta alérgica se debe a la exposición ocular a un alérgeno, por ejemplo en la Conjuntivitis Alérgica Estacional (CAE), esta es desencadenada por granos de polen como ambrosía, grama y malezas; mientras que los ácaros caseros, hongos y epitelios de animales son responsables de la Conjuntivitis Alérgica Perenne (CAP)³⁰.

RESPUESTA INMUNE OCULAR

El ojo resiste a sustancias extrañas a través de una variedad de mecanismos de defensa específicos y no específicos. Al igual que otras partes del cuerpo, el ojo está constantemente expuesto a un número de microorganismos, pero es capaz de limitar la invasión de éstos, con o sin alteración de su estructura y función, la mayor parte de la resistencia natural ocular depende de las estructuras externas: párpados, conjuntivas tarsal, bulbar y córnea³⁰.

RESPUESTA INMUNE OCULAR Y SUS IMPLICACIONES PATOLÓGICAS EN LA CONJUNTIVA RESPUESTA PATOLÓGICA

La conjuntiva puede sufrir una variedad de cambios morfológicos en respuesta a microorganismos, toxinas y varios antígenos. El tipo de respuesta depende en gran parte de la naturaleza del estímulo,³⁰ y pueden ser del siguiente tipo:

- *Hiperemia*: Ocurre a un estímulo físico (viento, sol, humo de cigarro, toxinas y agentes infecciosos). *Color "Rojo Brillante"*: Sugiere conjuntivitis bacteriana, mientras un aspecto lechoso sugiere de tipo alérgico.
- *Exudado*: Es observado en todos los tipos de conjuntivitis aguda. un exudado de tipo fibroso sugiere más una etiología de tipo alérgico, mientras que un exudado purulento indica su origen bacteriano.
- *Pseudoptosis*: Es la caída del párpado superior secundario a un incremento de su peso por infiltración celular y edema.
- *Quemosis*: O edema de la conjuntiva está asociado con respuesta alérgica aguda así como con otros tipos de conjuntivitis.³⁰

Por otro lado varias enfermedades de etiología desconocida también causan una respuesta de neutrófilos incluyendo eritema multiforme o Síndrome de Reiter. Los infiltrados por eosinófilos son características de inflamación alérgica. Las células cebadas pueden ser observadas especialmente en la queratoconjuntivitis vernal. Las células mononucleares predominan en conjuntivitis viral.³⁰

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Las cinco inmunoglobulinas conocidas son rutinariamente encontradas en la conjuntiva humana, la mayoría están presentes en el tejido subepitelial y casi nunca en el epitelio, por lo que las reacciones de hipersensibilidad inmediata han sido estudiadas en la conjuntiva de cobayos después de una sensibilización con suero normal de conejo.³¹ La IgG e IgE han sido identificados en el suero, además de participar un gran número de mediadores inflamatorios incluyendo histamina, esterasas, cininas, prostaglandinas y leucotrienos.³¹

RESPUESTA INMUNE CELULAR

La respuesta conjuntival contiene predominante células mononucleares, pero también pueden verse un gran número de eosinófilos. Se han identificado linfocitos B y T en la conjuntivitis humana y glándulas lagrimales. Las células B están concentradas en los folículos centrales y los linfocitos T se encuentran en los folículos periféricos y se distribuyen a través del tejido³¹.

El ojo y sus tejidos anexos componen un único y complejo órgano que se afecta en las enfermedades alérgicas e inmunológicas. Las reacciones de hipersensibilidad inmunológica que afectan el ojo incorporan mastocitos, anticuerpos citotóxicos, inmuno complejos circulantes y reacciones mediadas por células (ver tabla 1 y 2).³⁰

TABLA 1
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

TIPO DE REACCIÓN	MEDIADORES INMUNES	MEDIADORES QUÍMICOS	DESCRIPCIÓN	ENTIDADES
Tipo I: hipersensibilidad inmediata o anafiláctica	IgE	Productos de Mastocitos: histamina, triptasa, quimasas, heparina, condroitín sulfato, prostaglandinas.	La unión cruzada de moléculas de IgE conduce a degranulación de mastocitos, produciendo una reacción inflamatoria exagerada.	Conjuntivitis Alérgica estacional o perenne (fiebre del heno) Anafilaxia aguda. Queratoconjuntivitis atópica Queratoconjuntivitis primaveral
Tipo II: hipersensibilidad por anticuerpos	IgG, IgM	Complemento	La formación de complejos antígeno anticuerpo lleva a la activación de Natural Killer y/o destrucción mediada por el complemento	Penfigoide cicatricial y/o úlcera de Mooren
Tipo III: hipersensibilidad por complejos inmunes	IgG, IgM	Complemento	Se depositan complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos, donde son opsonizados por el complemento y eliminados por fagocitos; con frecuencia se asocia con daño tisular extenso.	Síndrome de Stevens Johnson. Infiltrados corneales marginales. Anillo corneal inmune de Wesley
Tipo IV: hipersensibilidad retardada	Células T	Productos de citocinas	Luego de contacto repetido con un antígeno, las células T liberan sustancias que activan macrófagos y promueven reacciones inflamatorias	Queratoconjuntivitis flictenular. Rechazo de trasplante corneal Alergias medicamentosas. Queratoconjuntivitis atópica Queratoconjuntivitis primaveral

TABLA 2.

CATEGORÍAS DE LA INFLAMACIÓN OCULAR SEGÚN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE GELL Y COOMBS

Categoría	Componente Reconocido Efecto	Mediadores Solubles	Curso en Tiempo	Respuesta Celular	Ejemplo Clínico
IgE/ Mastocito, eosinófilo	IgE	Linfocitos T, Histamina Mediadores lipídicos de la inflamación	Segundos Minutos	Eosinófilos Basófilos Neutrófilos	Conjuntivitis Alérgica Anafilaxia QCA y QCV
Anticuerpos Citotóxicos	IgG, IgM, Complemento	Anafilatoxinas	Horas Días	Neutrófilos Macrófagos	Úlcera de Mooren Pénfigo Penfigoide
Complejos Inmunes	IgG, IgM Complemento	Anafilatoxinas	Horas Días	Neutrófilos Eosinófilos Linfocitos	Uveítis (por ejemplo Las de tipo infeccioso)
Hipersensibilidad retardada	Linfocitos T Monocitos	Linfocinas Monocinas	Días Semanas	Linfocitos Monocitos	Rechazo Corneal Síndrome Vogt-Koyanagi Harada

EPIDEMIOLOGÍA

En México, se desconoce su incidencia, pero 80% de los pacientes con conjuntivitis alérgica tiene también rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica; en un porcentaje menor es concomitante con alergia a fármacos y a alimentos o urticaria.³

En la infancia se manifiesta ocasionalmente como una enfermedad única o relacionada con otros padecimientos alérgicos. Se presenta en la mayor parte de casos antes de los 35 años de edad y tiene básicamente dos presentaciones:

- Como enfermedad única, es la menos frecuente
- Como enfermedad asociada a otros padecimientos alérgicos es la forma más usual de presentación.³

ETIOLOGÍA

Ésta es una enfermedad a la que se le atribuyen distintas causas; entre los más importantes destacan:³²

1. Alérgenos: Pólenes, ácaro del polvo, hongos.
2. Sustancias químicas: Humo del tabaco, vapores, solventes, contaminación, ambiental, aditivos y colorantes de los alimentos.
3. Causas físicas: Lentes de contacto.

Estos agentes son los responsables de los síntomas en pacientes atópicos.

CLASIFICACIÓN

La conjuntivitis alérgica se clasifica en los siguientes tipos:³³

- Aguda: Conjuntivitis alérgica estacional
Conjuntivitis alérgica perenne
- Crónica: Queratoconjuntivitis atópica
Queratoconjuntivitis primaveral
Conjuntivitis papilar gigante

CUADRO CLÍNICO

Esta enfermedad se manifiesta por enrojecimiento leve a moderado de la conjuntiva, prurito ocular y peri-ocular, lagrimeo, secreción acuosa (en el estadio agudo se puede observar un exudado blanco, que se convierte en filamentosos en el estadio crónico), edema (o quemosis, que habitualmente es sutil y se visualiza con lámpara de hendidura; a causa de este edema la conjuntiva palpebral adquiere una apariencia lechosa, ya que los vasos sanguíneos se encuentran oscurecidos) y fotofobia; sin embargo, el síntoma patognomónico de la conjuntivitis alérgica es el prurito (comezón), puesto que sin él no se puede considerar el padecimiento como alergia ocular.³⁴

DIAGNÓSTICO

Principalmente el diagnóstico es clínico, pero puede apoyarse en otras pruebas diagnósticas.

En la mayoría de los casos de conjuntivitis alérgica se puede obtener un aumento de IgE total y específica, tanto sérica como en la lágrima, así como de otros parámetros de la actividad inflamatoria (triptasa, histamina, eosinófilos, proteína catiónica del eosinófilo y moléculas de adhesión aumentadas como ICAM-1).³⁵

Las pruebas que se realizan habitualmente en alergia sirven principalmente para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I (IgE mediadas) y tipo IV (hipersensibilidad retardada o celular).³⁶

Estas pruebas se pueden clasificar en pruebas *in vivo* (pruebas realizadas directamente sobre el paciente) y pruebas *in vitro* (pruebas de laboratorio).³⁶

La conjuntivitis alérgica se produce en la gran mayoría de los casos por sensibilización a neumoalérgenos, es decir, por la formación de IgE específica frente a aeroalérgenos (falta la referencia bibliográfica de esta aseveración). El carácter estacional o perenne depende en gran parte del comportamiento del alérgeno, generalmente los ácaros del polvo doméstico, los hongos y los epitelios de animales son causa de una conjuntivitis alérgica perenne, mientras que los pólenes son la causa principal de las conjuntivitis alérgicas estacionales.³⁷

Dentro del diagnóstico de la conjuntivitis alérgica se pueden utilizar diferentes métodos de laboratorio que nos permiten cuantificar la respuesta inmunológica a través de la presencia de las inmunoglobulinas, por lo que mencionaremos algunos de ellos en los párrafos siguientes.³⁷

MÉTODOS PARA CUANTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS.

Existen diferentes métodos para la cuantificación de proteínas (ver tabla 3), muchos de estos métodos se basan en:

- La propiedad intrínseca de las proteínas para absorber luz en el UV
- Para la formación de derivados químicos
- La capacidad que tienen las proteínas de unir ciertos colorantes.³⁸

TABLA 3.

PRINCIPALES MÉTODOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS Y SUS RANGOS DE SENSIBILIDAD.

Método	Rango de sensibilidad (μg)
<i>Métodos de Absorción</i>	100-3000
A_{280}	3-100
A_{205}	100-3000
$A_{280} - A_{260}$	25-700
$A_{235} - A_{280}$	5-180
$A_{224} - A_{236}$	2-45
$A_{215} - A_{225}$	
<i>Métodos Derivados Colorimétricos</i>	
Biuret	1000-10000
Lowry	25-100 a 500 nm 2-30 a 660 nm 1-2 a 750 nm
Bradford	1-15
BCA	0.5- 10
<i>Métodos Derivados Fluorimétricos</i>	
α -ftalaldehido	1-5 $\lambda_{\text{excitación}}$ a 340 nm $\lambda_{\text{emisión}}$ a 475 nm

Método de Bradford

Se basa en la unión de un colorante, Comassie Blue G-250 (también Serva Blue) a las proteínas, el colorante en solución ácida, existe en dos formas una azul y otra naranja. Las proteínas se unen a la forma azul para formar un complejo proteína-colorante con un coeficiente de extinción mayor que el colorante libre. Este método es sensible (1-15 μg), simple, rápido, barato y pocas sustancias interfieren en su determinación. Entre las sustancias que interfieren están los detergentes y las soluciones básicas.³⁸

DETERMINACIÓN DE LA IgE SÉRICA TOTAL

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

Los niveles de IgE total sólo presentan una correlación con la alergia de forma genérica, es decir, pacientes con IgE elevada presentan una sensibilización frecuente a neumoalérgenos. Las cifras de IgE varían según la edad del individuo.

Hasta el 63 % de los asmáticos adultos y el 96 % de los niños asmáticos tienen niveles superiores a la media más dos desviaciones estándar.³⁹

Por tanto, hay que tener en cuenta que puede existir patología alérgica con niveles de IgE sérica dentro de la normalidad, y que la presencia de IgE elevada no es sinónimo de alergia, ya que hay otras patologías que pueden causar elevación de IgE y que se deben tener en cuenta. Sin embargo, a pesar de que la IgE se considere uno de los mayores mediadores de las reacciones de hipersensibilidad, ésta se asocia a diferentes enfermedades, por lo que su determinación sirve en muy pocas ocasiones como elemento diagnóstico o como elemento para el seguimiento de la evolución del paciente.³⁹

DETERMINACIÓN DE LA IgE ESPECÍFICA

La determinación de la IgE específica se puede realizar de forma indirecta mediante pruebas *in vivo* realizadas sobre el mismo paciente, o bien de forma directa mediante técnicas de laboratorio o estudios *in vitro*.^{40, 44}

Ensayos *in vitro* IgE específica: los inmunoensayos tienen una sensibilidad similar a las pruebas dérmicas en identificar a estos pacientes con sintomatología afectados en forma natural o cambios controlados en los alérgenos.^{40,44}

La interpretación de los inmunoensayos de IgE específica puede ser confusa por las variables tales como la potencia del alérgeno, reactividad cruzada a proteínas y glicopéptidos, anticuerpos específicos IgG en pruebas serológicas y IgE total alta.^{22,26} La sensibilidad del inmunoensayo IgE comparado con las pruebas dérmicas puede variar de acuerdo a la técnica empleada, de menos de 50% hasta más del 90% con un promedio de 70% a 75%.^{40,44}

La simplicidad, facilidad y rapidez de desarrollo, el bajo costo y la alta sensibilidad hacen que las pruebas dérmicas se prefieran a las pruebas *in vitro* para determinar la presencia de anticuerpos IgE específicos en pacientes con rinitis. Sin embargo, los inmunoensayos de IgE específica pueden ser preferibles a las pruebas cutáneas en ciertas situaciones clínicas como son: enfermedad de la piel extensa, terapia de supresión en las pruebas dérmicas (por ejemplo, antihistamínicos) que no pueden ser descontinuados, o pacientes no cooperadores, o que la historia sugiera un alto riesgo inusual anafilaxia a pruebas cutáneas. Una hipersensibilidad inmediata en pruebas cutáneas en ausencia de síntomas han mostrados ser un factor de riesgo significativo para desarrollo posterior de rinitis alérgica estacional.⁴¹

Determinación plasmática de IgE específica

La solicitud de IgE específica se realiza frente a la sospecha clínica de reacciones de hipersensibilidad manifestadas por el paciente ante el contacto con el alérgeno sospechado. Un resultado positivo confirmaría un mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE.⁴²

Se realiza mediante radioinmunoanálisis (RIA), ensayo inmunoenzimático (ELISA) o métodos de quimioluminiscencia.⁴²

La técnica de radioalergoabsorción (RAST), consiste en la unión del alérgeno a tubos en una placa específica, pudiendo investigarse cualquier número o variedad de alérgenos. Se añade una pequeña muestra del suero del paciente y la IgE específica para un determinado alérgeno, después de un lavado se adiciona el anti-IgE marcado radiactivamente y después de un determinado tiempo de incubación se procede a la medición de la radioactividad.⁴²

TABLA 4.
DETERMINACIÓN PLASMÁTICA DE IgE ESPECÍFICA

Indicación	Indicación Clínica	Otras Indicaciones	Técnicas	Sensibilidad	Especificidad
Sospecha clínica de reacciones hipersensibilidad manifestada por el paciente ante el contacto con el alérgeno.	Dermografismo severo Ictiositosis Eczema Generalizado Pacientes que no pueden suspender el tratamiento con antihistamínicos Pacientes en quienes la historia clínica sugiera un alto riesgo de anafilaxia	Proveer evidencias en la base alérgica de los síntomas principales Confirmar la sospecha de la causa de los síntomas Acceso a mayor sensibilidad y especificidad de alérgenos mediados por IgE.	RAST (radioalergo absorción)	60-80%	90%
			ImmunoCap (Fluoroenzimo inmunoensayo)	89%	91%
			OTROS (HyTECH, ALLE-Rgen, CARLA, quimioluminiscencia) Turbo RAST.	88%	90%

Las pruebas de detección de IgE específica in vitro deberían realizarse en aquellos pacientes quienes presentan dermatografismo severo, ictiositosis o eczema generalizado, en aquellos que no pueden suspender el tratamiento farmacológico con antihistamínicos o en quienes la historia clínica sugiera un alto riesgo de anafilaxia.⁴³

En las alergias respiratorias, la sensibilidad del RAST es del 60 al 80%, con una especificidad superior al prick test, por consiguiente, el RAST no es la técnica más adecuada para seleccionar el número total de pacientes sensibles al alérgeno, pero si el RAST es positivo, la mayoría de los pacientes serán sensibles al alérgeno, lo que supone una elevada especificidad.⁴

TABLA 5.
COMPARACIÓN DE PRICK TEST CON RAST

PRICK TEST	RAST
Económica	No influenciada por fármacos
Resultados inmediatos	No influenciada por enfermedad cutánea
Más sensible	Puede valorar mayor número de alérgenos

Actualmente se conocen múltiples inmunoensayos de segunda generación análogos al RAST, los cuales están correctamente validados y totalmente automatizados tales como AlaSTAT, ENEE, ImmunoCAP, HyTECH, ALLE>Rgen, CARLA y otros, muchos de ellos superaron al RAST en cuanto a sensibilidad y especificidad.⁴⁴

Alérgenos estudiados son:

Alimentos (leche de vaca, alfa lactoalbúmina, caseína, soja, trigo, huevo de gallina, carne de vaca, tomate, naranja y chocolate), hongos (alternaria tenuis y Aspergillus fumigatus), himenópteros (abeja, avispa, hormiga colorada, ácaros), y drogas (penicilina determinante antigénico mayor G, determinante antigénico menor V y amoxicilina).⁴⁴

Fluoroenzimoinmunoensayo:

Es una prueba que investiga cuantitativamente la concentración de IgE **específica** en sangre, frente a un determinado alérgeno, mediante fluoresceína. El resultado se mide en kilounidades por litro (**KU/L**). Valores inferiores a 0.35 KU/L descartan un proceso alérgico. Valores entre 0.35 y 3.50 se presentan en procesos leves o moderados; valores superiores a 3.5 o más representan una hipersensibilidad muy elevada.⁴⁵

La vida media de la IgE específica en sangre es de 2.5 días. En general y para la cuantificación de la IgE específica, podemos encontrar los siguientes resultados:

- FALSOS POSITIVOS: en caso de IgE muy altas
- FALSOS NEGATIVOS: en casos de IgG antígeno específico

Cuando existen problemas de cuantificación de IgE Específica podemos encontrar los siguientes resultados:⁴⁵

1. Dependientes de la respuesta inmunitaria del huésped (variación temporal en función de la exposición).
2. Dependientes de la técnica.
3. Niveles elevados de IgE Total (>500-100 UI/ml) interacción no inmunológica.
4. Falta de estandarización del antígeno.
5. Fracción de IgG en lote de IgE (ya no por anticuerpo monoclonal).

Limitaciones de la Cuantificación de IgE Específicas: ⁴⁵

1. Alergia alimentaria, por alteración del alérgeno (cocinado).
2. La capacidad de unión IgE diferente de un alérgeno a otro (igual clase pero distinto grado clínico).
3. Necesita dilución para medir títulos altos IgE.
4. Precaución en interpretación de clase 1 con niveles de IgE total alta.

TABLA 6.
CORRELACIÓN DIFERENTES TÉCNICAS

	PRICK TEST	INTRADERMO	IMMUNOCAP
Ejecución	Rápida y no dolorosa	Exige más tiempo	Cara
Riesgo	Mínimo	Presente	Ninguno
Sensibilidad	Moderada	Alta	Moderada
Especificidad	Buena	Moderada	Muy buena
Evaluación	Fácil	Algo fácil	Fácil
Objetividad	Buena	Bastante buena	Excelente
Reproductibilidad	Buena	Menos buena	Excelente
Otros	Ojo anti-H1	Ojo anti-H1	Depende de exposición

Se considera que la medida de IgE total de la lágrima pueda ser el indicador más sensible para el diagnóstico de conjuntivitis alérgica. La determinación de la IgE específica en lágrima ayuda, al igual que el resto de determinaciones, al diagnóstico etiológico.⁴⁶

TRATAMIENTO

El aspecto más importante del tratamiento de la alergia ocular es el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes. El método terapéutico más sencillo es la aplicación tópica de un agente en la superficie del tejido afectado. Existen diversos agentes disponibles que incluyen vasoconstrictores, antihistamínicos, estabilizadores de los mastocitos y antiinflamatorios, cuya eficacia cambia de un paciente a otro, dependiendo de la mejoría del ojo afectado y de variables como el costo del medicamento, el uso de lentes de contacto y de su potencial para aliviar los síntomas.⁴⁷

Las opciones de tratamiento para las diferentes formas de alergia ocular se dividen en tres acciones: primaria, secundaria y terciaria, además de los nuevos agentes tópicos en desarrollo.⁴⁷

Tratamiento primario (medidas generales)⁴⁸

- Evitar aeroalergénos (control ambiental).
- Usar compresas frías.
- Aplicar lágrimas artificiales libres de preservadores (lubricación).

Las compresas frías alivian considerablemente los síntomas, en especial los que causa el prurito ocular. En general, lo hacen todos los medicamentos oftálmicos si se ponen inmediatamente después de haberse refrigerado. Las lágrimas artificiales compuestas de solución salina combinadas con un agente húmedo y viscoso, como metilcelulosa o alcohol polivinílico, pueden aplicarse de manera tópica dos a cuatro veces al día con el fin de disminuir el contacto directo de los alérgenos con la superficie ocular. En caso de que el paciente no tolere las gotas lubricantes, pueden sustituirse por ungüentos que se untan durante la noche, mientras duerme el paciente.⁴⁸

Tratamiento secundario⁴⁹

Es un tratamiento farmacológico de aplicación local y sistémica.

- **Vasoconstrictores locales:** Fenilefrina, nafazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina; poco útiles por sus efectos secundarios en cornea. Aunque se sugieren en su manejo, en la práctica no se utilizan debido a que generan hipoxia crónica lo que a su vez ocasiona neovascularización.
- **Antihistamínicos (sistémicos/locales):** Levocabastina, emedastina, fenilamina, pirilamina y antazolina.
- **Estabilizadores de los mastocitos de aplicación tópica:** Cromoglicato, nedocromilo, lodoxamida y pemirolast.
- **Agentes antiinflamatorios no esteroides tópicos:** Ketorolaco.
- **Antihistamínicos/estabilizadores de los mastocitos tópicos:** Olopatadina, azelastina y ketotifeno.

Tratamiento terciario⁵⁰

Predominantemente Corticoesteroides de aplicación tópica como la: Loteprednol, rimexolona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, prednisona y medrisona. Los fármacos incluidos en este grupo poseen propiedades inmunomoduladoras potentes.

Casi siempre son esteroides tópicos de mediana acción, cuyos efectos adversos más frecuentes son incremento de la presión intraocular, infecciones virales y formación de cataratas. Estos fármacos se utilizan en las formas graves de la conjuntivitis alérgica, por un corto periodo.

La inmunoterapia específica, junto con el tratamiento médico alivia los síntomas; sin embargo, este efecto no se observa en todos los tipos de conjuntivitis alérgica. Cuando se administra a los pacientes adecuados, resulta ser un método efectivo e inofensivo, siempre y cuando la apliquen alergólogos pediatras, quienes cuentan con las bases inmunológicas necesarias.

La desensibilización como forma de tratamiento de la alergia ocular se indica a un limitado número de pacientes cuya conjuntivitis alérgica responde a alérgenos específicamente identificados: dermatofagoides y gramináceas. Esta desensibilización consiste en la administración diaria en forma tópica de dosis subclínicas de extractos de alérgenos^{49,50} progresivamente, la cantidad se va incrementando hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. El tratamiento se prolonga de seis meses a tres años.

CAPITULO II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad común durante la infancia, la cual por lo general, acompaña a otros padecimientos alérgicos. Afecta la superficie ocular y se vincula con reacciones de hipersensibilidad tipo I. Existen dos formas agudas: la conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne. La inflamación de la superficie ocular (concomitante con eosinofilia y neutrofilia) produce prurito, lagrimeo, edema, enrojecimiento del párpado y de la conjuntiva y fotofobia durante la fase aguda y ocasionalmente en la fase tardía. Como en el caso de otras enfermedades alérgicas crónicas, puede haber remodelación del tejido de la superficie ocular. La importancia de este padecimiento radica en su frecuencia.⁵¹

En México, se desconoce su incidencia, pero 80% de los pacientes con conjuntivitis alérgica tiene también rinitis alérgica, asma y dermatitis atópica; en un porcentaje menor es concomitante con alergia a fármacos y a alimentos o urticaria. En la infancia se manifiesta ocasionalmente como una enfermedad única o relacionada con otros padecimientos alérgicos.⁵¹

Se consideran inflamaciones de causa inmune aquéllas en las que el daño tisular está producido totalmente por una reacción de hipersensibilidad frente a un antígeno inocuo en ausencia de dicha reacción. Las enfermedades alérgicas son progresivamente más frecuentes en los países desarrollados por diversas razones, en las que pueden intervenir la contaminación (hidrocarburos de motores de gasóleo) mediante la modificación de antígenos habituales como el polen.⁵²

Para el diagnóstico de esta patología, es de gran ayuda el estudio de la lágrima y la determinación de la IgE, ya que consideremos que en este lugar existe producción de IgE e IgG, las cuales son específicas para los alérgenos desencadenantes de la enfermedad.⁵²

Por otro lado existe un subregistro que está relacionado con un diagnóstico inadecuado por parte del médico, lo que no permite que se lleve a cabo una detección y diagnóstico adecuado, por lo que nos surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe Correlación entre la determinación de IgE total sérica, la determinación y la IgE lagrimal y las manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados con síntomas de conjuntivitis alérgica?

CAPITULO III JUSTIFICACIÓN

A pesar de que esta enfermedad se encuadra dentro de un grupo de enfermedades comunes, su incidencia en México se desconoce, por lo que nos surge el interés de conocer su frecuencia en la consulta externa, así como la factibilidad de realizar un diagnóstico no solo clínico, sino apoyado en las técnicas actuales de cuantificación de inmunoglobulinas específicas.⁵²

Son escasos los estudios epidemiológicos realizados sobre alergia ocular como tal. En la mayoría de estudios se considera a la alergia ocular en el contexto de otras enfermedades atópicas, principalmente a la rinitis, estudiando globalmente la rinoconjuntivitis.⁵³

La importancia de la conjuntivitis alérgica reside más en su frecuencia que en su gravedad. Así, la conjuntivitis alérgica en sus distintas formas de presentación estacional o perenne es la forma de manifestación más frecuente de alergia ocular, correspondiendo a aproximadamente el 66 % de todas las enfermedades alérgicas oculares observadas en largas series de pacientes visitados.⁵³

Dos hechos impulsan a realizar la presente investigación:

- Por un lado, el aumento exponencial de la presencia de enfermedades alérgicas.
- Por el otro, la globalización y tecnificación progresiva e imparable de nuestra sociedad que multiplica los contactos de todo tipo con nuevas sustancias creando ambientes y atmósferas, limitadas o no, al entorno laboral, que provocan la necesidad de adentrarse en el conocimiento de territorios inexplorados.⁵⁴

Es importante que el personal de salud realice el diagnóstico de la conjuntivitis alérgica en forma adecuada y correcta. Por lo cual el reto actual es darle la importancia al estudio de esta patología y poder diagnosticar de manera oportuna y rápida por medio del cuadro clínico de la conjuntivitis alérgica y realizar la confirmación mediante el uso del marcador para IgE lagrimal y así poder evitar sus complicaciones.⁵⁴

El presente estudio nos permitirá también, poder ayudar a realizar el manejo adecuado de esta enfermedad y poder disminuir las complicaciones derivadas de la misma, así mismo esta investigación nos permitirá difundir sus resultados en eventos científicos y entre los médicos interesados en el estudio de este padecimiento.

CAPITULO IV OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la concentración de IgE sérica total e IgE lagrimal total y su correlación con los datos clínicos en pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la concentración de IgE sérica total en pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica
- Determinar la concentración de IgE lagrimal total en pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica.
- Describir el cuadro clínico de los pacientes estudiados.
- Que el Médico Familiar reconozca esta patología como frecuente en la atención de la consulta de primer nivel.

CAPITULO V

HIPÓTESIS

Por tratarse de un diseño de tipo observacional trasversal no se permiten postular hipótesis, ya que estas sólo se pueden generarse de los resultados de la presente investigación.

CAPITULO VI METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

La presente investigación es de tipo:

Transversal.- Según el número de la variable o el período y secuencia de la investigación.

Observacional.- De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se realiza.

Descriptivo.- Según el control de las variables y alcance de los resultados.

Prospectivo.- Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.

POBLACIÓN LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica de la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar Número 28 “Gabriel Mancera” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Ubicación espacio – temporal:

Tiempo: La presente investigación será llevada a cabo durante el mes de mayo a octubre del 2010.

Lugar: Unidad de Medicina Familiar Número 28 “Gabriel Mancera” del Instituto Mexicano del Seguro Social, D.F. México.

Espacio: Pacientes con síntomas de Conjuntivitis Alérgica que asistan a la consulta externa de la UMF 28.

Las determinaciones de IgE total sérica e IgE lagrimal se llevaran a cabo en el Departamento de Inmunología, Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”.

TIPO DE MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MISMA

El tamaño de la muestra es no probabilística con un total de 50 unidades de análisis, se utilizará el tamaño de la muestra ajustado a pérdidas.

Calculo del tamaño de la muestra ajustado a pérdidas:

Muestra ajustada a perdidas = $n (1/1-R)$

n = número total de sujetos sin perdida

R = proporción esperada de perdidas

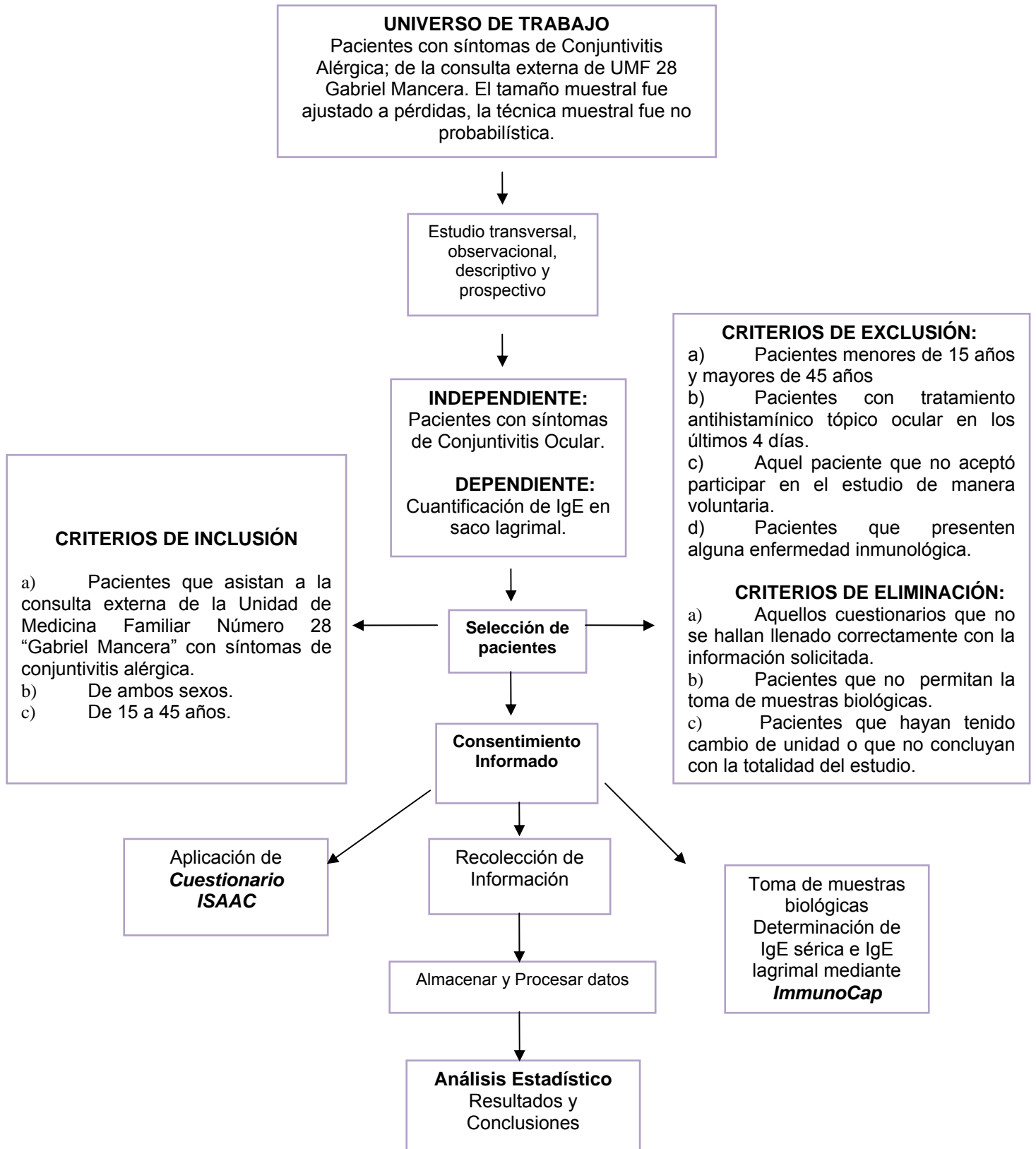
Por lo tanto:

n = 43 pacientes

R = 15% perdidas esperadas

Muestra ajustada a perdidas = $43(1/1-0.15)=43(1/0.85)=43(1.1764705)=50.5$

DISEÑO DEL ESTUDIO



CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

INCLUSIÓN

1. Pacientes que asistan a la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar Número 28 “Gabriel Mancera” con síntomas de conjuntivitis alérgica.
2. De ambos sexos.
3. De 15 a 45 años.

EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 15 años y mayores de 45 años
2. Pacientes con tratamiento antihistamínico tópico ocular en los últimos 4 días.
3. Aquel paciente que no aceptó participar en el estudio de manera voluntaria.
4. Pacientes que presenten alguna enfermedad inmunológica.

ELIMINACIÓN

1. Aquellos cuestionarios que no se hallan llenado correctamente con la información solicitada.
2. Pacientes que no permitan la toma de muestras biológicas o con muestras insuficientes
3. Pacientes que hayan tenido cambio de unidad o que no concluyan con la totalidad del estudio.

INFORMACIÓN A RECOLECTAR INCLUYENDO LAS VARIABLES Y LA FORMA DE OPERACIONALIZARLAS

INDEPENDIENTE: Pacientes con síntomas de Conjuntivitis Ocular.

DEPENDIENTE: Cuantificación de IgE sérica y lagrimal.

PACIENTES CON SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es la inflamación de la conjuntiva secundaria a estímulos alérgicos. La conjuntiva es el tejido inmunológico más activo del ojo.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Enfermedad caracterizada por prurito ocular, ardor, hiperemia o congestión ocular. Evaluado por el cuestionario para pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica. ^{ANEXO 1,2.}

CUANTIFICACIÓN DE IgE SÉRICA Y LAGRIMAL.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Unión cruzada de moléculas de IgE conduce a degranulación de mastocitos, produciendo una reacción inflamatoria exagerada.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Mediante el método Fluoroenzimoinmunoensayo; se determinará la medición cuantitativa de la concentración de IgE **específica** en sangre frente a un determinado alérgeno. El resultado se mide en kilounidades por litro (KU/L). Valores inferiores a 0.35 KU/L descartan un proceso alérgico. Valores entre 0.35 y 3.50 se presentan en procesos leves o moderados; valores superiores a 3.5 o más representan una hipersensibilidad muy elevada.

VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN		FUENTE DE INFORMACIÓN
Pacientes con Síntomas de Conjuntivitis Alérgica	Independiente	Es la inflamación de la conjuntiva secundaria a estímulos alérgicos. La conjuntiva es el tejido inmunológico más activo del ojo	Enfermedad caracterizada por prurito ocular, ardor, hiperemia o congestión ocular. Evaluado por el cuestionario para pacientes con síntomas de conjuntivitis alérgica.	Cualitativa nominal categórica	Anexo 1: Factores de Riesgo 1: Si 2: No	CUESTIONARIO ISAAC
					Anexo 2: Síntomas de Conjuntivitis Alérgica 1: Si 2: No Manifestaciones Clínicas: 1) Enrojecimiento de los ojos 2) Comezón en los ojos 3) Lagrimeo 4) Sensación de cuerpo extraño 5) Molestia con la luz brillante 6) Descamación de la piel de los párpados	
Cuantificación de IgE sérica y lagrimal.	Dependiente	Unión cruzada de moléculas de IgE conduce a degranulación de mastocitos, produciendo una reacción inflamatoria exagerada.	Mediante el método Fluoroenzimoinmunoensayo se realizará la medición cuantitativa de la concentración de IgE específica en sangre frente a un determinado alérgeno. Valores inferiores a 0.35 KU/L descartan un proceso alérgico. Valores entre 0.35 y 3.50 se presentan en procesos leves o moderados; valores superiores a 3.5 o más representan una hipersensibilidad muy elevada.	Cuantitativa Continua	Fluoroenzimo inmunoensayo 1: No Alérgico (< 0.35 KU/L) 2: Si Alérgico (> 0.35 KU/L)	IMMUNOCAP
					Método Bradford 1: positivo (1-15 µg) 2: Negativo (>15 µg)	

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza del estudio este puede considerarse con riesgo mayor que el mínimo según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos.

De acuerdo de los criterios de selección del paciente una vez elegido se tuvo una entrevista personal con el fin de explicar que se estaba realizando un trabajo de investigación, la aceptación hacia la participación en este estudio, estuvo bajo consentimiento informado. El manejo de los datos se trato de manera confidencial y anónima con el objeto de no perjudicar o evidenciar al paciente.

Respecto a los códigos de ética en la investigación con seres humanos la presente se baso en la declaración de Helsinki y Ginebra para conservar ante todo la integridad del paciente.

El manejo de las muestras se basó en la Norma Oficial Mexicana de Salud No 088.

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

El instrumento utilizado para obtener datos es el cuestionario **Isaac (International Study Of Asthma And Allergies In Childhood)** modificado por Francisco Vázquez Nava, et al. 2002.⁴

La cuantificación de IgE sérica mediante ImmunoCap y lagrimal se realizo por medio del método Bradford (fluoroenzimoinmunoensayo).

PROCEDIMIENTO

Toma de muestra sérica. A partir de una vena periférica se obtuvo una muestra sanguínea en un tubo seco con gel. Posteriormente la muestra se centrifugo a 3000 rpm hasta obtener el suero. Una vez obtenido se almaceno a -20°C hasta la determinación de IgE total.

Toma de muestra lagrimal. Se instilaron dos gotas de solución salina estéril sobre la superficie ocular y se recuperaron inmediatamente con un tubo capilar del fondo de saco de la conjuntiva. Una vez obtenida la muestra se almaceno a -20°C hasta la determinación proteica y posteriormente la determinación de IgE total.

Determinación de proteínas en lágrima. Se realizo con el método de Bradford, para eliminar sesgos en la concentración previa a la determinación de IgE total.

Determinación de IgE total. Se realizo por fluoroenzimoinmunoensayo con ImmunoCap (Upsala, Swedeen).

DISEÑO ESTADÍSTICO

Dadas las características del estudio, la información se agrupo y capturo en el programa de Microsoft Office Excel 2007 y el programa estadístico SPSS Statistics 17.0. Se utilizo estadística descriptiva evaluando media y mediana, así como la desviación estándar. El tipo de muestra fue ajustado a pérdidas.

El análisis de correlación se realizó con la prueba de Pearson o Sperman dependiendo de la distribución normal de los resultados, con un nivel de significancia de 0.05.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se invito a colaborar en el estudio a pacientes de la consulta externa de la clínica UMF 28 “Gabriel Mancera”, que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Bajo consentimiento informado se explico el motivo de la investigación y se otorgo un folio para poderlos identificar y acudir con una cita al laboratorio de la UMF 28 “Gabriel Mancera” o en su defecto poder realizarlo en ese momento.
3. Se le explico al paciente en qué consistía las pruebas de laboratorio, dicho cuestionario y la forma de aplicación por medio del investigador
4. Se verifico el llenado correcto y completo de la ficha de identificación.
5. La obtención de las muestras biológicas se llevo a cabo por el personal de enfermería bajo la técnica de manejo de material biológico según la Norma Oficial Mexicana de Salud No 088, todo esto supervisado por el investigador. Cabe mencionar que el personal de laboratorio fue capacitado previamente para realizar la técnica adecuada para la obtención de la muestra de saco lagrimal.
6. Se organizo la información mediante el folio asignado y se vaciaron los datos en el programa Microsoft Office Excel 2007 para formar una base de datos.
7. Se transformo y proceso en el programa estadístico SPSS Statistics 17.0 la base de datos. Para realizar el análisis de los datos obtenidos.
8. Se obtuvieron resultados y conclusiones de la investigación

MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS

RECOLECCIÓN

1. Se otorgo un folio a los pacientes seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Durante el llenado del cuestionario el investigador no promovió respuesta previa.
3. El investigador estuvo presente durante la aplicación del cuestionario y la toma de la muestra biológica.
4. La manipulación de la muestra biológica estuvo a cargo del investigador.
5. La toma de la muestra de saco lagrimal así como su lectura e interpretación se llevo a cabo por personal de laboratorio capacitado con el fin de evitar sesgo.

CAPTURA DE DATOS

1. Se capturaron los datos obtenidos de cada paciente en una base de datos.
2. Se asigno un folio para cada paciente.
3. Se asigno un folio para cada muestra del paciente correspondiente.

CAPITULO VII RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS

- **Asesor:**
La coordinación del estudio estuvo a cargo del Dr. Ricardo Guido Bayardo, médico adscrito al servicio de Pediatría del HGR No1.

- **Investigador:**
La evaluación de los pacientes estuvo a cargo del Dr. César Augusto Solís Garfias, residente de la especialidad de Medicina Familiar.

- **Co asesores.**
Dra. María del Carmen Jiménez Martínez, Investigadora Titular y Jefe Departamento de Inmunología, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana, IAP”.

Dr. Apolinar Membrillo Luna médico familiar adscrito al HGZ No. 26 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIALES

- Cuestionario ISAAC
- Determinación de IgE Sérica mediante el método ImmunoCap y Lagrimal mediante el método Bradford.
- Hojas de Consentimiento Informado.
- Consulta Externa de la clínica de UMF 28 “Gabriel Mancera”.
- Programa estadístico SPSS Statistics 17.0.

FINANCIEROS

- Los propios de los investigadores responsables y la institución participante.
- Trabajo dirigido por Dr. Ricardo L. Guido Bayardo adscrito al HGR No1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. y la Dra. Ma. Carmen Jiménez Martínez en el Dpto. de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM y en el Depto. de Inmunología, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”. Financiado en parte por CONACyT 71291 e ICyTPIFUT P08124.

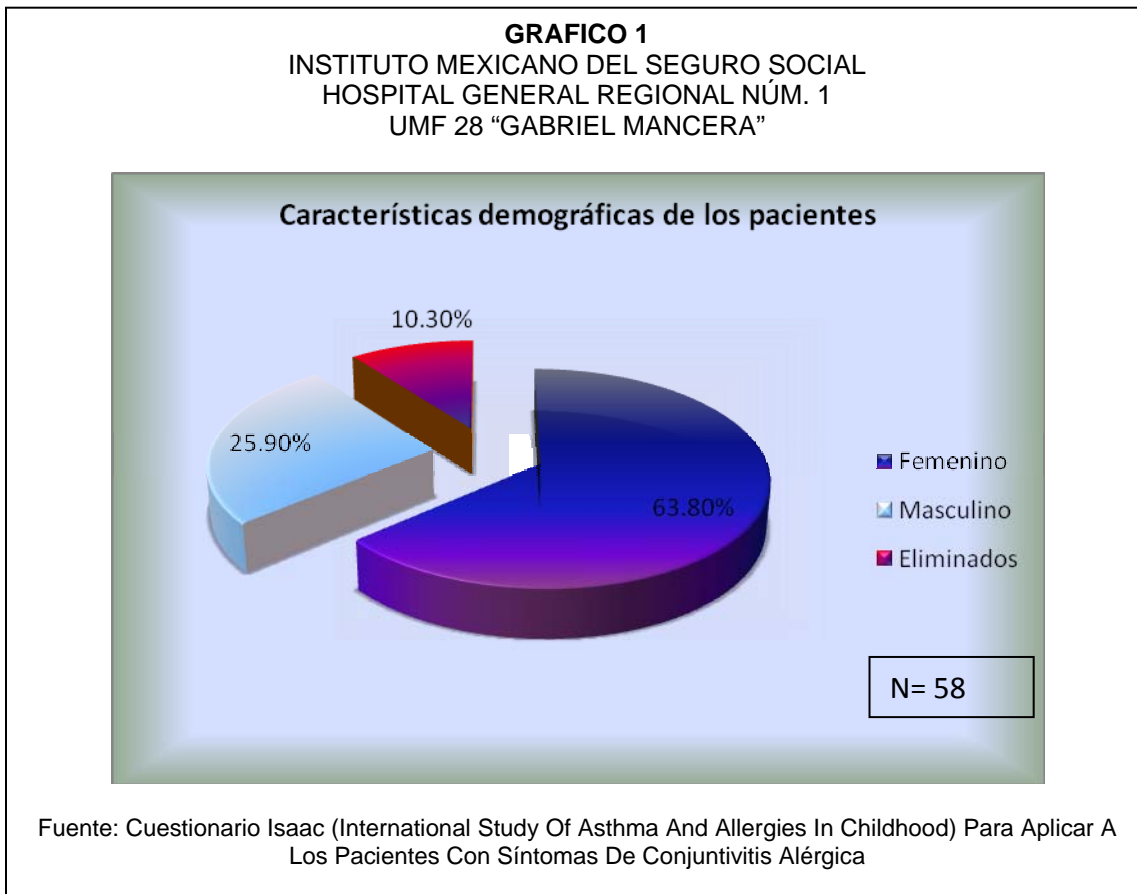
CAPITULO VIII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPA/ACTIVIDAD	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
Planeación de Proyecto						
Marco Teórico						
Material y Métodos						
Registro y autorización del proyecto						
Prueba Piloto						
Etapa de ejecución						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Descripción de los resultados						
Discusión de los resultados						
Conclusiones						
Integración y revisión final						
Reporte final						
Autorizaciones						
Impresión del trabajo final						
Solicitud de examen de tesis						

CAPITULO IX RESULTADOS

De la investigación realizada se encontraron los siguientes resultados que se presentan en gráficos en donde se refieren los datos más significativos.

Características demográficas de los pacientes



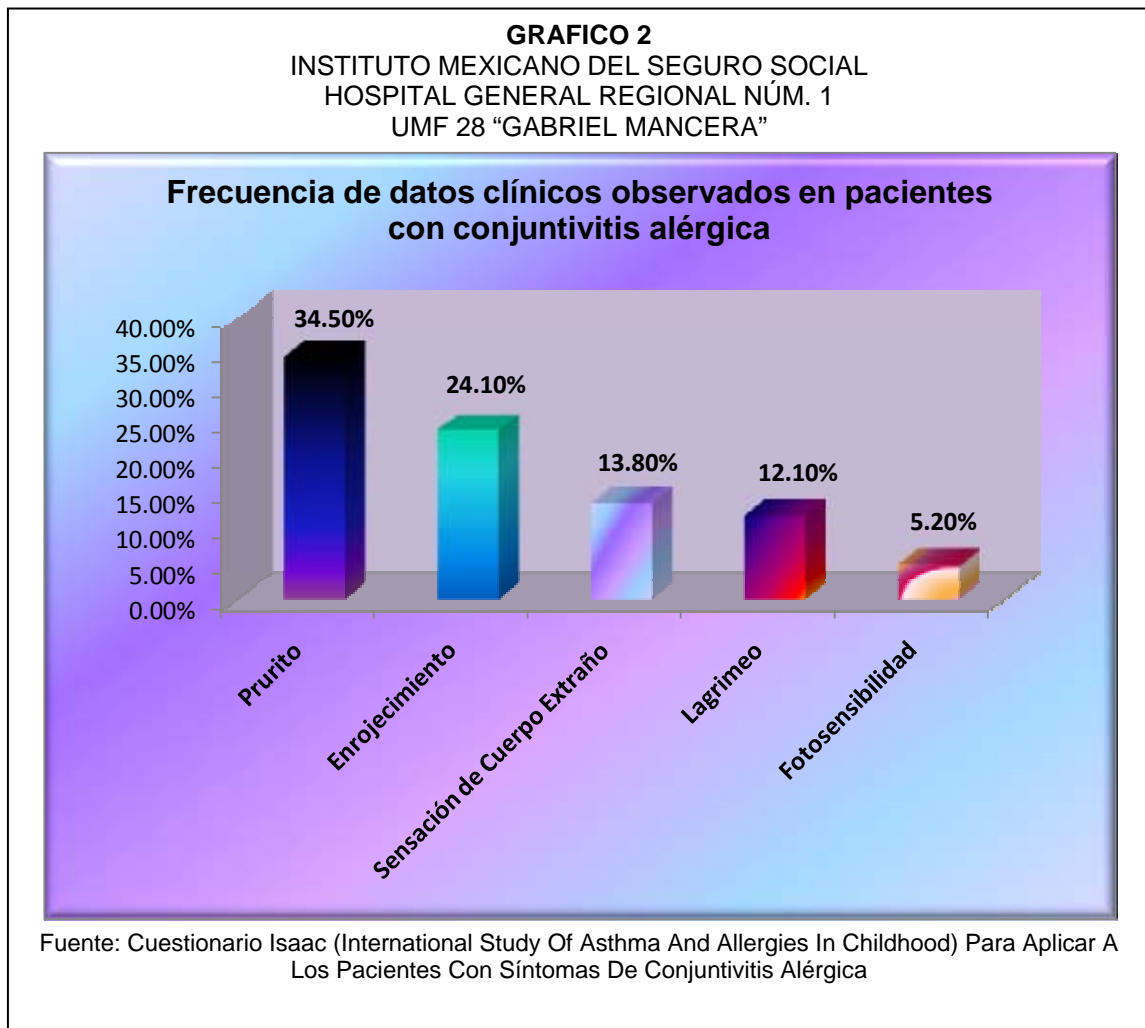
En este estudio se incluyeron 58 pacientes, de los cuales fueron eliminados 6 (10.3%) por muestra lagrimal insuficiente. Los 52 pacientes restantes tuvieron las siguientes características: 37 sexo femenino, que correspondió al 63.8% del total de los pacientes, 15 pacientes del sexo masculino, que correspondió al 25.9% del total. La edad promedio fue de 38 años con un rango de 18-45 años.

Determinación de la concentración de IgE sérica total

Fue determinada por fluoroenzimoinmunoensayo, tal como se describió en material y métodos. Se encontró que los pacientes con conjuntivitis alérgica que participaron en este estudio tuvieron un promedio de IgE sérica total de 186.4 UI (rango de 2.19-1068 UI).

Determinación de la concentración de proteína lagrimal. Se determinó por Bradford, tal como fue descrito en metodología. Se observó que los pacientes con conjuntivitis alérgica tuvieron un promedio en la concentración de proteína de 0.494 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ (rango de 0-2.3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$).

Frecuencia de datos clínicos observados en pacientes con conjuntivitis alérgica. Los datos clínicos reportados con mayor frecuencia de acuerdo a la molestia manifestada por los pacientes fueron: Prurito 34.5%, enrojecimiento 24.1%, sensación de cuerpo extraño 13.8%, lagrimeo 12.1%, foto sensibilidad 5.2%, (Gráfico 2) El 10.3% restante corresponde a los pacientes eliminados del estudio.

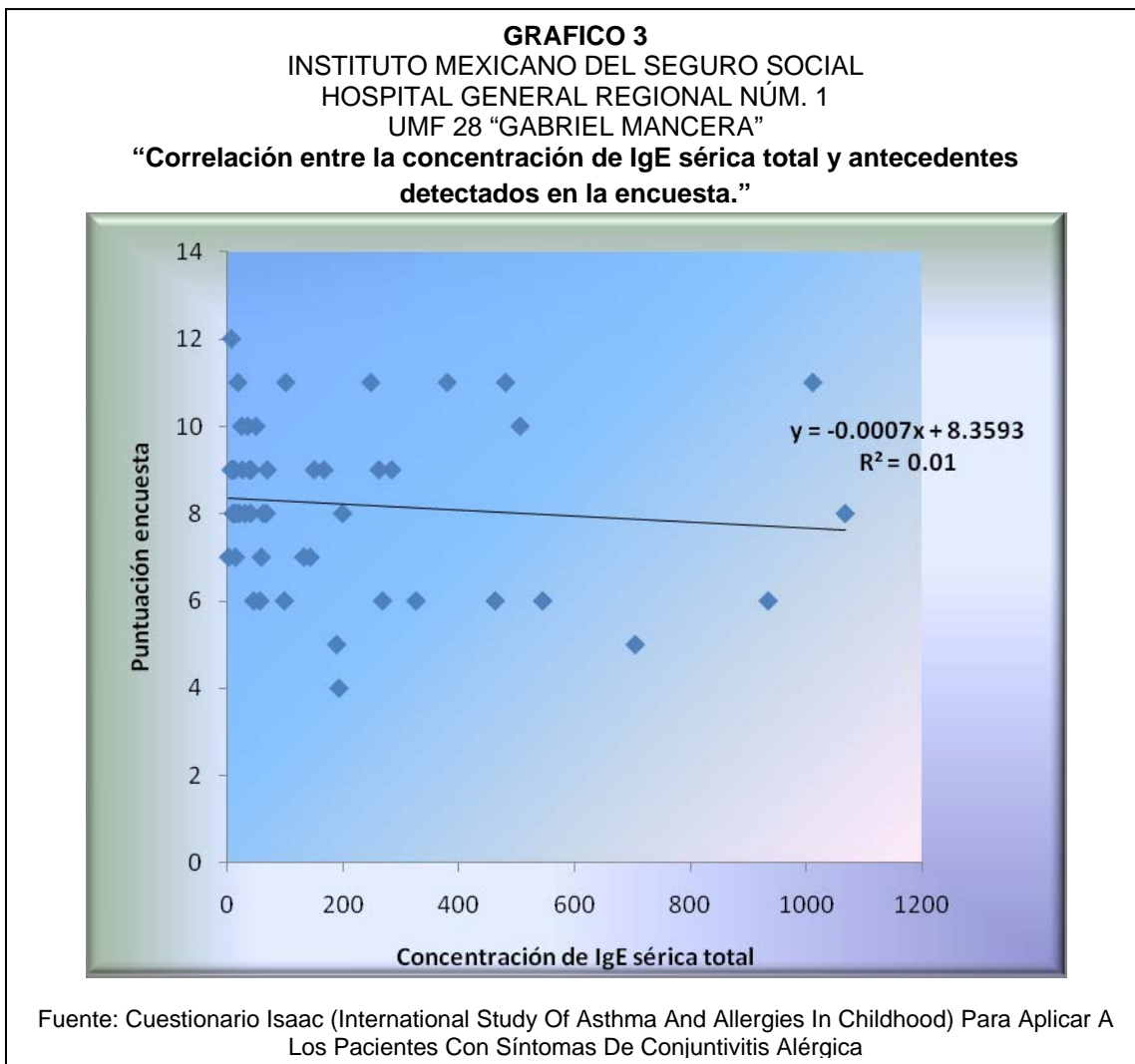


Asociación entre los antecedentes de importancia de la encuesta y la presentación de alergia ocular.

Para identificar la importancia de los antecedentes en la historia clínica del paciente, cada pregunta de la encuesta se le asignó arbitrariamente el valor de 1 a cada respuesta positiva, y el valor 0 a cada respuesta negativa. El máximo total de puntos fue de 12, lo que correspondió con el número total de preguntas. Se observó que los pacientes incluidos en este estudio tuvieron un promedio de 8 puntos en la escala de antecedentes (rango 4 - 12).

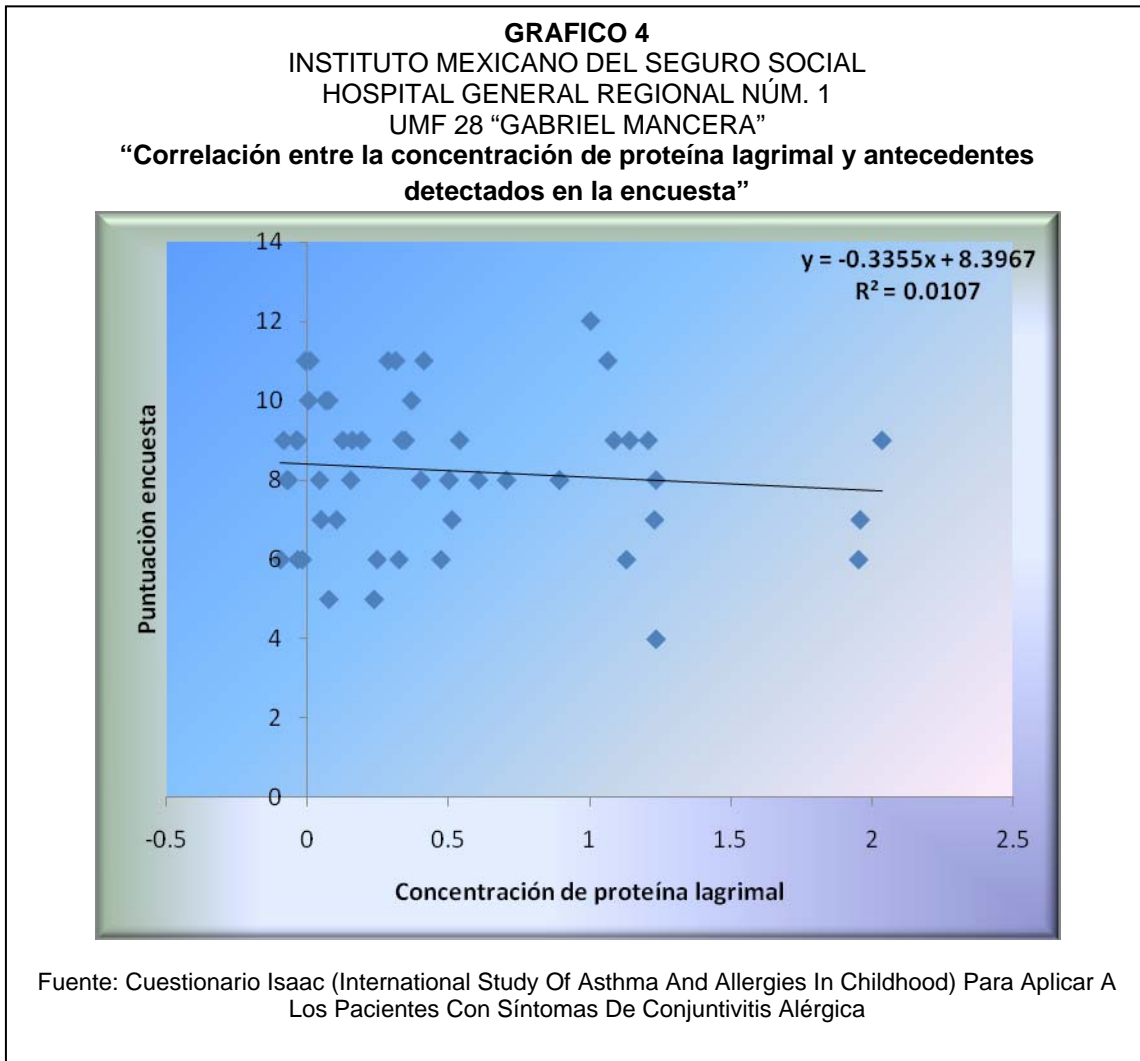
Correlación entre IgE sérica total y antecedentes detectados en la encuesta.

No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de IgE sérica total y el número de datos positivos en la encuesta aplicada a los pacientes (Gráfico 3)

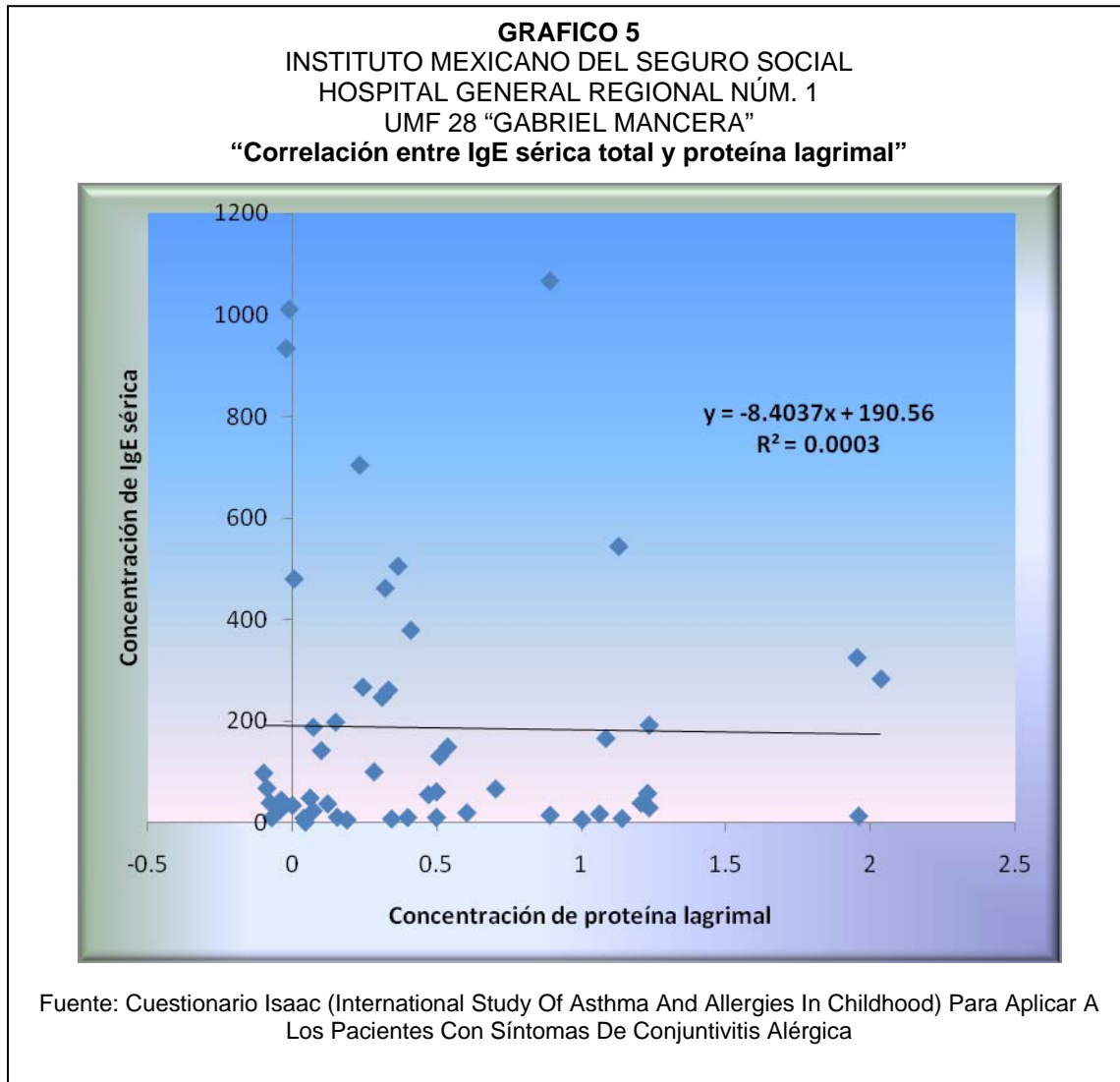


Correlación entre la concentración de proteína lagrimal y antecedentes detectados en la encuesta

No se encontraron correlaciones significativas entre la concentración de proteína lagrimal y el número de datos positivos en la encuesta aplicada a los pacientes (Gráfico 4)

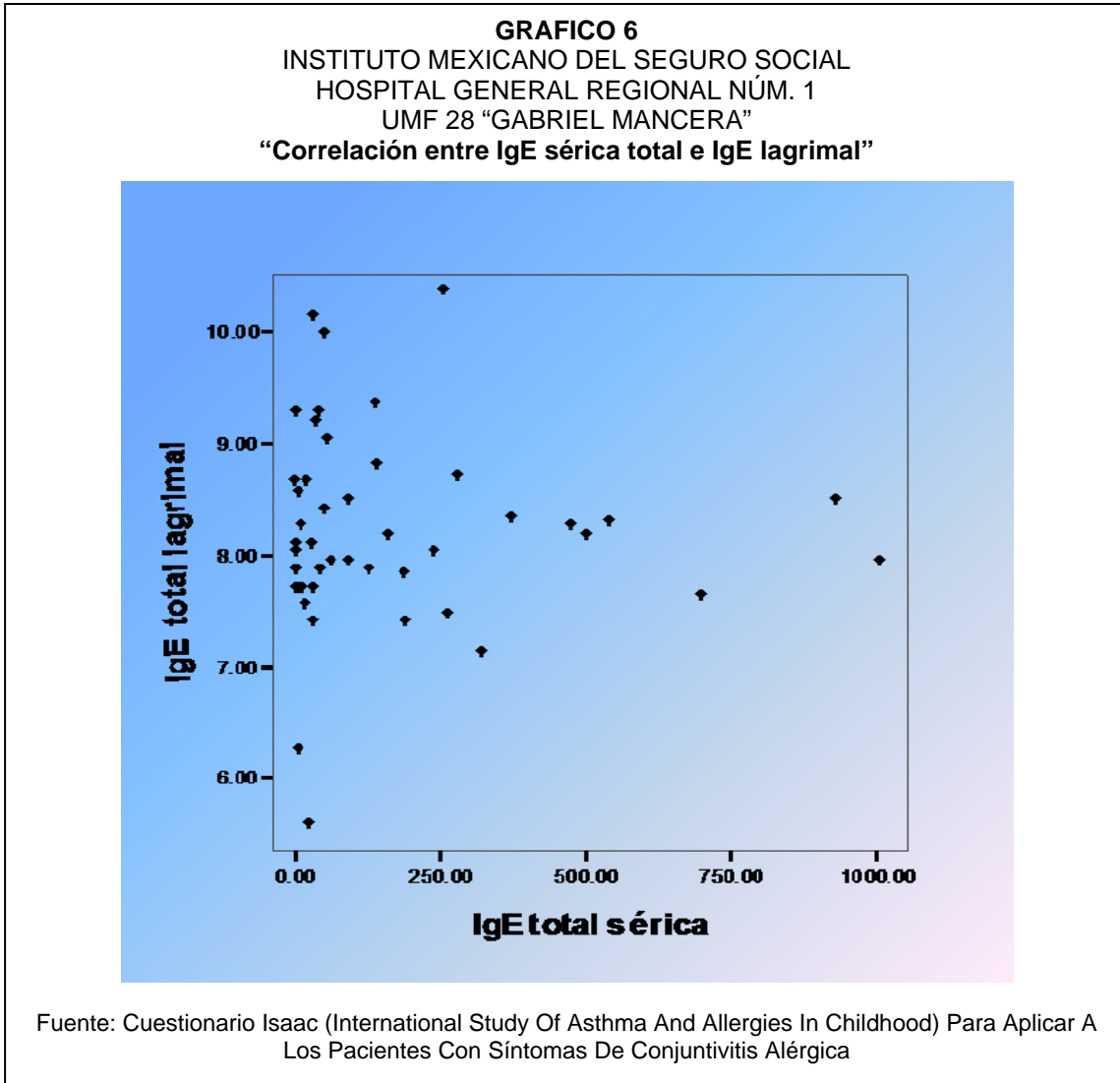


Correlación entre la IgE sérica total y la concentración de proteína lagrimal
No observamos diferencias una correlación significativa entre la IgE sérica total y la concentración proteica lagrimal. (Gráfico 5)



Correlación entre la IgE sérica total y la concentración de IgE lagrimal

En la presente investigación, observamos que no hay correlación significativa entre IgE lagrimal y total. (Gráfico 6)



CAPITULO X DISCUSIÓN

Las conjuntivitis alérgicas son una gran variedad de enfermedades inflamatorias oculares, en donde la IgE juega un papel predominante en el mecanismo de daño inmunológico mediado por la respuesta Th2.⁹

En este estudio, observamos cambios en la concentración de proteínas lagrimales y cambios en la concentración de IgE sérica total, pero no encontramos una correlación entre estos valores y la puntuación de la encuesta; estos resultados son muy similares a lo que sucede en otras enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica perene, lo cual puede explicarse debido a que la IgE total es la suma de todas las IgE con diferentes especificidades y sólo la determinación de IgE específica se ha reportado que correlaciona con los datos clínicos en rinitis alérgica perene,⁵⁵ es por eso que es imprescindible realizar determinaciones de IgE específica en nuestros pacientes con conjuntivitis alérgica para corroborar estas observaciones en alergia ocular.

Chen et al, en el 2006 observó que las grandes cantidades de IgE en suero de pacientes con Conjuntivitis Alérgica, no se correlacionaron con los datos clínicos o IgE lagrimal,⁵⁵ estos resultados son muy similares en nuestro universo de trabajo, ya que la IgE total se compone por grandes cantidades de IgE con diferentes especificidades.

Los cambios en la concentración de proteínas lagrimales pueden ser consecuencia del microambiente local, en el que podemos encontrar citocinas como IFN gamma, TNF alfa.

CAPITULO XI CONCLUSIONES.

De los resultados obtenidos en la presente investigación podemos concluir los siguientes puntos que consideramos los más relevantes:

1. Se observaron cambios en la concentración de proteína lagrimal de pacientes con conjuntivitis alérgica.
2. Se observaron cambios en la concentración de IgE sérica total en pacientes con conjuntivitis alérgica.
3. La frecuencia de sintomatología clínica en pacientes con conjuntivitis alérgica encontrada fue: prurito>enrojecimiento>sensación de cuerpo extraño > lagrimeo > fotosensibilizad.
4. Aunque no se encontraron asociaciones significativas entre concentración de IgE lagrimal, IgE total y antecedentes de la encuesta; las diferencias en la concentración proteica lagrimal son ocasionadas por el microambiente local, por lo que este estudio sienta las bases para estudiar qué moléculas se encuentran presentes en lágrima que pudieran estar dando estas diferencias y encontrar su papel como posibles marcadores biológicos de severidad.

Por lo anterior consideramos haber dado respuesta a la pregunta de investigación y haber alcanzado los objetivos planteados, sin embargo consideramos también que de contarse con mayores recursos económicos podríamos haber alcanzado un mayor grado de profundidad y asociación con las inmunoglobulinas estudiadas.

CAPITULO XII ANEXOS

ANEXO 1

CUESTIONARIO ISAAC (INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD) PARA APLICAR A LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS DE CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Nombre _____ Edad _____
Sexo _____
Fecha de captura de los datos _____ Folio _____

Conteste las siguientes preguntas:

1. ¿Tiene familiares alérgicos? SI _____ No _____
¿A qué son alérgicos? _____

2. ¿Quiénes son alérgicos? _____

3. ¿En su casa hay muñecos de peluche? SI _____ No _____

¿Cuántos? _____

4. ¿Hay libreros en el Cuarto donde duermes? SI _____ No _____

5. ¿Tienes animales en tu casa? SI _____ No _____

¿Cuántos y qué animales? _____

6. ¿Hay plantas dentro de tu casa? SI _____ No _____

¿De cuáles? _____

7. ¿Alguien fuma en su casa? SI _____ No _____

¿Quién fuma? _____

8. ¿Usted fuma? SI _____ No _____

10. ¿Hace ejercicio? SI _____ No _____

¿Tiene algún problema al hacer ejercicio? SI _____ No _____

¿Qué problema? _____

11. Donde vive, ¿la calle está pavimentada? SI _____ No _____

12. Donde vive, ¿hay cerca alguna fábrica o industria? SI _____ No _____

¿Cuáles? _____

¿A cuántas cuadras? _____

ANEXO 2

1. ¿Alguna vez ha tenido lagrimeo, enrojecimiento de los ojos, prurito ocular o descamación de los párpados sin sufrir de gripe o resfriado común?

SI _____ No _____

2. ¿Alguna vez ha experimentado lagrimeo, enrojecimiento de los ojos, prurito ocular o descamación de los párpados cuando tiene contacto con pastos, polvos caseros o animales? SI _____ No _____

3. Señale con números del 1 al 6 las principales manifestaciones clínicas de su enfermedad:

A) Enrojecimiento de los ojos _____

B) Comezón en los ojos _____

C) Lagrimeo _____

D) Sensación de cuerpo extraño _____

E) Molestia con la luz brillante _____

F) Descamación de la piel de los párpados _____

ANEXO 3

VARIABLES DE CUESTIONARIO ISAAC

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR DE LA VARIABLE
Nombre	Cualitativa	Textual	Nombre del Paciente
Edad	Cuantitativa	Continúa	Números Enteros
Sexo	Cualitativa	Nominal	1.- Femenino 2.- Masculino
Familiares alérgicos	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
A que son alérgicos	Cualitativa	Textual	1.- Polvos 2.- Pelos de Animales 3.- Solventes o Detergentes 4.- Colorantes o Endulzantes o Artificiales 5.- Textiles 6.- Otros.
Quienes son alérgicos	Cualitativa	Textual	1.- Abuelos 2.- Padre 3.- Madre 4.- Hijos 5.- Otros
Muñecos de peluche	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Cuantos	Cuantitativa	Continúa	Números Enteros
Hay libreros en el cuarto donde duermes	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Tienes animales dentro de la casa	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Cuantos y que animales	Cuantitativa Cualitativa	Continúa Textual	Números Enteros 1.- Perro 2.- Gato 3.- Pájaro 4.- Otros
Hay plantas dentro de tu casa	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Cuáles	Cualitativa	Textual	Nombre de la Planta
Alguien fuma en su casa	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
¿Quién fuma?	Cualitativa	Textual	1.- Abuelos 2.- Padre 3.- Madre 4.- Hijos 5.- Otros
8. ¿Usted fuma?	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Hace ejercicio	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Tiene algún problema al hacer ejercicio	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Qué problema	Cualitativa	Textual	1.- Fatiga 2.- Disnea

			3.- Tos 4.- Otros
La calle está pavimentada	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Hay cerca alguna fábrica o industria	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Cuáles	Cualitativa	Textual	1.- Farmacéutica 2.- Metalúrgica 3.- Textiles 4.- Derivados del Petróleo. 5.- Otros
Cuántas cuadras	Cuantitativa	Continúa	Números Enteros
Alguna vez ha tenido lagrimeo, enrojecimiento de los ojos, prurito ocular o descamación de los párpados sin sufrir de gripe o resfriado común	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Alguna vez ha experimentado lagrimeo, enrojecimiento de los ojos, prurito ocular o descamación de los párpados cuando tiene contacto con pastos, polvo casero o animales	Cualitativa	Nominal	1.- SI 2.- NO
Principales manifestaciones clínicas de su enfermedad	Cualitativa	Nominal	Manifestaciones Clínicas: 1) Enrojecimiento de los ojos 2) Comezón en los ojos 3) Lagrimeo 4) Sensación de cuerpo extraño 5) Molestia con la luz brillante 6) Descamación de la piel de los párpados

ANEXO 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha: _____

Por medio de la presente yo: _____

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado.

**“CORRELACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOGLOBULINA IgE SÉRICA e IgE LAGRIMAL EN
PACIENTES CON CONJUNTIVITIS ALÉRGICA
DE LA UMF 28”**

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad clínica de la IgE lagrimal en pacientes con datos de conjuntivitis alérgica.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

1. Acudir al servicio de Laboratorio de la UMF 28 “Gabriel Mancera” en donde se me realizarán los siguientes procedimientos: Muestra de sangre y una muestra lagrimal no invasivo y no doloroso para la determinación de IgE sérica y lagrimal respectivamente.
2. Así mismo responderé a un cuestionario sencillo sobre síntomas de conjuntivitis alérgica.

El investigador principal se ha comprometido a darme una información oportuna sobre cualquier procedimiento que se me realizará, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que plantee acerca de los procedimientos que llevarán a cabo, así como los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en el momento que yo decida sin que ello afecte la atención médica que he recibido del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos obtenidos serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del Paciente

Firma del Testigo

Nombre y

Nombre, Firma y Matrícula del Investigador Principal

CAPITULO XIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Toribio E. Conjuntivitis alérgica. *Alergia Asma e Inmunol* 1997;5(4):15-19
2. Cousin LA, Guerrero G, Peña A y col. Conjuntivitis alérgica. *Alergia Asma e Inmunol* 1997;6(4):134-138
3. Campuzano M, Juárez JC, López G y col. Alergenos y factores de riesgo en pacientes pediátricos con conjuntivitis alérgica estacional. *Rev Alerg Mex* 2002;49(4):105-11
4. Vázquez F, Salas E, Mogica JD y col. Prevalencia y factores de riesgo para conjuntivitis alérgica en población infantil. Estudio comparativo efectuado en dos comunidades. *Rev Alerg Mex* 2002;49(2):33-41.
5. Marrache F, Brunet D, Frandeboeuf J, et al. The role of ocular manifestations in childhood allergy syndromes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;18:151-5.
6. *Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergia e inmunología Clínica; 2005.*
7. Belfort R, Marbeck P, Hsu CC, Freitas D. Epidemiological study of 134 subjects with allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scan* 2007;78:38-40.
8. Bielory L. International Study for Asthma and Allergies in Childhood . Part I: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-32.
9. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. En: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editores. *Allergy: Clinical & Practice*. St. Louis: Mosby; 2006. p. 1148-61.
10. Bloch-Michel E, Verin P, Dibie A. *Alergológica. National epidemiologic. Allerg Immunol España* 1995 ;28: 234-41.
11. Allansmith Mr.: *The Eye and Immunology*. St. Louis, CV Mosby Co, 2006: 64-186.
12. Bonini S, Lambiase A, Bonini S. Genetics of ocular allergy. *Acta Ophthalmol Scan* 2000:31-2.
13. Nishimura A, Campbell-Meltzer RS, Chute K, Orrell J, Ono SJ. Genetics of allergic disease: evidence for organ-specific susceptibility genes. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;124:197-200.
14. Abelson Mb, Baird Rs, Allansmith Mr.: Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations. *Ophthalmology*, 1994;. 87: 812-814.
15. Easty DI, Birkenshaw M, Merrett J, Entwistle C, Amer B.: Immunological investigation in vernal eye disease. *Trans Ophthalmol Sc UK*. 1994; 100: 98-107.

16. Samra Z, Zavaro A, Barishak Y, Sompolinsky D.: Vernal keratoconjunctivitis. The significance of immunoglobulin E levels in tears and serum. *Int Arch Allergy appl Immun*, 1995; 74: 158-164.
17. Allansmith Mr, Hahn Gs, Simon Ma.: Tissue, tear, and serum IgE concentrations in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1996; 81:506-511.
18. Ballow M, Mendelson L.: Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, Barcelona. 2000; 66: 112-118.
19. J. S. Copete y J. Dart K. G. La medición de la IgE en fluido lagrimal: Una comparación de la recolección de lagrima a través de esponjas o un capilar. *Hospital de Ojos Moorfields, camino de la ciudad, Londres, Inglaterra*. 2003;67:301-305.
20. Kari, O. Salo P., F. Bjorksten y Backman A. La conjuntivitis alérgica, IgE total y específica en el fluido lagrimal. *Hospital Universitario Central de Helsinki Finlandia* 2005;63:97-99.
21. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):118-22.
22. Martín A; Gagliardi J; Hacia un Mejor Diagnóstico de Conjuntivitis Alérgica. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2005; 32:1:16-25.
23. Henny Herrera, Prada Pilar. Comparación de los signos y síntomas con los niveles de IgE en lagrimas, en pacientes con Conjuntivitis Alérgica. *Ciencia y Tecnología para la salud visual y Ocular*. 2007;8:37-44.
24. Aguilar D, Lima V, Rojo MI y col. Hallazgos oculares más frecuentes en pacientes con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica. *Cir Ciruj* 2007;75:13-17.
25. Rodriguez AR, Nuñez RM. Prevalencia de conjuntivitis alérgica en escolares. *Rev Mex Pediatr* 2007;74(1):16-18.
26. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):118-22.
27. Zepeda B, Rosas MA, Mitsutoshi F y col. Conjuntivitis alérgica en la infancia. *Rev Alerg Mex* 2007;54(2):41-53
28. Becerril M, Vázquez CI, Ángeles U y col. Prevalencia de enfermedades alérgicas en adultos mayores. *Rev Alerg Mex* 2008;55(3):85-91.
29. Wong CA, Gómez AJ, Delgado JA, Tello A. Conjuntivitis alérgica. *MedUNAB* 2008;11(2):168-175
30. Henny Herrera Hilda, Prada Pilar. Comparación de los signos y síntomas con los niveles de IgE en lágrimas, en pacientes con conjuntivitis alérgica. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular No. 8/ Enero-Junio* 2007.
31. Wakida G, Huerta J, Muñoz V, Garza R, y col. Frecuencia de alérgenos en las respuestas alérgicas cutáneas tipo inmediata, tardía y dual en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Alerg Mex* 1995;42:69-73.

32. Campuzano AM, Juárez EJC, López PG, Penagos PMJ, Ordaz FJC. Alergenos y factores de riesgo en pacientes pediátricos con conjuntivitis alérgica estacional. *Rev Alergia Mex* 2002;49:105-111.
33. J. García Sánchez, V. García. Actualización en Oftalmología Pediátrica 2005:55-66.
34. Yuksel H, Ding G, Sakar A, Yilmaz O, Yorgancioglu A, Celik P. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; 18:31-5.
35. Bielory L. Allergic diseases of the eye. *Med Clin N Am* 2006; 90:129-48.
36. Lanier, B. Entendiendo la reacción alérgica. *Rev Ophthal* 2006; 1:6-11.
37. Butrus SI, Abelson MB. Laboratory evaluation of ocular allergy. *IT Ophthalmol Clin* 2009;28:324-8.
38. Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1996;72: 248-254.
39. Tarrus, J. Conjuntivitis alérgica. Badalona: Esteve, 2005:14-21.
40. Suelter CH: A Practical guide to enzymology, Editorial, John Wiley & Sons, New York. 2005;240-255.
41. Stern ME, Siemasko KF, Niederkorn JY. The Th1/Th2 paradigm in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:446-50.
42. Escobar MF, Cardona R. Alergia ocular: un reto diagnóstico. *IATREIA* 2007;20(1): 372-378.
43. Dolen WK. Allergy Review Series X: Progress in diagnosis of allergy in vitro. IgE antibody in the serum – detection and diagnostic significance. *Allergy* 2003;58:717-23.
44. Butrus S. Ocular allergy: diagnosis and treatment. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:485-492.
45. Yunginger JW et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1077-84.
46. Williams PB. Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:518-24.
47. [Onguchi T](#), [Dogru M](#), [Okada N](#), [Kato NA](#), et al. The impact of the onset time of atopic keratoconjunctivitis on the tear function and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol.* 2006 Mar;141(3):569-71.
48. Abelson MB. Update on allergy medications: here's help in choosing the single best therapeutic option for ocular allergy. *Rev Ophthalmol* 2001;8.
49. Bielory L. Therapeutic targets in allergic eye disease. *Allergy Asthma Proc* 2002;22:25-28.
50. Miyazaki D. Roles of chemokines in ocular allergy and possible therapeutic strategies. *Cornea* 2004;23(suppl):S48-54.

51. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):118-22.
52. Gaytán JA, Baca O, Velsaco R y col. Comparación entre suero autólogo, clorhidrato de olopatadina y fumarato de ketotifeno, en el manejo de la conjuntivitis alérgica. *Rev Mex Oftalmol* 2005;79(1):25-31
53. Aguilar, A. Opciones Terapéuticas para las alergias oculares: una perspectiva global. *Ocular Surgery News Latin America* 2006;12:4-9.
54. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. *Surv Ophthalmol* 200;38:115-32.
55. CHEN ST, *et al.* Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 39, 212-218, 2006.