

# **TESIS DOCTORAL**

## **TÍTULO**

**" ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LAS  
CONJUNTIVITIS EN NUESTRO MEDIO."**

*Autor: JORGE ALVAREZ MARÍN*

## **DIRECTORES**

Dr. Fernando de la Torre Morín

Prof. Manuel Antonio González de la Rosa

Tutora: Dra. Carmen Gloria Mesa Moreno

*Servicios de Oftalmología y Alergología del Hospital Ntra. Sra. de la  
Candelaria.*

*Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.*

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

**" ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LAS  
CONJUNTIVITIS EN NUESTRO MEDIO."**

TRABAJO PRESENTADO POR:

***JORGE ALVAREZ MARÍN***

para optar al grado de Doctor en Medicina

La Laguna, Diciembre de mil novecientos noventa y siete.

## CONFORMIDAD DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Don *Fernando de la Torre Morín*,

Jefe de Servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Candelaria,

CERTIFICA que

*Jorge Alvarez Marín*,

licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “*Aspectos epidemiológicos de las conjuntivitis en nuestro medio*”, para ser presentado ante el Tribunal como Tesis Doctoral.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el Tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna (Santa Cruz de Tenerife) a diecinueve de Diciembre de mil novecientos noventa y siete.

*Dr. Fernando de la Torre Morín*

## CONFORMIDAD DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Don *Manuel Antonio González de la Rosa*,

Catedrático de Oftalmología de la Universidad de La Laguna, y Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias,

CERTIFICA que

*Jorge Alvarez Marín*,

licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “*Aspectos epidemiológicos de las conjuntivitis en nuestro medio*”, para ser presentado ante el Tribunal como Tesis Doctoral.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el Tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna (Santa Cruz de Tenerife) a diecinueve de Diciembre de mil novecientos noventa y siete.

*Prof. Manuel Antonio González de la Rosa*

*A Pilar*

*A Eduardo*

*A mis padres*

*A Manuel*

## **AGRADECIMIENTOS:**

Deseo manifestar mi más sincero agradecimiento:

Al Dr. Fernando de la Torre Morín por darme su apoyo y entera colaboración para la realización de este trabajo.

Al Prof. Manuel Antonio González de la Rosa por su incondicional disponibilidad.

A la Dra. Carmen Gloria Mesa por su apoyo científico y humano.

A todo el personal del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de Candelaria, en especial a Yésica, a Mercedes y a Carmen.

Al personal del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de Candelaria.

Al personal de la Consulta de Oftalmología del Centro de Especialidades J.A. Rumeu Hardisson, en especial a Lupe, a Soledad, a Covadonga y a Conchi.

Al personal de laboratorio del Centro de Especialidades J.A. Rumeu Hardisson, en especial a Angustias.

Al personal del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Ntra. Sra. de Candelaria, en especial a Nínive y al Dr. Agustín González por su desinteresada, incondicional e inestimable ayuda siempre que me fue necesaria.

## **- TABLA DE CONTENIDO**

<b>I.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
1.- LA CONJUNTIVA.....	11
1.1.- Anatomía .....	11
1.2.- Estructura histológica.....	13
1.3.- Glándulas de la conjuntiva.....	14
1.4.- Riego sanguíneo.....	15
1.5.- Riego linfático.....	16
1.6.- Inervación .....	17
1.7.- Fisiopatología de las conjuntivitis.....	19
1.7.1.- Mecanismos de defensa oculares externos .....	19
1.7.2.- La respuesta inflamatoria ocular .....	21
1.7.3.- Mecanismos de la inflamación ocular.....	34
1.7.4.- Signos y síntomas de inflamación ocular.....	36
2.- FLORA CONJUNTIVAL .....	44
2.1.- Flora microbiana de la conjuntiva clínicamente normal .....	44
2.2.- Flora microbiana conjuntival patológica .....	50
3.- CLASIFICACIÓN DE LAS CONJUNTIVITIS.....	58
4.- CONJUNTIVITIS INFECCIOSAS.....	59
4.1.- Conjuntivitis bacterianas.....	59
4.1.1.- Conjuntivitis Bacteriana Hiperaguda.....	60
4.1.2.- Conjuntivitis bacteriana aguda.....	62
4.1.3.- Conjuntivitis bacteriana crónica.....	63
4.1.4.- Conjuntivitis por clamidias .....	66
4.1.5.- Conjuntivitis bacteriana granulomatosa (Síndrome oculoglandular de Parinaud).....	75
4.1.6.- Conjuntivitis leñosa.....	76
4.2.- Blefarconjuntivitis.....	77
4.2.1.- Blefarconjuntivitis estafilocócica.....	78
4.2.2.- Blefarconjuntivitis seborreica .....	80
4.2.3.- Disfunción de las glándulas de Meibomio.....	81
4.2.4.- Orzuelo .....	82
4.2.5.- Chalación .....	83
4.3.- Conjuntivitis víricas.....	83
4.3.1.- Queratoconjuntivitis por adenovirus .....	88
4.3.2.- Molluscum contagiosum.....	93
4.3.3.- Papiloma .....	93
4.3.4.- Conjuntivitis hemorrágica aguda epidémica.....	93
4.3.5.- Herpes.....	94
4.3.6.- Otros .....	95
4.4.- Conjuntivitis micótica.....	96
4.4.1.- Conjuntivitis micóticas granulomatosas .....	96

4.4.2.- Conjuntivitis micóticas no granulomatosas .....	97
4.5.- <i>Conjuntivitis por parásitos</i> .....	98
5.- CONJUNTIVITIS NO INFECCIOSAS.....	100
5.1.- <i>Conjuntivitis irritativas</i> .....	100
5.1.1.- Reacciones adversas a medicamentos tópicos.....	100
5.1.2.- Conjuntivitis ocupacional .....	102
5.1.3.- Conjuntivitis asociada al insomnio .....	103
5.2.- <i>Conjuntivitis alérgicas</i> .....	103
5.2.1.- Epidemiología.....	103
5.2.2.- Clasificación.....	110
5.2.3.- Diagnóstico .....	111
5.2.4.- Diagnóstico diferencial .....	119
5.2.5.- Tratamiento.....	119
5.2.6.- Formas clínicas .....	124
5.3.- <i>Conjuntivitis asociadas a desórdenes mucocutáneos</i> .....	157
5.3.1.- Queratoconjuntivitis asociada a la Rosácea.....	160
5.3.2.- Penfigoide ocular cicatricial.....	161
5.3.3.- Pénfigo vulgar .....	166
5.3.4.- Eritema multiforme .....	168
5.4.- <i>Conjuntivitis mecánicas</i> .....	171
5.4.1.- Queratoconjuntivitis Límica Superior.....	171
5.4.2.- Síndrome de laxitud palpebral .....	172
5.4.3.- Síndrome de imbricación palpebral .....	173
5.4.4.- Síndrome de la pesca de moco .....	173
5.5.- <i>Conjuntivitis por sequedad ocular</i> .....	173
6.- CUADRO DIAGNÓSTICO DE LAS CONJUNTIVITIS FOLICULARES.....	183
<b>II.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>191</b>
HIPÓTESIS .....	192
OBJETIVOS.....	192
<b>III.- MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>195</b>
1.- <i>Población del estudio</i> .....	196
2.- <i>Diseño</i> .....	199
3.- <i>Fases del estudio</i> .....	199
4.- <i>Metodología de laboratorio</i> .....	202
4.1.- Cultivo conjuntival.....	202
4.2.- Citología conjuntival.....	206
4.3.- Pruebas para Chlamydia .....	207
4.4.- Pruebas alérgicas “in vivo” .....	211
4.5.- Pruebas alérgicas “in vitro” .....	216
5.- <i>Método estadístico</i> .....	231
5.1: Justificación del tamaño de la muestra: .....	231



5.2 Análisis estadístico:.....	232
<b>IV.- RESULTADOS .....</b>	<b>233</b>
1.- MUESTRA: .....	234
1.1.- Datos demográficos.....	234
2.- CONJUNTIVITIS VISTAS EN CONSULTA.....	238
2.1.- Frecuencia de diagnósticos de sospecha.....	238
2.2.- Frecuencia de diagnósticos finales .....	239
2.3.- Correlación entre diagnósticos de sospecha y diagnósticos finales: .....	241
2.- AFLUENCIA GLOBAL DE CONJUNTIVITIS .....	242
3.- CONJUNTIVITIS INFECCIOSAS.....	244
3.1.- Flora conjuntival normal .....	244
3.2.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis infecciosas:.....	244
3.3. Conjuntivitis bacterianas.....	247
3.4. Conjuntivitis por <i>Chlamydia</i> .....	257
3.5.- Conjuntivitis víricas.....	259
4.- CONJUNTIVITIS NO-INFECCIOSAS.....	261
4.1.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis no-infecciosas.....	261
4.2.- Conjuntivitis alérgicas.....	263
4.3.- Conjuntivitis no-alérgicas.....	283
5.- CLÍNICA GLOBAL.....	285
<b>V.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>293</b>
1.- INCIDENCIA ESTACIONAL DE LAS CONJUNTIVITIS.....	294
2.- FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CONJUNTIVITIS .....	295
3.- FLORA CONJUNTIVAL NORMAL.....	297
4.- FLORA CONJUNTIVAL PATÓGENA .....	299
5.- ANTIBIOGRAMA.....	301
6.- CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS:.....	308
7.- CONJUNTIVITIS NO-INFECCIOSAS Y NO-ALERGICAS:.....	313
8.- CLÍNICA.....	314
<b>VI.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>317</b>
1.- Conclusiones.....	318
2.- Clasificación.....	320
3.- Algoritmo diagnóstico-terapéutico.....	321
<b>- ABREVIATURAS:.....</b>	<b>322</b>
<b>-. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>323</b>

## **I.- INTRODUCCIÓN**

## **1.- LA CONJUNTIVA**

### **1.1.- Anatomía**

La conjuntiva (de *conjugere*, reunir), es una membrana mucosa que une el globo ocular a los párpados, revistiendo a la vez la cara posterior de los párpados y la parte anterior del globo ocular. En su parte anterior queda abierta a nivel de la hendidura palpebral, y en su parte posterior, su epitelio se continúa con el corneal, así como con el epitelio del aparato de drenaje lagrimal a través de los puntos lagrimales <sup>1</sup>.

Aunque la conjuntiva constituye un todo continuo, se la divide en tres porciones con fines descriptivos:

#### **1.1.1.- Conjuntiva palpebral**

Íntimamente adherida a la cara posterior de los tarsos, y relacionándose, más allá de estos, con las fibras musculares lisas del *músculo de Müller*. En el borde libre de los párpados se une a la piel, formándose a nivel de su unión una clara línea divisoria, la *línea gris*.

Cerca del fondo de saco presenta una serie de pliegues transversales que empiezan en el borde orbitario del tarso y limitan surcos dirigidos en igual sentido. Son pliegues de locomoción que aparecen después del nacimiento.

#### **1.1.2.- Conjuntiva del fondo de saco**

Repliegue formado por la mucosa conjuntival al pasar del párpado al globo ocular. Se trata de un fondo de saco (*fórnix*) irregularmente circular que corresponde sucesivamente al *surco orbitopalpebral superior*, al *surco orbitopalpebral inferior*, a la *comisura interna* y la *comisura externa*. El fondo de saco conjuntival varía en su profundidad siendo mayor a nivel superior que a nivel inferior, y a nivel externo que a nivel interno, en el que está casi borrado al hallarse ocupado por la carúncula.

### **1.1.3.- Conjuntiva ocular o bulbar**

Porción más delgada de la conjuntiva, que recubre la parte libre del globo ocular. Se divide en tres porciones:

- 1.- **Porción Esclerótica:** Pasa por delante de los tendones de los cuatro músculos rectos. Delgada y transparente, deja ver en toda su extensión el color blanco de la membrana subyacente. Está unida a la esclerótica por un tejido celular laxo, que se confunde insensiblemente con la parte anterior de la cápsula de Tenon. En esta capa celular subconjuntival o epiesclerótica aparecen en el adulto cierta cantidad de vesículas adiposas que dan una coloración amarillenta a la zona que ocupan.
- 2.- **Porción Corneal:** Llegada a la córnea, la conjuntiva se adhiere íntimamente al contorno de esta membrana y forma, en la línea de soldadura esclerocorneal, una zona circular de estructura particular y de reacción patológica especial, que se designa con el nombre de *limbo* o *anillo conjuntival*. Pasado el limbo, ya encima de la córnea, la conjuntiva pierde su corion, constituyendo la capa epitelial anterior de la córnea reforzada con la lámina elástica anterior.
- 3.- **Porción del ángulo interno:** Se destacan dos estructuras de importancia:
  - La *Carúncula lagrimal*: Pequeña eminencia rojiza en forma de pezón, que ocupa el espacio que interceptan entre sí las porciones lagrimales de los dos párpados. Su base descansa sobre la conjuntiva formando cuerpo con ella. Está constituida por una masa de 10 a 12 folículos pilosos provistos de glándulas sebáceas, glándulas sebáceas independientes y glándulas acinotubulares de Krause (glándulas lagrimales accesorias conjuntivales).
  - El *Pliegue Semilunar*: Pliegue de la conjuntiva bulbar en forma de media luna vertical, situado ligeramente por fuera de la carúncula. Se trata de un órgano rudimentario que representa a la membrana nictitante de las aves <sup>2</sup>.

## **1.2.- Estructura histológica**

La conjuntiva está constituida por un *tejido epitelial mixto* de recubrimiento y secretor glandular, que reposa sobre un *tejido trofomecánico* subyacente, del que está separado por una membrana basal.

La conjuntiva se compone de dos capas, una profunda *corion o dermis*, y otra superficial o *epitelial*.

### **1.2.1.- Dermis, corion o tejido trofomecánico**

Se divide a su vez en dos capas:

1.- **Capa Superficial o Adenoide:** Formada por mallas conjuntivas finas plexiformes de disposición papilar, apoyadas en numerosos capilares. Está compuesta por fibrocitos, fibras de colágeno, reticulina y elastina.

En ella se encuentran gran cantidad de linfocitos formando una *capa linfoide*, que en ausencia de inflamación forman pequeños nódulos, pero no folículos. Esta capa tiene un espesor de 50 a 70  $\mu\text{m}$ . Predomina a nivel de los fondos de saco, en donde se organiza en estructura folicular. En ella encontramos alrededor de 100.000 linfocitos, 20 a 40.000 plasmocitos y unos 5.000 mastocitos por  $\text{mm}^3$  de tejido.

La aparición de una reacción inflamatoria provoca la aparición de *folículos* observables por biomicroscopía.

Esta capa linfoide no aparece en el nacimiento, sino que se desarrolla a partir de la 8ª a la 12ª semana de vida, probablemente por la influencia de la flora saprófita.

2.- **Capa Profunda o Fibrosa:** Es de seis a diez veces más gruesa y ofrece fascículos conjuntivos muy voluminosos. En ella se encuentran vasos, nervios y algunas glándulas.

### **1.2.2.- Capa epitelial**

El epitelio es cilíndrico en la parte palpebral y pavimentoso estratificado en las otras regiones. Comprende dos capas en la conjuntiva tarsiana y en la región anterior de los fondos de saco. Por el contrario, la conjuntiva bulbar presenta de seis a ocho capas de células, acentuándose la disposición pavimentosa a nivel del limbo.

En ambas variedades se diferencian células de tipo caliciforme secretoras de mucina a nivel de las capas más superficiales.

#### **- Funciones de la histología de la capa superficial**

- 1.- De *protección*: Constituye una barrera mecánica a la invasión de microorganismos.
- 2.- De *defensa*: Por la presencia de células de Langerhans encargadas de la presentación del antígeno al sistema inmunitario, asegurando el primer estadio de la hipersensibilidad de contacto<sup>3</sup>.
- 3.- De *intercambio*: Por la presencia de microvilli.
- 4.- *Mecánica*: Facilitando los movimientos. La superficie celular está sobreelevada por micropliegues de 0,4 a 0,5  $\mu\text{m}$  de espesor y 0,4 a 0,5  $\mu\text{m}$  de altura, que disminuyen la superficie de rozamiento y retienen la película lagrimal, que a su vez actúa como lubricante.
- 5.- *Estabilización de la película lagrimal*: Los microvilli y micropliegues retienen la película lagrimal protegiéndola del efecto de barrido del parpadeo.

### **1.3.- Glándulas de la conjuntiva**

Además de las células caliciformes, que pueden ser consideradas como glándulas unicelulares productoras de mucina, se encuentran dos tipos distintos de disposiciones celulares descritos como formaciones glandulares:

- 1.- **Glándulas tubulosas de Henle**: Localizadas en el fondo de saco de la conjuntiva tarsiana y formadas por una inflexión del epitelio en la dermis. Carecen de red vascular propia y su naturaleza glandular no está aún establecida.

- 2.- **Glándulas acinosas de Krause y de Wolfring-Ciaccio:** Son formaciones aberrantes análogas a las glándulas lagrimales. Las *glándulas de Krause* están localizadas a nivel del fondo de saco superior. Las *glándulas de Wolfring-Ciaccio* se localizan a nivel tarsal, sobre las glándulas de Meibomio.

## **1.4.- Riego sanguíneo**

### **1.4.1.- Arterias**

La circulación arterial se puede dividir en dos porciones:

- 1.- **Porción palpebral:** Proceden principalmente de las *arterias palpebrales* y, de forma accesoria de las ramas que circundan el borde de la órbita: la *lagrimal*, la *supraorbitaria*, la *infraorbitaria*, la *temporal superficial* y la *transversal de la cara*.
- 2.- **Porción del fondo de saco y bulbar:** De la región del fondo de saco parten numerosas ramas arteriales que se dirigen hacia el contorno de la córnea irradiándola. Las *arterias conjuntivales posteriores*, tienen un trayecto irregular y flexuoso con numerosas divisiones y anastomosis, deteniéndose a 3 ó 4 milímetros por fuera de la circunferencia de la córnea.

La distribución de las arterias conjuntivales es bastante uniforme. Forman una primera red de mallas anchas e irregulares a nivel del tejido subconjuntival. De esta *red subconjuntival*, emergen multitud de ramas ascendentes, que penetran en el espesor de la corion, formando una segunda red o *red terminal*, formada por mallas extremadamente finas. De esta red emergen, en las porciones de la mucosa provistas de papilas, las asas vasculares destinadas a esas eminencias dérmicas.

- 3.- **Porción pericorneal:** La porción de conjuntiva que rodea los 3 a 4 milímetros más próximos de la córnea, esta irrigada por las *arterias ciliares anteriores*, procedentes de las *arterias musculares*, que irrigan a los cuatro músculos rectos. Ordinariamente se encuentran dos arterias ciliares por cada uno de los músculos recto superior, recto inferior y recto interno y solamente una para el recto externo. Estas arterias se separan de las musculares a nivel de los tendones de los músculos citados y se dirigen luego hacia la córnea, siguiendo en todo su curso

la misma dirección que las arterias conjuntivales posteriores, pero situándose en un plano más profundo directamente sobre la cara externa de la esclerótica.

Cuando las arterias ciliares llegan a uno o dos milímetros de la soldadura esclerocorneal, perforan la esclerótica y van a desembocar en el *círculo arterial mayor del iris*, contribuyendo así a su formación. En el momento de desaparecer en el espesor de la esclerótica, envían hacia la conjuntiva cierto número de ramas, a las que se da el nombre de *arterias conjuntivales anteriores*. Estas arterias siguen un trayecto recurrente en sentido posterior para encontrarse con las arterias conjuntivales posteriores, con las que se anastomosan, para terminar en el anillo conjuntival colocado inmediatamente por detrás de la circunferencia de la córnea.

### **1.4.2.- Venas**

Las venas conjuntivales se distribuyen también en dos zonas:

- 1.- **Zona Palpebral**: Constituida por la conjuntiva palpebral, la conjuntiva del fondo de saco y la parte posterior de la conjuntiva bulbar. Cada rama arterial va acompañada de una o dos ramas venosas que van a desembocar en los territorios tributarios de la *vena oftálmica*, y en los de las *venas palpebrales*, que drenan a la *vena facial* y de aquí a la *vena temporal superficial*.
- 2.- **Zona Ciliar**: Drenan a las *venas ciliares anteriores* y de aquí a la *vena oftálmica*.

### **1.5.- Riego linfático**

La conjuntiva presenta una rica red linfática anastomótica. Forma una red perilímbica situada a 1 mm del limbo, que drena a los profundos canales situados en la profundidad del estroma conjuntival. Estos, a su vez, se unen con el drenaje linfático de los párpados, que se divide en dos grupos<sup>34</sup>:

- 1.- **Grupo medial o nasal**: Drena las dos terceras partes mediales del párpado inferior y el tercio medial del párpado superior, converge hacia la nariz, sigue a la vena facial y termina en los dos grandes ganglios linfáticos maxilares.



2.- **Grupo lateral**: Drena la porción restante de los dos párpados y acaba en los ganglios parotídeos delante del trago preauriculares.

El drenaje se realiza a los ganglios preauriculares y de aquí a los ganglios cervicales.

## **1.6.- Inervación**

Las terminaciones nerviosas sensitivas de la conjuntiva proceden de distintas vías nerviosas <sup>4</sup>:

1.- ***Rama oftálmica de Willis*** del V par craneal:

- *Nervio lagrimal*: Inerva el tercio externo de la conjuntiva palpebral y la mitad externa de la conjuntiva bulbar.
- *Nervio nasal*: Inerva el tercio interno de la conjuntiva palpebral y la mitad de la conjuntiva bulbar.
- *Nervio Frontal*: Inerva la parte media de la conjuntiva palpebral superior.

2.- ***Nervios ciliares anteriores***: Después de transcurrir de atrás a delante en el espacio supracoroideo, forman alrededor de la córnea un rico plexo denominado *plexo anular pericorneal*, inervando la conjuntiva límbica.

3.- ***Nervio infraorbitario***: Rama del nervio *maxilar superior*, inerva la parte media de la conjuntiva palpebral inferior.

Los ramos conjuntivales nacidos del lagrimal y del nasal externo, terminan parte en la dermis y parte en la epidermis, formando diferentes tipos de terminaciones:

1.- **Terminaciones intradérmicas**: Los filetes nerviosos, después de haberse ramificado por la dermis, terminan en según cinco modalidades:

- ***Terminaciones por extremidades libres***: Se observan en las papilas o en pleno corion mucoso (*nervios sensitivos*), en los vasos (*nervios vasculares*) y en las glándulas (*nervios glandulares*).
- ***Terminaciones por corpúsculos de Krause***: Tienen el valor de los corpúsculos táctiles y están situados en las capas superficiales de la dermis mucosa, presentándose a la vista bajo la forma de pequeñas masas esféricas, ovoideas o piriformes. Se desarrollan preferentemente en la parte

superoexterna de la mucosa, en la zona del nervio lagrimal. Se cuentan 5 ó 6 por  $40 \text{ mm}^2$  de superficie, y miden de 25 a  $60 \mu$ .

Al igual que los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Krause están individualmente relacionados con una o dos fibras nerviosas, *fibras aferentes del corpúsculo*, que llegan a él por uno de sus polos para arrollar su superficie exterior y penetrar finalmente en él.

- **Terminaciones por penachos nerviosos:** Son paquetes de fibrillas nerviosas amielínicas más o menos entrecruzadas, que se diferencian de los corpúsculos de Krause en que no presentan túnica ni sustancia granulosa.
- **Terminaciones por plexos:** Son redes de fibras nerviosas amielínicas extremadamente variables en su forma, que se caracterizan por ser muy varicosas, retraerse irregularmente sobre sí mismas y terminar libremente.
- **Terminaciones por cintillas:** Son cintas resultantes del ensanchamiento de una fibra nerviosa amielínica. Pueden ser rectas, flexuosas u onduladas. Tienen distinta anchura y sus bordes se hallan erizados en puntas triangulares.

2.- **Terminaciones intraepiteliales:** Los filetes nerviosos de la conjuntiva no terminan en el corion, sino que se extienden hasta el revestimiento epitelial, en donde pierden su mielina para formar un *plexo subepitelial*, de donde parten fibrillas sumamente finas que se distribuyen por las papilas dérmicas; otras atraviesan la membrana basal y van a terminar en la capa epitelial, donde forman un segundo plexo, el *plexo interepitelial*.

La fibrillas intraepiteliales terminan en pequeños abultamientos en forma de botones, más o menos próximos a la superficie de la mucosa. Entre las células epiteliales de la conjuntiva se encuentran corpúsculos estrellados que recuerdan a las células intraepidérmicas de Langerhans.

## **1.7.- Fisiopatología de las conjuntivitis**

### **1.7.1.- Mecanismos de defensa oculares externos**

Los ojos están dotados de un sistema de defensas inespecíficas formadas por los anejos oculares con carácter protectorio (epitelio córneo-conjuntival y párpados), por la secreción lagrimal, por la flora protectora y por la reacción inflamatoria aguda.

La *conjuntiva* normal constituye una barrera natural a la invasión por sustancias exógenas biológicas o inertes. Su superficie externa está constituida por un epitelio estratificado de gran cohesión, situados sobre una lámina linfocitaria, que se moviliza rápidamente ante cualquier estímulo antigénico, interviniendo en la síntesis local de anticuerpos <sup>5</sup>. Las células conjuntivales, como todas las células, son capaces de sintetizar interferón cuando son infectadas por un virus. El interferón ejerce una acción protectora en las otras células frente a la multiplicación del virus. La conjuntiva también es rica en células caliciformes productoras de moco, el cual atrapa y elimina de forma mecánica a cuerpos extraños y gérmenes.

La conjuntiva humana normal contiene un gran número de células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas, mastocitos y células de Langerhans. Muchas de las células inflamatorias que normalmente se encuentran en la conjuntiva, se encargan de la fagocitosis y procesamiento de antígenos para su eliminación y memorización inmunológica. Las células epiteliales de la conjuntiva también pueden participar en la fagocitosis, habiendo sido demostrada en las infecciones por listeria y por clamidia <sup>12</sup>. A nivel conjuntival existe una diapedesis fisiológica, encontrándose neutrófilos polinucleares e histiocitos en las secreciones conjuntivales normales <sup>5</sup>. Las células epiteliales y los leucocitos poseen lisosomas con hidrolasas ácidas de potente efecto antimicrobiano.

Los *párpados* se cierran de forma refleja limpiando y lubricando la superficie conjuntivo-corneal, concentrando en el ángulo interno los elementos en suspensión que se encuentren en la película lagrimal, eliminando mediante este barrido mecánico todo tipo de detritus inertes y microorganismos. Las *pestañas* interceptan las partículas pequeñas, impidiendo su acceso a la superficie ocular.

## *Introducción*

---

La **lágrima** lava los materiales exógenos, las toxinas y los alérgenos diluidos. Se compone de tres capas superpuestas:

a.- *Capa profunda o mucosa*: Formada por fosfolípidos y mucoproteínas, producto de secreción de las células caliciformes de la conjuntiva, que penetran en la superficie del epitelio corneal como microvellosidades. Protegen la membrana plasmática y sus enzimas de superficie.

Estas mucoproteínas tienen capacidad viricida, especialmente sobre mixovirus, ya que sirven de sustrato a los enzimas virales impidiendo así la fijación de los mismos a los receptores celulares.

b.- *Capa media o acuosa*: Es la más gruesa de las tres. Contiene inmunoglobulinas, complemento, lisozima y otros componentes bacteriostáticos.

c.- *Capa externa o lipídica*: Formada por los productos de secreción de las glándulas de Meibomio y otras glándulas sebáceas de los párpados. Su función principal es la de mantener estable la película lagrimal entre cada parpadeo y reducir la evaporación.

La **variación del pH lagrimal**, que tiene lugar durante el parpadeo, es de una importancia relevante en el control de la población de gérmenes, ya que la mayoría requiere un pH estable para su desarrollo. El pH lagrimal con los ojos abiertos se estabiliza en 9,3 a los 50 segundos. Al cerrar los párpados se provoca una acidificación rápida, pudiendo alcanzarse un pH de 6 a 6,5 <sup>6</sup>.

A nivel microscópico la *lactoferrina*, la *lisozima*, la *beta-lisina* y la *IgA secretora* interactúan para controlar la flora conjuntival y la adherencia bacteriana.

Parte de las defensas oculares externas dependen del sistema inmunitario. El tejido linfóide asociado a la conjuntiva está constituido por linfocitos B, T, K (*Killer*) y NK (*Natural Killer*), integrantes de la inmunidad celular y humoral. Los canales linfáticos que se inician a nivel de las arcadas limbares constituyen una conducción para los linfocitos estimulados. La linfa pasa a los nódulos linfáticos preauriculares y submandibulares. Los linfocitos y las células blancas regresan a través del sistema de la carótida externa a los párpados y al globo a través de la arteria oftálmica. La efectiva eliminación de los agentes agresores permite la curación y restauración de la estructura normal del globo ocular.

La enfermedad altera estas defensas naturales, situación que debe ser detectada y corregida por el oftalmólogo.

### **1.7.2.- La respuesta inflamatoria ocular**

#### **1.- Mecanismos de la respuesta inmunológica**

La *inmunidad* es aquella capacidad de un huésped que le permite protegerse de la infección o reinfección por un agente microbiano; pero también puede inducir efectos indeseables resultantes de la interacción de una sustancia extraña con las defensas del huésped. A este último tipo de respuesta la llamaremos *alergia* e *hipersensibilidad*. El término de alergia fue introducido por von Pirquet en 1906 <sup>7</sup>, quien planteó la hipótesis de que la respuesta del huésped a sustancias exógenas, independientemente de su efecto beneficioso o indeseable, dependía de un mismo mecanismo biológico. von Pirquet definió la alergia como un estado de reactividad alterada <sup>8</sup>.

A las sustancias exógenas capaces de evocar una respuesta inmunológica se les denomina *antígenos*. Cuando una sustancia necesita unirse a una proteína transportadora para evocar una respuesta inmunológica al no ser capaz de desarrollarla por sí misma se le denomina *hapteno*.

La función inmunitaria implica el reconocimiento de las sustancias exógenas como tales. Este proceso se controla a través del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad* localizado en el brazo corto del cromosoma 6. En el hombre fue descubierto por Dausset en 1958, en los leucocitos, por lo que en el hombre se le denomina *antígeno leucocitario humano* (sus siglas en inglés son *HLA*). Consta de 4 regiones A, B, C (determinan los antígenos de superficie de cada organismo haciéndolo único) y D (sintetiza las proteínas encargadas de la regulación del sistema inmunitario y de sus componentes: Linfocitos, macrófagos y niveles de complemento). Es decir que las regiones A, B y C determinan lo que es antigénicamente una persona, y la región D la respuesta ante cualquier diferencia <sup>8</sup>.

Se habla de inmunidad *innata*, cuando nos referimos a aquellas propiedades inmunológicas que son determinadas genéticamente, y de inmunidad *adquirida*

cuando nos referimos a la inmunidad que se desarrolla tras alguna forma de sensibilización.

## **2.- Inmunidad inespecífica**

Esta forma de inmunidad no requiere un reconocimiento inmunológico específico de las sustancias exógenas, e incluye la función barrera de la piel, la fagocitosis inespecífica (por las células NK) y algunas sustancias antimicrobianas del suero y de las secreciones externas entre las que destacan:

1.- *Lisozima*: Muramidasa que se une al complejo mucopéptido de la pared de ciertas bacterias gram positivas. Es poco activa frente a gérmenes patógenos, basándose su acción principal en el control del crecimiento de la flora saprófita. Su concentración lagrimal es de 1 a 1,5  $\mu\text{g/l}^5$ .

2.- *Lactotransferrina*: Glicoproteína presente en numerosas secreciones externas, que posee actividad bacteriostática por privación de hierro (elemento importante para el crecimiento bacteriano).

3.- *Transferrina sérica*: Proteína que atraviesa la barrera hemato-lagrimal para pasar a formar parte del contenido lagrimal en bajas concentraciones (20 mg/l). Capta el hierro de forma reversible desempeñando la misma actividad bacteriostática que la lactotransferrina.

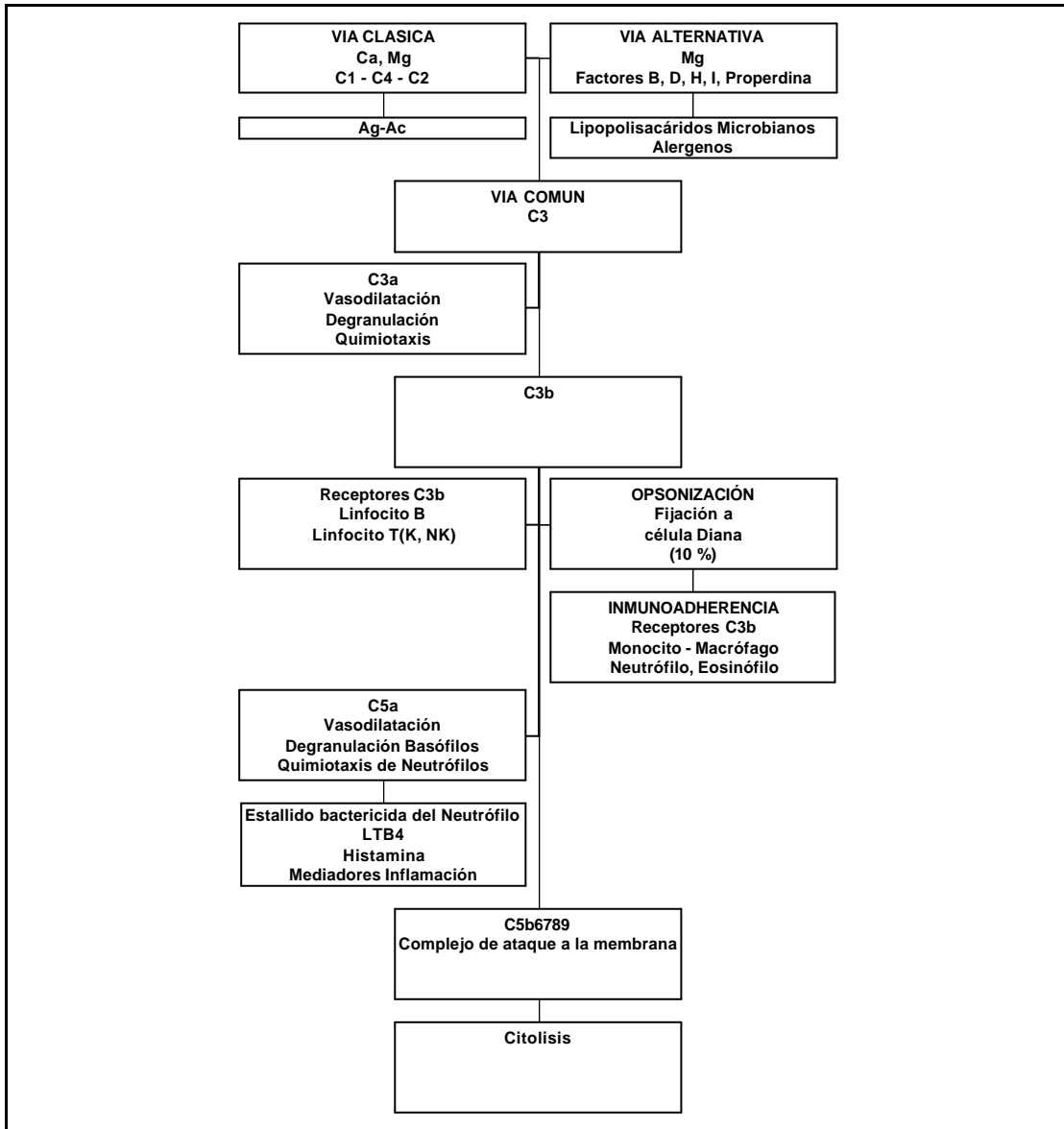
4.- Otros componentes de la lágrima: *Prealbúmina específica lagrimal*, *albúmina sérica*, *ceruloplasmina*, *agente antibacteriano no-lisozima* (quizá una **b** lisina que actuaría colaborando con otros mecanismos inmunes), ácidos grasos, *interferón*, *proteína C reactiva*, *properdina*, **a**<sub>1</sub> *antitripsina*, **b**<sub>2</sub> *microglobulina*, **a**<sub>1</sub> *antiquimotripsina*, **a**<sub>2</sub> *macroglobulina*, *haptoglobulina*, **a**<sub>2</sub> *glicoproteína*. Algunos de ellos son de formación local y otros provienen de filtración proveniente del suero. En general el 99% de las proteínas lagrimales provienen de la síntesis a nivel de la glándula lagrimal y el 1% restante son proteínas filtradas a través de la barrera hemato-lagrimal o sintetizadas en el saco adenoideo de la conjuntiva<sup>242</sup>.

5.- *Complemento*: Está constituido por más de 20 proteínas plasmáticas, que reaccionan de forma secuencial tras ser activados por complejos antígeno-anticuerpo

## Introducción

(Ag-Ac)(vía clásica) o por lipopolisacáridos de la pared bacteriana (vía alternativa), dando como resultado lisis de membranas celulares, activación de células que ocasionan inflamación y potenciación de la fagocitosis (opsonización).

Fig. 1: Sistema del Complemento.



En lágrimas normales no parecen existir proteínas del complemento que actúen por la vía clásica. Sin embargo, algunos autores <sup>137</sup> han descubierto componentes activados de ambas vías en sujetos normales, por lo que se cree que infieren un papel protector además de participar en los procesos de la inflamación.

### **3.- Inmunidad específica**

La inmunidad *específica* incluye el reconocimiento inmunológico de sustancias exógenas, conocidas como antígenos, y la reacción frente a dichas sustancias por los mecanismos de inmunidad celular y humoral.

Cuando un huésped reconoce como exógena una proteína u otro inmunógeno, se inicia una respuesta celular compleja encaminada a proteger al individuo de los posibles efectos nocivos de dicha proteína. Por ejemplo, si la proteína forma parte de un organismo patogénico, la respuesta inmune irá dirigida a la contención y destrucción del patógeno. Si forma parte de la superficie de una célula tumoral, la respuesta inmune destruirá a dicha célula. Sin embargo, la respuesta inmune puede desajustarse en algunas ocasiones e inducir una *enfermedad autoinmune* al reconocer proteínas propias como exógenas y proceder a la destrucción de las mismas.

El sistema inmune comprende *linfocitos* y *células plasmáticas* que se sitúan a nivel de la sustancia propia conjuntival (sobre todo en la zona del fórnix) y de la glándula lagrimal, en la periferia de los acini y ductus. Puede existir hiperplasia con formación de folículos en caso de infecciones víricas inespecíficas o clamidias<sup>242</sup>.

Al poco tiempo de nacer existen ya pequeños acúmulos linfocitarios a nivel de conjuntiva tarsal y bulbar, glándulas lagrimales y úvea. A través de infecciones subclínicas se va produciendo una reacción local, con la consiguiente formación de centros celulares de proceso, memoria y respuesta tanto humoral como celular.

Las células linfoides que se halla en la conjuntiva constituyen el denominado *tejido linfoide asociado a la conjuntiva* (CALT), que está constituido por agregados de linfocitos bajo el epitelio, y forma parte de un *sistema linfoide difuso asociado a mucosas* (MALT) que posee una especial habilidad para la síntesis de IgA<sup>12, 9, 10</sup>. Tiene una distribución similar al de las placas de Peyer intestinales y al tejido linfoide submucoso del árbol traqueobronquial. A nivel de la úvea, aunque no sean reconocibles los nódulos linfáticos, adquieren gran hiperplasia en caso de uveítis. El tejido linfoide de la glándula lagrimal no está organizado en nódulos.



Los *mastocitos* también forman parte de este sistema, y se hallan a nivel de párpados y zona perilímbica. Su degranulación provoca *hipertrofia papilar*, sobre todo a nivel de limbo y tarso, especialmente en enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas

242 .

Las *células histiocitarias de Langerhans* son componentes dendritiformes del sistema monocítico-macrofágico que están situadas en párpados y zona perilímbica. Procesan los antígenos que posteriormente presentaran a los elementos linfoides situados en el epitelio conjuntival. También se hallan en la córnea, sobre todo a nivel periférico.

### a.- Inmunidad humoral

La inmunidad humoral se basa en la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B frente a un determinado estímulo antigénico. Estos anticuerpos son las denominadas inmunoglobulinas, por cuyo análisis estructural le fue concedido un Premio Nobel en 1972 a Porter. Las inmunoglobulinas están formadas por dos fragmentos (I y II) denominados *Fab* que se pueden unir a un antígeno específico, y por un tercer fragmento cristalizable *Fc*, responsable de las propiedades biológicas del anticuerpo como la unión al complemento, el paso a la placenta y la adhesión a piel, macrófagos y células NK.

En la conjuntiva humana se hallan las 5 inmunoglobulinas. La mayoría se localizan a nivel del tejido subepitelial, y casi ninguna a nivel del epitelio. A nivel de la lágrima encontramos todos los tipos de inmunoglobulinas excepto la IgD. Son sintetizadas por los plasmocitos ubicados en la sustancia propia de la conjuntiva y de la glándula lagrimal.

1.- **IgA**: Es la inmunoglobulina mayoritaria en lágrimas (100 - 200 mg/l) <sup>5, 6</sup>. Su peso molecular (PM) es de 170.000  $\delta$  y existe en sus dos formas, secretora y no secretora, aunque predomina esta última, formada por dos monómeros de IgA unidos por una cadena J. El componente secretor es sintetizado por las células epiteliales, evita la degradación enzimática del anticuerpo y lo fija a la mucosa. El PM de la IgA secretora es de 400.000  $\delta$  <sup>14</sup>. Su principal acción no es la bacteriostática o bactericida, sino la reducción de los receptores de las superficies celulares, evitando la fijación en

ellos de virus y bacterias. La IgA no secretora se comporta como un anticuerpo específico y constituye ya una primera barrera a las infecciones.

La ausencia de IgA en lágrima no predispone a la conjuntivitis, siendo considerado el defecto de IgA, IgG e IgM, más como una consecuencia que como causa de las mismas <sup>242</sup>.

2.- **IgG:** Es la más pequeña de las inmunoglobulinas con un PM de 150.000  $\delta$ . A nivel sistémico es la más abundante (85%), sin embargo a nivel lagrimal sólo se detecta en pequeñas cantidades (3 mg/l) <sup>6</sup>. Proviene esencialmente de la filtración a través de la barrera hemato-lagrimal, aunque en caso de infección aumenta considerablemente su concentración, debido a un incremento en su filtración y en su producción local, llegando a alcanzar varios gramos por litro.

3.- **IgM:** Es la más grande de las inmunoglobulinas (PM = 900.000  $\delta$ ). Se halla en una concentración de 1,8 mg/l <sup>6</sup>. Para algunos autores es raramente detectable <sup>11</sup>, lo que se debe probablemente a que queda restringida al espacio intravascular por su elevado PM <sup>8</sup>. Probablemente se debe a formación local motivada por la infección.

4.- **IgE:** (También denominadas reagentes). Es detectable por radioinmunoensayo (RIA), siendo su concentración normal inferior a 30 UI/ml. Suele estar aumentada en los procesos oculares de tipo alérgico como la polinosis y la queratoconjuntivitis vernal. No suelen hallarse células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas a nivel del limbo, mediante técnicas de inmunofluorescencia <sup>14</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata han sido estudiadas en conjuntiva de conejo de indias, previa sensibilización del animal con suero de conejo. La estimulación conjuntival produce edema, hiperemia e infiltrado celular neutrófilo y eosinófilo muy abundante. Se pueden demostrar anticuerpos homocitotrópicos de tipo IgE e IgG en suero, que cuando son transferidos de forma pasiva a animales normales permiten demostrar la aparición de hipersensibilidad conjuntival <sup>14</sup>. Los antihistamínicos, el cromoglicato disódico y los esteroides no modifican los signos clínicos, pero inhiben la respuesta de los neutrófilos y de los eosinófilos <sup>12</sup>.

**b.- Inmunidad celular**

La respuesta inmunocelular no ha sido bien estudiada en la conjuntiva y a menudo se asevera que esta respuesta sólo se puede reproducir en membranas mucosas con gran dificultad. Recientemente se ha establecido un modelo de hipersensibilidad por contacto en conejo de indias con un hapteno no tóxico (oxazolona) <sup>14</sup>, desarrollando una respuesta de hipersensibilidad retardada de 5 a 7 días después de la sensibilización cutánea por vía tópica. La respuesta conjuntival se caracterizaba por un predominio de células mononucleares y un gran número de eosinófilos.

Una reacción representativa de la hipersensibilidad retardada en la conjuntiva es la *flictenula*, una lesión nodular amarillenta transitoria, localizada en la proximidad del limbo esclerocorneal, que se observa en respuesta a diversos agentes microbianos. Está constituida por linfocitos, eosinófilos y detritos celulares. En las muestras conjuntivales de pacientes afectados de conjuntivitis flictenular o de síndrome de Sjögren se han identificado linfocitos B y T. Los linfocitos B se hallan en mayor número, pero suelen estar concentrados en el centro de los folículos linfoides, mientras que los linfocitos T se hallan en la periferia de los folículos y de forma diseminada infiltrando los tejidos <sup>14</sup>.

**c.- Sistemas de amplificación biológica**

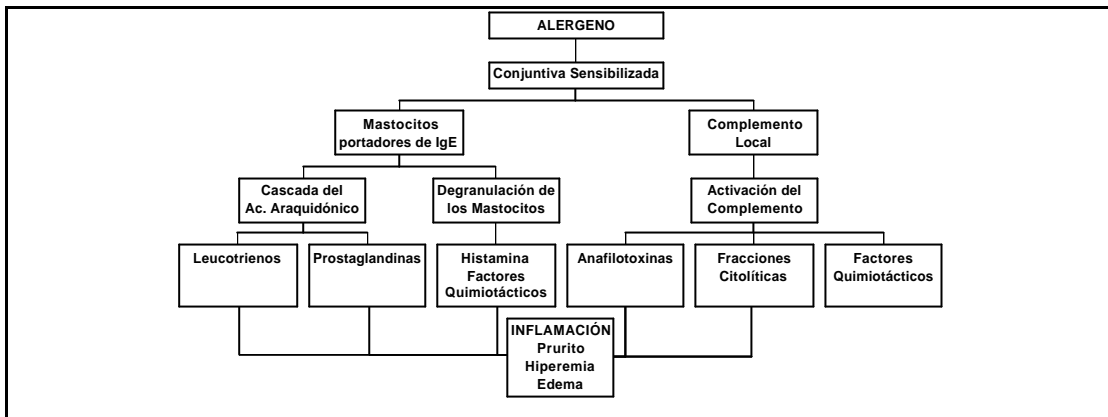
Existen tres sistemas en el plasma que participan en la respuesta inmunológica:

- 1.- ***Sistema de la Callicreína o de las Cininas***: Está constituido por una serie de proteínas plasmáticas bien definidas que se activan por la reacción antígeno-anticuerpo. Las cininas son pequeños péptidos vasoactivos resultantes de una cascada enzimática a partir de la calicreína.
- 2.- ***Sistema de la coagulación y fibrinolítico***: También estrechamente relacionados con la reacción antígeno anticuerpo.
- 3.- ***Sistema del complemento***: Constituido por no menos de 20 proteínas plasmáticas (Clq,Clr, Cls, C1 - C9) <sup>13</sup> que reaccionan de forma secuencial activándose ante la presencia de un complejo antígeno-anticuerpo (*vía clásica*); o por el sistema de la properdina (*vía alternativa*), que se activa por la presencia de una gran variedad de agentes diferentes de los anticuerpos (destacan los

## Introducción

polisacáridos bacterianos), permitiendo la eliminación de microorganismos en un huésped no inmune frente a ellos, sin necesidad de esperar a la formación de anticuerpos que activen la vía clásica (Fig. 1).

Fig. 2: Respuesta inflamatoria en el proceso alérgico.



La activación del complemento tiene como resultado cuatro acciones principales<sup>13</sup>:

- *Intensificación de la fagocitosis* al aumentar la adherencia de las células fagocíticas (*inmunoadherencia*) a las células o partículas extrañas, que han sido previamente recubiertas por factor C3b (*opsonización*). Es importante destacar que en la fase primaria de la respuesta de anticuerpos existe fundamentalmente IgM, que es un potente activador del complemento, pero que por sí misma no provoca inmunoadherencia, al carecer las células fagocitarias de receptores para este anticuerpo.
- La *inducción de la reacción inflamatoria aguda* mediante activación celular específica.
- La *lisis de las células marcadas* con anticuerpos por acción de la unidad lítica o complejo de ataque a la membrana (resultado del ensamblaje de los factores C5, C6, C7, C8 y C9).
- *Imbricación funcional* con los sistemas de coagulación, fibrinólisis y de las cininas.

#### **4.- Reacciones de hipersensibilidad**

Resulta conveniente aclarar algunos conceptos previos, en relación con los procesos alérgicos. En Estados Unidos los términos *atopia* y *alergia* son sinónimos. En Gran Bretaña, el concepto de alergia se refiere a todo tipo de reacción inmune no protectora, incluyendo los fenómenos de hipersensibilidad retardada y las reacciones mediadas por inmunocomplejos. Un *individuo atópico* es aquel que es propenso a desarrollar reacciones alérgicas. El antígeno excitador es denominado *alergeno*.

Las reacciones alérgicas crónicas recurrentes como la fiebre del heno son referidas como *reacciones atópicas*. Las reacciones alérgicas agudas con erupción cutánea, edema y shock son denominadas *reacciones anafilácticas*. Cuando el antígeno aplicado, generalmente de forma local a nivel cutáneo, desencadena una reacción local en forma de urticaria, se habla de *anafilaxia cutánea*. Cuando el antígeno desencadenante (aplicado generalmente por vía parenteral) produce una reacción generalizada con colapso vascular, bradicardia, hipotermia, disminución del complemento sérico, debilidad muscular e incluso edema laríngeo o distrés respiratorio, se habla de *anafilaxia sistémica*.

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas inmunes exageradas frente a un antígeno que inducen daño tisular. Gell & Coombs describieron cinco formas básicas<sup>14</sup>:

##### **a.- Reacción de tipo I: Reacción atópica o anafiláctica**

Es una interacción antígeno-anticuerpo que se asocia frecuentemente con alteraciones alérgicas o atópicas. El antígeno excitador se une a la IgE transportada por los mastocitos o los basófilos en sangre periférica, induciendo su degranulación y la consiguiente liberación de sustancias vasoactivas y mediadoras de la inflamación (Fig. 3) al torrente sanguíneo, que actúan sobre algunos órganos diana, induciendo la aparición de diversas manifestaciones clínicas como rash cutáneo, obstrucción pulmonar, secreción nasal y lagrimal o colapso vascular y shock.

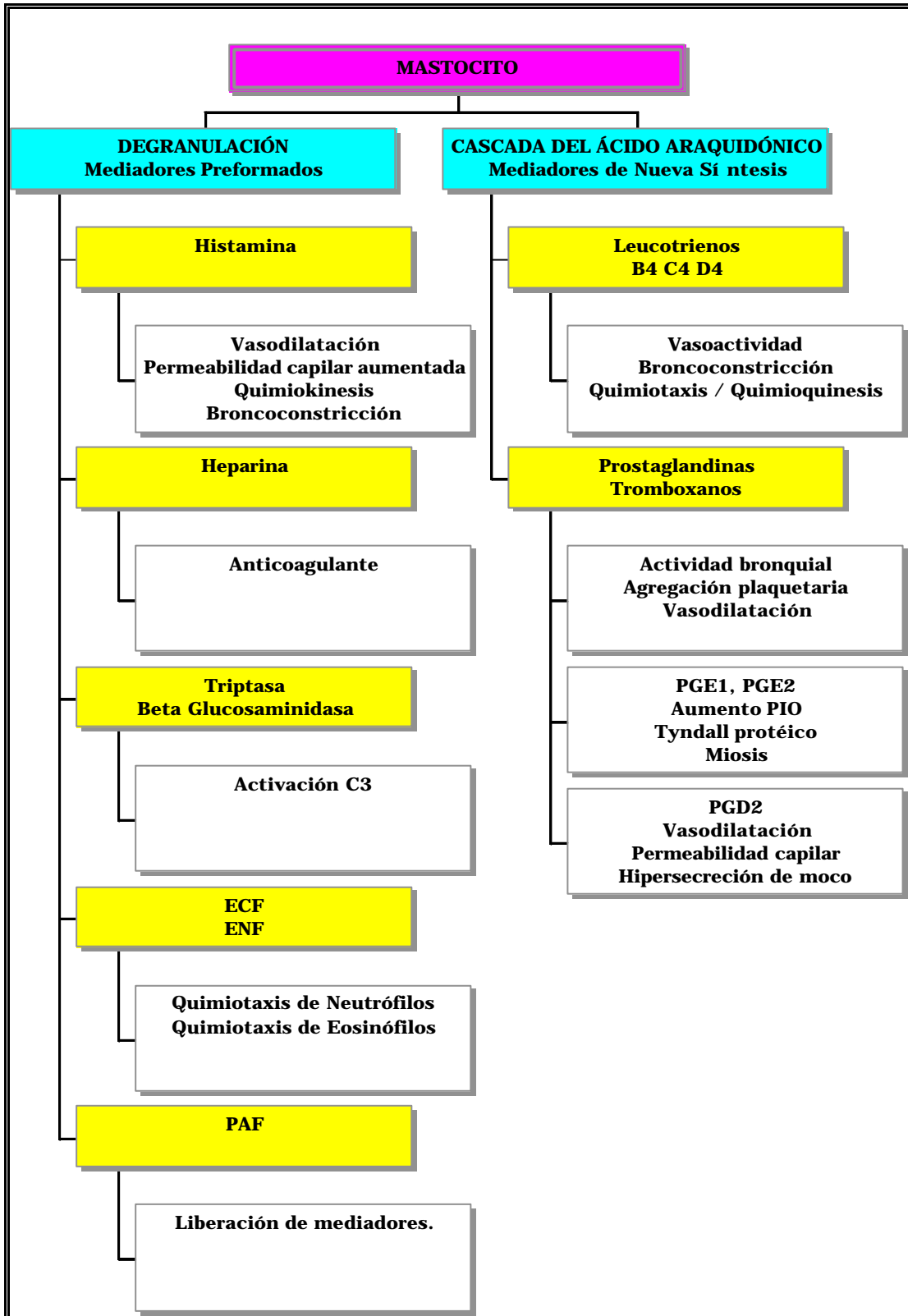
La IgE tiene la inusual propiedad de fijarse a las células. Miles de moléculas de IgE pueden envolver a un mastocito de forma que, cuando este está sensibilizado e

interacciona con un antígeno, libera mediadores de la inflamación como la histamina, que aumenta la permeabilidad vascular al aumentar la separación entre células endoteliales. En presencia de calcio, la histamina también produce contracción muscular, produciendo dolor y picor.

Los basófilos y los mastocitos desempeñan un papel fundamental en la reacción de alergia inmediata, liberando los gránulos que contienen cuando el alérgeno responsable se fija sobre sus IgE de membrana. Los gránulos mastocitarios también contienen enzimas del tipo de las *proteasas neutras*, que probablemente actúan en el desbridamiento y reparación tisular, así como en la atracción de eosinófilos y otras células al lugar de la reacción alérgica. El contacto del mastocito portador de IgE con el antígeno, desencadena la reacción en cascada del ácido araquidónico a nivel de los fosfolípidos de la membrana mastocitaria, formándose *prostaglandinas*, *tromboxanos* y *leucotrienos*, que poseen potentes efectos vasculares, sobre el músculo liso y sobre la actividad quimiotáctica de los leucocitos. Los mediadores de la inflamación mastocitarios, los podríamos dividir en *vasoactivos* (Histamina, bradicinina, factor agregante plaquetario (PAF), leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> y prostaglandinas PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), *quimiotácticos* (histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF), factor quimiotáctico de los neutrófilos (NCF), LTB<sub>4</sub>), *enzimáticos* (C3-convertasa, triptasa, ... ) y *anticoagulantes* (heparina) <sup>113</sup>.

Recientemente se ha destacado la importancia de los eosinófilos en este tipo de reacción. Su presencia en la corion o el epitelio conjuntival es anormal y característica de un proceso alérgico <sup>113</sup>. Tras ser atraídos al foco inflamatorio por los ECF liberados por el mastocito, los eosinófilos ejercen una actividad fagocitaria y reguladora de la respuesta inflamatoria, derivada de su capacidad para inactivar mediadores de la inflamación. Los eosinófilos liberan arilsulfatasa, que degrada a los leucotrienos, histaminasa que degrada a la histamina y proteína mayor básica (PBM) que inactiva a la heparina <sup>15</sup>. También son capaces de fagocitar los gránulos liberados por los mastocitos. Sin embargo, también contribuyen a intensificar y prolongar la reacción mediante la liberación de mediadores, algunos de los cuales son citotóxicos (radicales libres oxigenados, PBM, proteína catiónica del eosinófilo, peroxidasa, neurotoxina del eosinófilo, ...) <sup>113</sup> y mediante la estimulación de la liberación de histamina por los mastocitos.

Fig. 3 Principales mediadores producidos tras la estimulación del mastocito.



Dentro de este tipo de reacción se incluyen la anafilaxia cutánea y sistémica, el *angioedema hereditario*, la *urticaria* y la *atopia*, en la que se incluyen un amplio espectro de comunes alergias humanas, incluyendo el asma, la fiebre del heno (rinitis alérgica), urticaria y eczema. Clínicamente cursan con picor, rinorrea y broncoespasmo. Este tipo de reacción depende de la vía de entrada del antígeno, de su dosis y de la susceptibilidad individual heredada asociada a la enfermedad atópica.

El ejemplo más frecuente de reacción de hipersensibilidad conjuntival IgE mediada, es la conjuntivitis de tipo acuoso que acompaña a la rinitis alérgica. La queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica están probablemente causadas en parte por interacción entre antígeno y mastocito portador de IgE 14.

### ***b.- Reacción de tipo II o por citotoxicidad***

Resultan de la combinación de anticuerpos IgG o IgM con antígenos celulares de membrana, o la unión de antígenos libres o haptenos a la célula, seguida de interacción con anticuerpos y complemento, que como resultado final lleva a la lisis celular. La destrucción celular se alcanza por tres mecanismos distintos:

- 1.- *Citolisis* o inactivación celular por acción del complemento.
- 2.- *Fagocitosis* de las células diana con o sin participación del complemento.
- 3.- Citolisis por células linfoides efectoras (*citotoxicidad célula-dependiente*).

### ***c.- Reacción de tipo III o mediada por inmunocomplejos circulantes***

Esta reacción de hipersensibilidad depende de la inmunidad humoral y aparece después del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos, con la consiguiente activación del complemento y respuesta celular inflamatoria. Éste tipo de reacción es la que se observa en la artritis reumatoide y en el enfermedad del suero.

El *fenómeno de Arthus* es una *vasculitis necrotizante* resultado del depósito de inmunocomplejos en pequeños vasos sanguíneos. La reacción se puede desencadenar tras la inyección de antígenos en un sujeto con anticuerpos precipitantes circulantes, o bien mediante la inyección de anticuerpos cuando el sujeto presenta antígenos en circulación. Empieza de 1 a 2 horas después del depósito de los inmunocomplejos,



alcanzando su máximo a las 3-6 horas y desapareciendo a las doce horas. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado vascular neutrofílico precoz que va siendo sustituido por mononucleares y eosinófilos en estadios más tardíos. Los neutrófilos liberan enzimas lisosomales y son capaces de fagocitar y degradar rápidamente los inmunocomplejos. Si se consigue evitar que los neutrófilos alcancen la zona afecta, por ejemplo con la administración de mostazas nitrogenadas o con suero antineutrófilos, la reacción no aparece.

### **d.- Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad retardada o mediada por células**

Se diferencia de la anterior en que depende de la inmunidad celular, siendo mediada por linfocitos T sensibilizados. El término de sensibilidad retardada fue introducido por Hans Zinsser <sup>14</sup>, quién observó la aparición de reacciones cutáneas induradas y eritematosas en respuesta a antígenos bacterianos. La reacción aparece varias horas después de la exposición al antígeno, alcanzando su máximo a las 24-72 horas. Quizás la reacción más conocida de este tipo es la tuberculina, sin embargo puede aparecer frente a diversos microorganismos, virus, alérgenos de contacto, antígenos proteicos, injertos, trasplantes y tumores.

#### **- Linfocinas**

Son sustancias que son secretadas por linfocitos T sensibilizados por un antígeno específico, y que modulan las acciones celulares. Por ejemplo, el *factor inhibidor de la migración* (MIF), inhibe la migración de los macrófagos de la zona en que se ha desarrollado una reacción de hipersensibilidad retardada. Por el contrario los factores quimiotácticos atraen diversos tipos de células al lugar de la reacción.

Las *interleuquinas* son productos de los linfocitos y de los monocitos activados que tienen diversas acciones, pero que en general regulan la inmunidad celular.

Existen tres familias de *interferones* (alfa, beta y gamma) que son producidos por linfocitos y fibroblastos cuando son estimulados por la inflamación. Estas sustancias pueden tener efectos paradójicos aumentando o suprimiendo la respuesta inmunocelular. Los macrófagos derivados de los monocitos expuestos a interferón aumentan su actividad antimicrobiana frente a patógenos intracelulares, aumentan su

actividad antitumoral, expresan algunos receptores celulares específicos y liberan *interleucina 1*. Los linfocitos *natural killer* (NK), células primordiales en la prevención de la diseminación neoplásica y frente a los virus y otros patógenos intracelulares, también son activados por los interferones.

Algunos autores<sup>16</sup> han observado un aumento en la producción de *interleucina 4* por las células conjuntivales en la conjuntivitis alérgica, atribuyéndole un papel similar al de la histamina en estos procesos.

**- e.- Reacciones de tipo V o por anticuerpos estimuladores**

Consiste en la estimulación de la célula diana por anticuerpos dirigidos frente a algunos receptores de superficie. Un ejemplo es la estimulación tiroidea. Actualmente no existen ejemplos de esta reacción en oftalmología.

**1.7.3.- Mecanismos de la inflamación ocular**

Los traumatismos externos, la infección y la alergia promueven la aparición de reacciones inflamatorias. La inmunidad humoral y celular están involucradas en numerosas enfermedades oculares externas a través de reacciones de hipersensibilidad IgE mediada, autoinmune, por inmunocomplejos y de tipo retardado (Tabla 1 y Tabla 2).

*Tabla 1: Enfermedades oculares que implican una reacción de hipersensibilidad<sup>14</sup>.*

<b>Tipo:</b>	<b>Enfermedad Ocular:</b>
<b>I</b>	Queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante, fiebre del heno.
<b>II</b>	Úlcera de Mooren, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), rechazo del trasplante corneal, oftalmía simpática.
<b>III</b>	Uveítis idiopática, vasculitis retiniana, escleritis, úlcera de Mooren.
<b>IV</b>	Infección vírica, tuberculosis, dermatitis de contacto, control tumoral, rechazo de trasplante corneal, queratitis intersticial, flictenulosis, enfermedad de VKH, Behçet, sarcoidosis, oftalmía simpática.
<b>V</b>	Hipertiroidismo

## Introducción

Tabla 2: Enfermedades alérgicas y autoinmunes del ojo <sup>14, 17, 242</sup>.

<i>Enfermedad</i>	<i>Mecanismos</i>	<i>Antígenos</i>
<i>C. A. por inhalantes y alimentos</i>	I	Polen, ácaros, epitelios, huevo, leche,...
<i>C. A. Medicamentosa</i>	I, IV	Antibióticos, ...
<i>C. Vernal</i>	¿I, IV, Ba, T?	Adyuvante polen,...
<i>Dermatoconjuntivitis atópica</i>	I, IV, Ba, T	Adyuvante ácaros, alimentos, polen,...
<i>C. papilar gigante</i>	I,¿IV, Ba, T?	Lentes contacto,...
<i>Edema palpebral</i>	I, III	Alimentos, medicamentos, ...
<i>Síndrome de Sjögren</i>	III, IV	Epitelio ductal y secretor.
<i>QC de contacto</i>	IV	Colirios, atropina, lacas de uñas, ...
<i>Queratitis alérgica</i>	I	Inhalantes, alimentos
<i>Queratitis herpética</i>	IV	Virus herpes
<i>Rechazo queratoplastia</i>	II, IV	Epitelio corneal
<i>Úlcera corneal</i>	II	Epitelio corneal
<i>Queratitis micótica</i>	III	Aspergillus
<i>Anillos corneal inmune</i>	III	Virus
<i>Pénfigo y penfigoide ocular</i>	II, III	Epitelio
<i>Sd. de Stevens-Johnson</i>	III, IV	Virus, micoplasmas, medicamentos,...
<i>Epiescleritis</i>	III	Autoinmune
<i>Escleritis alérgica</i>	I	Inhalantes, ...
<i>Escleritis autoinmune</i>	III	Autoinmune
<i>Escleritis infecciosa</i>	IV	Tuberculosis, lepra, ...
<i>Uveítis alérgica</i>	I	Alimentos, inhalantes
<i>Uveítis facoanafiláctica</i>	III	Fibras cristalínicas
<i>Uveítis endógenas</i>	III	Enf. del colágeno, DNA, IgG, músculo.
<i>Síndrome de VKH</i>	¿IV, III?	Epitelio pigmentario de la retina (EPR)
<i>Oftalmía simpática</i>	IV, III	EPR, fotorreceptores.
<i>Retinitis alérgica experimental</i>	I, III	Retina, Ag. S
<i>Vasculitis retiniana</i>	III	Fotorreceptores
<i>Coriorretinitis</i>	III, IV	Fotorreceptores
<i>Esclerosis múltiple con neuritis óptica</i>	III, IV	Proteína básica de la mielina
<i>Myastenia gravis</i>	II, III, IV	Receptores acetilcolinérgicos
<i>Exoftalmos (E. de Graves)</i>	V, III, IV	Células tiroideas, tiroglobulina

(CA: Conjuntivitis alérgica, QC: queratoconjuntivitis, EPR: Epitelio pigmentario de la retina, Sd: Síndrome, Ba: Basófilos, T: Linfocito T).

En la inflamación aguda aparece un exudado inflamatorio consecuencia de la vasodilatación e hiperpermeabilidad resultante. Los neutrófilos se adhieren a las paredes vasculares mediante moléculas de adhesión intercelular y migran al espacio extravascular por diapedesis. Los leucocitos de los capilares inflamados producen exudación conjuntival. Las células inflamatorias pueden penetrar en la córnea lesionada a través de la lágrima, aunque lo hacen más fácilmente a partir de los vasos limbares.

Los primeros elementos de la infección ocular externa incluyen la adherencia microbiana, la invasión y la replicación. Las infecciones virales recurrentes, como el herpes, son precedidas de fases de latencia, reactivación, transporte al ojo e inducción de la respuesta inflamatoria en el huésped. Durante las infecciones, las proteínas microbianas dirigen quimiotácticamente la migración de los leucocitos. Substancias mediadoras de la inflamación del huésped, como *eicosanoides* (prostaglandinas y leucotrienos), *complemento* y *citoquinas* atraen células inflamatorias adicionales. Las *endotoxinas*, liposacáridos presentes en las bacterias gram negativas, pueden activar la vía alternativa del complemento e inducir quimiotaxis de los leucocitos y liberación de enzimas lisosomales. Las *exotoxinas* microbianas degradan el colágeno estromal y los glicosaminoglicanos, rompen la membrana celular y activan la vía de las quininas para aumentar la permeabilidad vascular<sup>18, 19</sup>.

### **1.7.4.- Signos y síntomas de inflamación ocular**

Los estadios iniciales de la inflamación ocular son a menudo inespecíficos, cursando con los clásicos signos inflamatorios de Celso: Dolor, calor, rubor y edema. En estadios posteriores aparecen síntomas y signos diferenciadores como: picazón (típicamente causado por las reacciones alérgicas), discomfort (sensación de cuerpo extraño o de arenilla, sequedad ocular, quemazón e hipersensibilidad a la luz), enrojecimiento, lagrimeo, secreción y visión borrosa. Se deben considerar los factores agravantes o aliviadores; la variabilidad diaria y estacional; la duración y localización del dolor e hipersensibilidad; y el impacto de los síntomas sobre la vida diaria del paciente.

## Introducción

---

El **tipo de secreción** ofrece una orientación diagnóstica. La *secreción mucosa* indica una etiología alérgica o de hiposecreción lagrimal (ojo seco). Una *secreción purulenta* sugiere una inflamación aguda, como en el caso de las infecciones bacterianas. El *lagrimeo* puede asociarse con diversos factores inflamatorios e irritativos, así como a la obstrucción lagrimal.

La exploración física aporta una evaluación objetiva del tipo y grado de inflamación ocular:

### 1.- Párpados

Diversas lesiones pueden afectar a los párpados, ya sea afectando a la piel o al reborde palpebral (Tabla 3 y Tabla 4).

Tabla 3: Lesiones inflamatorias de la piel de los párpados.

<b>Hallazgo:</b>	<b>Descripción:</b>
<b>Mácula</b>	Mancha cutánea lisa, generalmente por hiperemia vascular.
<b>Pápula</b>	Lesión sólida sobreelevada y circunscrita, generalmente formada por células inflamatorias y/o epiteliales.
<b>Urticaria</b>	Edema perivascular circunscrito de corta duración.
<b>Vesícula</b>	Lesión sobreelevada de finas paredes, de diámetro < 0,5 cm., llenas de líquido seroso; que pueden ser superficiales, intraepidérmicas o subepidérmicas.
<b>Ampolla</b>	Vesícula grande (> 0,5 cm.).
<b>Pústula</b>	Elevación circunscrita de la piel que contiene un exudado purulento.
<b>Queratosis</b>	Acúmulo de células queratinizantes, a menudo con escamas.
<b>Eczema</b>	Costra escamosa sobre una base eritematosa.
<b>Erosión</b>	Defecto de exoriación epidérmica.
<b>Úlcera</b>	Erosión epidérmica con pérdida de tejido profundo (zona superior de la capa papilar de la dermis).

El edema palpebral y la infiltración celular pueden conducir a una pseudoptosis. La exudación y el eritema de la piel del párpado inducen la aparición de costras y eczema que, tras repetidos procesos de cicatrización, pueden afectar al reborde palpebral alterando su estructura normal.

## Introducción

Tabla 4: Lesiones inflamatorias del reborde palpebral.

Hallazgo:	Descripción:
<i>Collarettes</i>	Escamas costrosas envolviendo a pestañas individuales, frecuentemente con folículos ulcerados.
<i>Caspa</i>	Finas partículas grasas adheridas a las pestañas y al reborde palpebral.
<i>Manguitos</i>	Doblez céreo que rodea a la base de una pestaña.
<i>Rosetas</i>	Áreas hiperémicas con vasos telangiectásicos que en ocasiones cruzan la línea gris.
<i>Secreción Espumosa</i>	Material espumoso mucoso o aceitoso, que se acumula en el reborde palpebral; con frecuencia a nivel del canto lateral.
<i>Orzuelo</i>	Inflamación aguda de una glándula palpebral. Habitualmente una glándula de Zeiss (orzuelo externo) o de Meibomio (orzuelo interno).
<i>Chalación</i>	Inflamación lipogranulosa crónica de una glándula sebácea o de Meibomio obstruida.
<i>Madarosis</i>	Pérdida difusa o aislada de pestañas.
<i>Poliosis</i>	Áreas de canicie localizada o difusa de pestañas normopigmentadas.
<i>Triquiasis</i>	Alteración en la dirección de las pestañas adquirida.
<i>Distriquiasis</i>	Zona o hilera de pestañas accesorias.
<i>Tilosis</i>	Engrosamiento del reborde palpebral.

## 2.- Conjuntiva

La causa más frecuente de enrojecimiento ocular es la conjuntivitis. La inflamación conjuntival se caracteriza por inyección vascular localizada o difusa. La trasudación extravascular produce quemosis de la conjuntiva bulbar y del fórnix y papilas entre los septos de anclaje tarsales de la conjuntiva. El tejido linfóide conjuntival se halla en la substancia propia de la conjuntiva excepto en los neonatos, en los que no aparecerá hasta el segundo o tercer mes de vida. Es habitual el hallazgo de pequeños folículos en el fondo de saco conjuntival inferior en individuos jóvenes. La presencia de un grupo de folículos hipertróficos no inflamados se denomina *foliculosis linfóide benigna*.

En función de la duración del proceso inflamatorio de la conjuntiva podemos hablar de conjuntivitis *aguda* (duración < 4 semanas) o *crónica* (duración > 4 semanas).

Los signos inflamatorios más destacados de la conjuntivitis se reflejan en la Tabla 5.

## **Introducción**

---

*Tabla 5: Signos clínicos de conjuntivitis.*

<b>Hallazgo:</b>	<b>Descripción:</b>
<b><i>Hiperemia</i></b>	Vasodilatación difusa o localizada. Bulbar, limbar o mixta.
<b><i>Quemosis</i></b>	Edema conjuntival resultante de la trasudación vascular.
<b><i>Secreción</i></b>	Serosa o mucosa en los procesos alérgicos o víricos; purulenta en los bacterianos. Membranosa o pseudomembranosa.
<b><i>Reacción tisular</i></b>	Papilas, folículos, granulomas, flictenulas y ulceración conjuntival.
<b><i>Adenopatía preauricular</i></b>	Aparece en las conjuntivitis por virus, clamidia y gonococo; en las conjuntivitis granulomatosas (síndrome oculoglandular) y en las dacrioadenitis.

### **a.- Hiperemia**

La inflamación ocular asocia de forma invariable una vasodilatación local o difusa. Es importante diferenciar la localización de la vasodilatación para diferenciar una conjuntivitis de una epiescleritis o escleritis, o de una inyección ciliar. Para ello debemos observar bajo luz blanca o verde la profundidad, distribución, patrón, movilidad y color de la dilatación vascular. Las conjuntivitis crónicas o severas pueden cursar con dilataciones vasculares fusiformes y aneurismáticas.

### **b.- Quemosis**

Es el edema conjuntival que resulta de la trasudación de los capilares conjuntivales fenestrados. Se presenta como un abultamiento de la conjuntiva bulbar y/o de los fórnices, en donde el tejido submucoso es laxo y distensible. Puede llegar a protruir por la hendidura palpebral. Puede ser causada, además de por la conjuntivitis, por trastornos en el drenaje orbitario venoso y linfático, hiperosmolaridad vascular e inestabilidad vasomotora.

### **c.- Secreción**

En las conjuntivitis agudas se produce un exudado que rezuma a través del epitelio que se mezcla con la lágrima para formar la secreción conjuntival. Puede ser de tipo *mucoso* o *acuoso* en las infecciones víricas y en las reacciones tóxicas o *purulenta* en las infecciones bacterianas. La exudación procedente de los vasos limbares puede producir infiltrados marginales puntiformes en la perifería de la córnea.

Las conjuntivitis *membranosa* y *pseudomembranosa* se caracterizan por un exudado fibrinoide mezclado con polimorfonucleares que se puede coagular en la superficie del epitelio conjuntival. Cuando esta secreción se halla firmemente adherida al epitelio conjuntival, de forma que su ablación induce sangrado, se habla de membrana. El ejemplo típico es la difteria. Cuando no es así se habla de pseudomembrana, como se puede observar en infecciones por *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Chlamydia* o *adenovirus* <sup>20</sup>. La curación de la conjuntivitis membranosa suele provocar fibrosis subconjuntival.

### **d.- Reacción tisular**

1.- **Papilas**: Reacción tisular presente en diversos tipos de conjuntivitis aguda y crónica, por lo que su presencia es considerada una reacción inespecífica por algunos autores <sup>21</sup>. Se originan como lesiones puntiformes resultantes de cambios vasculares telangiectásicos, que resultan más visibles en el tarso superior. Cuando estos vasos dilatados progresan, dan lugar a capilares radiales que son rodeados por edema y por un infiltrado celular mixto, produciendo zonas sobreelevadas bajo el epitelio conjuntival, que aparecen centradas por un vaso. Una reacción papilar moderada produce un aspecto aterciopelado, mientras que una intensa produce un aspecto en adoquinado. La cronificación y los cambios progresivos producen unos penachos vasculares agrandados que ocultan los vasos subyacentes. Los septos de tejido conectivo limitan los cambios inflamatorios del core fibrovascular, provocando la aparición de montículos poligonales e hiperémicos de aspecto sobreelevado. Debido a que los septos de anclaje conjuntivales se hallan más dispersos a nivel del fórnix, permitiendo la ondulación de un tejido menos adherente, la conjuntiva palpebral y del fórnix, que no se halla sobre el tarso, resulta de menor ayuda en la determinación de la naturaleza de la reacción inflamatoria que estamos observando.

En los casos de conjuntivitis recurrente o severa de curso prolongado, se produce un debilitamiento de las fibras de anclaje tarso-conjuntivales, que conduce a una hipertrofia papilar confluyente.

Las *papilas gigantes* se observan en diversas patologías como la conjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica. También se observan en usuarios crónicos de lentes de contacto y en pacientes expuesto a antígenos aéreos (como



en la conjuntivitis vernal, ya mencionada)<sup>158</sup>. En los surcos interpapilares se suelen producir acúmulos de secreciones mucosas y purulentas.

*Tabla 6: Tipos de papila conjuntival.*

<b>Tipo</b>	<b>Diámetro (mm)</b>	<b>Significación Clínica</b>
<b>Micropapila</b>	0.1-0.3	Normal
<b>Macropapila</b>	0.3-1	Anormal
<b>Papila Gigante</b>	> 1	Anormal

El término de **conjuntivitis papilar gigante** (CPG), suele reservarse para la conjuntivitis crónica papilar que se asocia con el uso de lentes de contacto, prótesis oculares u otros materiales extraños, como suturas de nilón expuestas. Esta entidad abarca un amplio espectro de variedades clínicas, que van desde la reacción papilar moderada hasta las papilas gigantes. La CPG crónica puede conducir a una fibrosis de las papilas, convirtiéndose en protuberancias elevadas que pueden ser confundidas con folículos<sup>22</sup>.

A nivel histológico se caracteriza por la presencia de pliegues epiteliales marcados con infiltración estromal por eosinófilos, mastocitos y otras células inflamatorias.

2.- **Folículos**: Son acúmulos de linfocitos con un centro germinal activo rodeado de células plasmáticas y algunos mastocitos. Los vasos rodean y recubren la superficie del folículo, pero no son visibles en su interior. Se pueden localizar en la conjuntiva tarsal superior e inferior, y con menor frecuencia en la conjuntiva bulbar. Se observan en cuadros secundarios a virus, bacterias, clamidias y toxinas<sup>21</sup>.

Deben ser diferenciados de los pseudoquistes de retención (repliegues epiteliales tubulares que aparecen en la inflamación crónica) y de las glándulas de Meibomio distendidas. En algunos casos de conjuntivitis con intenso edema de la conjuntiva tarsal, puede resultar muy difícil la diferenciación entre papilas y folículos. En estos casos resulta de gran ayuda la observación de la reacción tisular con luz aneritra, que nos facilita observar la presencia de vasos centrales o circundantes en las diferentes reacciones tisulares conjuntivales.

- 3.- ***Flictenúlas***: Se trata de un nódulo linfocítico focal, habitualmente en el limbo o en la conjuntiva bulbar, que induce una fibrosis y vascularización localizada. Esta reacción representa ,presumiblemente, una reacción de hipersensibilidad mediada por células y suele ser un hallazgo frecuente en la blefarconjuntivitis estafilocócica.
- 4.- ***Granuloma***: La inflamación granulomatosa crónica de la conjuntiva abarca desde pequeños nódulos opacos discretamente inflamados hasta grandes lesiones sobreelevadas. Los *granulomas sesiles o polipoides* se caracterizan por una proliferación fibrovascular con un infiltrado mononuclear con células gigantes. Cuando se observa una conjuntivitis granulomatosa con un nódulo preauricular, se habla de *síndrome oculoglandular*.
- 5.- ***Ulceración conjuntival***: Suele ser de localización inferior o en la conjuntiva bulbar. Puede ser enmascarada por las secreciones o por una pseudomembrana. Cuando cicatriza uniendo las superficies ulceradas produce un acortamiento del fórnix o produce un *simbléfaron*.

### ***e.- Adenopatía preauricular***

La aparición de una adenopatía preauricular blanda y en ocasiones dolorosa, suele ayudar en la diferenciación entre conjuntivitis agudas y crónicas. Entre sus causas frecuentes encontramos las conjuntivitis víricas, por clamidia y por gonococo.

También se observan en las conjuntivitis granulomatosas y en las dacrioadenitis agudas. La conjuntiva medial drena a los linfáticos submandibulares, que pueden hacerse palpables en infecciones conjuntivales difusas.

La identificación de los principales signos clínicos asociados puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial entre las causas más frecuentes de conjuntivitis:

## Introducción

Tabla 7: Diagnóstico diferencial de la conjuntivitis en función de sus signos clínicos.

<b>Hallazgo:</b>	<b>Descripción:</b>
<b>Papilas</b>	Conjuntivitis alérgica y bacteriana. Cualquier conjuntivitis crónica.
<b>Folículos</b>	Conjuntivitis vírica (queratoconjuntivitis por adenovirus, blefaroconjuntivitis por herpes simple, queratoconjuntivitis hemorrágica aguda, mononucleosis infecciosa) Conjuntivitis bacteriana crónica ( <i>Moraxella</i> ). Queratoconjuntivitis clamidial aguda y crónica. Blefaroconjuntivitis por <i>Molluscum contagiosum</i> . Conjuntivitis farmacológica (dipivefrina, antivíricos,...).
<b>Membrana o pseudomembrana</b>	Conjuntivitis vírica severa (adenovirus, herpes simple). Conjuntivitis bacteriana (estreptococo, neumococo, gonococo, meningococo, difteria, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> ). Conjuntivitis leñosa. Quemadura química. Síndrome de Stevens-Johnson. Síndrome de Lyell. Conjuntivitis de inclusión neonatal.
<b>Granuloma conjuntival</b>	Enfermedad por arañazo de gato. Sarcoidosis. Micosis conjuntival. Linfogranuloma venéreo. Virus (paperas, Epstein-Barr). Parásitos.
<b>Ulceración conjuntival</b>	Conjuntivitis por herpes simple. Síndrome de Stevens-Johnson. Síndrome de Lyell Pénfigo vulgar y penfigoide cicatricial. Sífilis primaria de la conjuntiva. Conjuntivitis granulomatosa o membranosa.
<b>Adenopatía preauricular</b>	Conjuntivitis vírica. Conjuntivitis por clamidia. Conjuntivitis por gonococo y meningococo.

## **2.- FLORA CONJUNTIVAL**

Los factores que parecen influir en la flora conjuntival son:

- 1.- La **edad**: La conjuntiva es estéril en el momento del nacimiento. El desarrollo de la flora saprófita bacteriana y micótica se inicia hacia el 5º día de vida. Procede inicialmente de los microorganismos vaginales maternos en el momento del nacimiento y después, de la piel y del medio ambiente. En general es muy similar a la flora cutánea habitual y a la del tracto respiratorio superior. Ocasionalmente se puede hallar algún componente de la flora intestinal, o colonización asintomática por algún virus como el herpes simple. La presencia de gérmenes Gram + permanece relativamente estable (2/3 después del nacimiento). Los Gram - son muy escasos inicialmente y van aumentando a lo largo de la vida <sup>23</sup>. Tras la muerte se produce una gran proliferación de los microorganismos que normalmente colonizan el ojo, pudiéndose hallar una gran diversidad de especies <sup>33</sup>.
- 2.- La **geografía**: Puede influir en la repartición de gérmenes saprófitos, pero la frecuencia de estafilococos y anaerobios es una constante.
- 3.- Las **condiciones climáticas**: El calor y la humedad de las zonas subtropicales favorecen las queratomycosis <sup>24</sup>.

### **2.1.- Flora microbiana de la conjuntiva clínicamente normal**

Clásicamente se creía que la flora saprófita era similar en los dos ojos y común en todos los individuos. En la actualidad sabemos que varía en función del hábitat, de la geografía, de las estaciones, de la edad del individuo e incluso del ritmo nictameral. Para Murube del Castillo <sup>25, 34</sup>, la escasa cantidad de glucosa hallada en las lágrimas constituye un freno para el desarrollo de las bacterias.

Los microorganismos saprófitos de la conjuntiva raramente se vuelven patógenos. Las defensas del huésped operan a través del barrido conjuntival producido por el parpadeo, que reparte las fracciones globulínicas de las lágrimas. Existe también una

## Introducción

constante migración de anticuerpos y células inflamatorias a través de los espacios intercelulares de la conjuntiva.

Tabla 8: Microorganismos encontrados en los especímenes oculares <sup>26</sup>.

<i>Organismo</i>	<i>Frecuencia de Aislamiento</i>	<i>Implicación Infecciosa</i>
<i>Absidia sp.</i>	C	2
<i>Acanthamoeba sp.</i>	C	3
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	C	1
<i>Acinetobacter sp.</i>	B	2
<i>Acremonium sp.</i>	B	2
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	C	2
<i>Actinomyces sp.</i>	C	2
<i>Adenoviridae</i>	B	2
<i>Alternaria sp.</i>	B	2
<i>Arachnia sp.</i>	B	2
<i>Aspergillus sp.</i>	B	2
<i>Aureobasidium sp.</i>	C	1
<i>Azotobacter sp.</i>	C	1
<i>Bacillus sp.</i>	B	2
<i>Bacteroides sp.</i>	C	2
<i>Bifidobacterium sp.</i>	C	2
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	B	3
<i>Brucella sp.</i>	C	3
<i>Candida sp.</i>	B	2
<i>Chlamydia Trachomatis</i>	B	3
<i>Cladosporium sp.</i>	B	1
<i>Clostridium sp.</i>	C	2
<i>Coccidioides immitis</i>	C	3
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	C	3
<i>Corynebacterium sp.</i>	B	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C	3
<i>Curvularia sp.</i>	B	1
<i>Citomegalovirus</i>	B	3
<i>Drechslera sp.</i>	B	1
<i>Enterobacteriaceae</i>	B	2
<i>Epstein-Barr virus</i>	C	3
<i>Exophiala jeanselmei</i>	C	1
<i>Francisella tularensis</i>	C	3
<i>Fusarium sp.</i>	B	2
<i>Fusobacterium sp.</i>	C	2
<i>Haemophilus influenzae</i> biotipo III ( <i>H. aegypticus</i> )	B	3
<i>Herpes simplex virus</i>	B	3

## Introducción

<i>Organismo</i>	<i>Frecuencia de Aislamiento</i>	<i>Implicación Infecciosa</i>
<i>Lactobacillus sp.</i>	C	2
<i>Leptospira sp.</i>	C	3
<i>Loa loa</i>	C	3
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	B	1
<i>Moraxella sp.</i>	B	2
<i>Mucor sp.</i>	B	2
<i>Mycobacterium sp.</i>	C	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	C	3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	B	3
<i>Neisseria meningitidis</i>	B	3
<i>Neisseria sp.</i>	B	1
<i>Nocardia sp.</i>	C	3
<i>Nosema sp.</i>	C	3
<i>Onchocerca volvulus</i>	C	3
<i>Paecilomyces sp.</i>	B	1
<i>Papera (virus de las)</i>	B	3
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	C	2
<i>Poxvirus</i>	C	3
<i>Propionibacterium sp.</i>	B	2
<i>Pseudoallescheria bodyii</i>	C	3
<i>Pseudomonas sp.</i>	B	2
<i>Rhizomucor sp.</i>	B	2
<i>Rizopus sp.</i>	B	2
<i>Rubella virus</i>	B	3
<i>Sarampión (Virus del)</i>	B	3
<i>Sporothrix schenkii</i>	C	3
<i>Staphylococcus sp.</i>	A	2
<i>Streptococcus sp.</i>	B	2
<i>Taenia solium larvae</i>	C	3
<i>Toxocara sp.</i>	C	3
<i>Toxoplasma gondii</i>	B	3
<i>Treponema pallidum</i>	B	3
<i>Varicella-zoster virus</i>	B	3
<i>Veillonella sp.</i>	C	2

(A: Especímenes clínicamente frecuentes; B: Especímenes clínicamente ocasionales; C: Especímenes clínicamente raros; 1: Raramente patógeno; 2: Ocasionalmente patógeno; 3: Frecuentemente patógeno).

### **2.1.1.- Bacterias**

La toma de muestras sistemática suele aportar con frecuencia el aislamiento de bacterias, que son habitualmente clasificadas de forma esquemática como patógenas o saprófitas, sin que esta distinción sea de gran valor, ya que un germen que

## Introducción

habitualmente no se comporta como patógeno en un individuo, puede serlo en otro. De esta forma, una determinada especie no puede ser considerada como patógena o saprófita de forma absoluta.

La flora conjuntival normal está constituida esencialmente por *Staphylococcus plasmocoagulasa negativos (PCN)* y por *Corynebacterium sp.* Se han aislado otros organismos de la superficie conjuntival, que tienen habitualmente un carácter transitorio, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus sp.*, *Branhamella catarrhalis*, y *Staphylococcus aureus*. Ocasionalmente se pueden aislar bacilos gram negativos coliformes. También se han aislado bacterias anaerobias que son componentes habituales de la flora cutánea y mucosa como *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus sp.*, *Eubacterium sp.* y *Peptostreptococcus sp.*<sup>27</sup>.

El descubrimiento de gérmenes patógenos es bastante frecuente. Según S. Liotet<sup>34</sup>, en un 25% de los casos, la conjuntiva aparentemente sana, alberga gérmenes patógenos cuyo potencial patogénico es amortiguado y controlado por las defensas inmunitarias locales. Los más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.* y enterobacterias. Algunos autores<sup>30</sup> refieren haber aislado *Pasteurella sp.*, *Vibrio sp.* y *Neisseria meningitidis* en pacientes asintomáticos.

Tabla 9: Flora bacteriana conjuntival normal<sup>30</sup>.

Morfología	Tinción	Germen	Frecuencia relativa (%)	
			Estudios acumulados	½Locatcher-Khorazo
<b>Cocos</b>	Gram +	<i>Staphylococcus PCN</i>	75 - 90	68.5
		<i>Staphylococcus aureus</i>	25 - 40	42.0
		<i>Streptococcus sp.</i>	2 - 10	2.8
		<i>Micrococcus</i>		2.8
	Gram -	<i>Branhamella catarrhalis</i>	5	0.7
<b>Bacilos</b>	Gram +	<i>Corynebacterium sp.</i>	20 - 75	28.7
		<i>Propionibacterium acnes</i>	50	3.2
	Gram -	<i>Enterobacteriaceae</i>	0 - 5	-

Frecuencia de cultivos positivos según recopilación de diversas fuentes y múltiples series americanas, comparando con el estudio de Locatcher - Khorazo (7.461 muestras)<sup>28</sup>. (PCN = Plasmocoagulasa negativo).

La utilización de lentes de contacto parece favorecer la presencia de gérmenes patógenos como enterobacterias, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Gérmenes

## Introducción

especialmente resistentes a los antibióticos que resultan especialmente preocupantes (Tabla 11).

Tabla 10: Flora bacteriana patógena en individuos sanos y en portadores de lentillas <sup>29, 30</sup>.

<b>Morfología</b>	<b>Tinción</b>	<b>Germen</b>	<b>Sin lentes de contacto (Liotet &amp; cols.)(%)</b>	<b>Con lentes de contacto (De la Brosse)(%)</b>
<b>Cocos</b>	Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>	28.9	10
		<i>Streptococcus sp.</i>	44.9	16.7
		<i>(S. pneumoniae)</i>	5.2	3.4
	Gram -	<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.4	10
		<i>Moraxella sp.</i>	0.3	
<b>Bacilos</b>	Gram -	<i>Enterobacteriaceae</i>	16.5	23.3
		<i>Pseudomonas-Aeromonas</i>	1.4	30
		<i>Acinetobacter sp.</i>	1.0	10
		<i>Haemophilus sp.</i>	1.4	
		<i>Frecuencia de Patógenos</i>	26.6	34.5

Tabla 11: Flora bacteriana de lentes de contacto hidrófilas y sus estuches de conservación, según de la Brosse <sup>29</sup>.

<b>Germen</b>	<b>Lentes de contacto (%)</b>	<b>Estuche de conservación(%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.5	0
<i>Streptococcus sp.</i>	7.5	0
<i>Branhamella catarrhalis</i>	7.8	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	31.5	53.2
<i>Moraxella - Acinetobacter sp.</i>	28	20
<i>Pseudomonas - Aeromonas sp.</i>	19	22.8
<i>Alcaligenes sp.</i>	4.7	3.3

### **2.1.2. - Virus**

La conjuntiva constituye una excelente puerta de entrada para la penetración de diferentes virus a través de microtraumatismos locales. Aunque en la mayoría de ellos casos su presencia suele acompañarse de manifestaciones clínicas, en ocasiones pueden encontrarse virus “de paso”, o presencia intermitente de algunos virus, como el virus del herpes simple <sup>31, 32</sup>.



## Introducción

Tabla 12: Prevalencia relativa de la flora conjuntival normal<sup>33</sup>.

<i>Microorganismo</i>	<i>Conjuntiva normal</i>	<i>Reborde palpebral normal</i>
<i>Staphylococcus PCN</i>	+++	+++
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++
<i>Micrococcus sp.</i>	+	++
<i>Corynebacterium sp. (difteroides)</i>	++	++
<i>Propionibacterium acnes</i>	++	++
<i>Streptococcus sp.</i>	+	+/-
<i>Haemophilus influenza</i>	+/-	-
<i>Moraxella sp.</i>	+/-	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	+/-	-
<i>Bacillus sp.</i>	+/-	-
<i>Anaerobios</i>	+	-
<i>Levaduras (Malassezia furfur, Candida sp., ...)</i>	-	+
<i>Hongos filamentosos</i>	+/-	-
<i>Demodex sp.</i>	-	++

### **2.1.3.- Hongos**

La presencia de hongos en la conjuntiva de sujetos sanos depende de:

- 1.- factores externos: Clima, medio ambiente vegetal, polvo, estaciones, hábitat,...
- 2.- Factores internos: Mal conocidos. La flora conjuntival fúngica es muy inestable y se modifica de un día para otro en el mismo individuo.

La frecuencia de cultivos positivos varía del 2 al 29%. Los gérmenes más frecuentemente encontrados son<sup>30, 24</sup>:

- Para hongos micelianos: *Aspergillus.*  
*Penicillium.*  
*Cephalosporium.*  
*Cladosporium.*
- Para levaduras: *Cándida sp.*  
*Rhodotorula.*  
*Geotrichum.*

El más frecuente es el *Pityrosporum ovale* (sobre todo en pacientes con piel seborreica) seguido de los géneros *Rhodotorula*, *Aspergillus* y *Fusarium*<sup>34</sup>.

## **2.2.- Flora microbiana conjuntival patológica**

### **2.2.1.- Bacterias**

En las infecciones superficiales se aíslan abundantes bacterias, que pueden ser el origen de la infección o gérmenes de sobreinfección; situación particularmente frecuente en las conjuntivitis alérgicas y por virus.

#### **a.- Bacterias aerobias y anaerobias**

Los agentes patógenos predominantes varían en función de la edad del sujeto:

**1.- Período neonatal:** Según el estudio de Armstrong<sup>35</sup> la *Chlamydia trachomatis* y la *Neisseria gonorrhoeae*<sup>33</sup> (Tabla 13). Si bien la oftalmía purulenta gonocócica disminuyó gracias a la profilaxis sistemática mediante el *método de Credé* (instilación de nitrato de plata al 1%); la clamidia, resistente a esta profilaxis, ha tomado un papel preponderante, sobre todo en los países en vías de desarrollo, por lo que hoy se utilizan pomadas antibióticas como la eritromicina<sup>33</sup>.

**2.- En el niño:** Predomina el *Haemophilus influenzae*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *pneumoniae*, y de la *Branhamella catarrhalis*.

**3.- En el adulto:** Predominan *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *pneumoniae*, y la *Branhamella catarrhalis*. Con menor frecuencia se hallan *Pseudomonas sp.* y enterobacterias, que suelen afectar a individuos inmunodeprimidos, con hospitalización prolongada, con irritación ocular por residuos cosméticos o usuarios de lentes de contacto. El *Staphylococcus plasmocoagulasa negativo* es habitualmente un componente normal de la flora conjuntival, sin embargo, algunas cepas pueden ser patógenas causando una blefaroconjuntivitis crónica. Estas cepas elaborarían toxinas similares a las producidas por el *Staphylococcus aureus*<sup>36</sup>.

## Introducción

Tabla 13: Etiología de la oftalmía neonatal según Armstrong et col<sup>35</sup>.

<i>Germen</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	86	28.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	43	14.2
<i>Staphylococcus sp.</i>	31	10.3
<i>Neisseria + Chlamydia</i>	3	1
Química	5	2
Incierta	139	44

La importancia relativa de las diferentes especies varía en función de los diversos autores (Tabla 14).

Tabla 14: Agentes patógenos más frecuentes<sup>30, 37, 38</sup>.

<b>GRAM</b>	<i>Germen</i>	<i>Magnier (París)</i>	<i>Liotet (París)</i>	<i>Arfa (Pittsburgh)</i>	<i>Leibowitz (Multicéntrico)</i>
<b>CGP</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	49	28.9	34.1	33.33
	<i>Staphylococcus PCN</i>	-	-	-	29.16
	<i>Streptococcus sp.</i>	14.5	44.9	23.9	23.95
	<i>St. pneumoniae</i>	12	5.2	17.3	6.59
<b>CGN</b>	<i>Neisseria sp.</i>	-	0.4	0.2	2.43
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	8	0.3	7.3	1
<b>BGN</b>	<i>Enterobacteriaceae</i>	13	16.5	(Proteus 1,6)	10.05
	<i>Acinetobacter sp.</i>	12	1	1.3	7.64
	<i>Haemophilus sp.</i>	1.5	1.4	26.6	9.02
	<i>Pseudomonas - Aeromonas sp.</i>	1.5	1.4	2.2	3.13
<b>BGP</b>	<i>Corynebacterium sp.</i>	-	-	-	6.94
	<i>Bacillus sp.</i>	-	-	-	1.04

En el estudio multicéntrico realizado por Leibowitz para evaluar la efectividad de la ciprofloxacino<sup>39</sup>, se aislaron patógenos conjuntivales en 330 pacientes sobre un total de 789 (42%). Sólo 288 presentaron criterios adecuados para el estudio (

Tabla 15). Se aislaron staphylococci en el 69%, *Streptococcus D, G o viridans* en el 16%, *St. pneumoniae* en el 7% y otros gram positivos en el 10%.

## Introducción

Tabla 15: Bacterias patógenas aisladas en 288 pacientes (Leibowitz, 1991)<sup>39</sup>.

GRAM	Germen	Leibowitz (Multicéntrico)	
		(N°)	%
CGP	<i>Staphylococcus aureus</i>	96	33.33
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	84	29.16
	<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	19	6.60
	<i>Streptococcus sp.</i>	69	23.61
	<i>Enterococcus, Grupo D no Enterococcus, G o viridans</i>	46	15.97
	<i>pneumoniae</i>	19	6.59
	<i>Grupo A</i>	2	0,69
	<i>Grupo B</i>	1	0.35
	<i>Grupo C</i>	1	0.35
	<i>Micrococcus sp.</i>	3	1.04
CGN	<i>Neisseria sp.</i>	6	2.43
	<i>Moraxella sp.</i>	3	1.04
	<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0.35
BGN	<i>Enterobacteriaceae</i>	29	10.05
	<i>Escherichia sp.</i>	2	0.69
	<i>Proteus/Morganella sp.</i>	15	5.2
	<i>Klebsiella sp.</i>	1	0.35
	<i>Enterobacter sp.</i>	8	2.77
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0.35
	<i>Citrobacter sp.</i>	2	0.69
	<i>Acinetobacter sp.</i>	22	7.64
	<i>Haemophilus sp.</i>	26	9.02
	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	5	1.74
	<i>Otras Pseudomonas</i>	4	1.39
<i>Eikenella corrodens</i>	1	0.35	
BGP	<i>Corynebacterium sp.</i>	20	6.94
	<i>Bacillus sp.</i>	3	1.04

(Se aisló más de un germen por paciente. 291 aislamientos en 288 pacientes).

Ciertos gérmenes ocupan un lugar importante en determinados países, como es el caso del *Haemophilus aegypticus* y la *Moraxella sp.* en algunos países en vías de desarrollo, como el Magreb<sup>30</sup>.

Otros gérmenes constituyen una causa excepcional de conjuntivitis, en la actualidad, como:

- 1.- *Listeria monocytogenes*.
- 2.- *Erysipelothrix rhusiopathiae*.
- 3.- *Neisseria meningitidis*.
- 4.- *Shigella sp.*
- 5.- *Haemophilus ducreyi*.
- 6.- *Pasteurella sp.*
- 7.- *Yersinia enterocolytica*.
- 8.- *Francisella tularensis*.
- 9.- *Bacillus subtilis*.
- 10.- *Malleomyces mallei*.
- 11.- *Nocardia sp.*
- 12.- *Leptospira ictero-hemorrhagiae*.
- 13.- *Corynebacterium diphtheriae*.
- 14.- *Mycobacterium tuberculosis*.
- 15.- *Treponema pallidum*.

Dentro de los anaerobios encontramos:

- 1.- *Welchia perfringens*.
- 2.- *Sphaerophorus fusiformis*.
- 3.- *Actinobacterium israeli*.
- 4.- *Propionibacterium acnes* (saprófito conjuntival).

### **b.- Conjuntivitis por clamidia**

Es importante destacar el importante papel que juega la *Chlamydia trachomatis* en la conjuntivitis del adulto, que con toda seguridad ha sido subestimado, probablemente debido a las dificultades técnicas de aislamiento o al desconocimiento de esta etiología. Mordhorst<sup>30, 40</sup> realizó en Dinamarca un despistaje sistemático de clamidia, evidenciándose en 187 de los 1000 pacientes que exploró por lesiones oculares externas; frente a 211 casos en que se aislaron otros gérmenes.

La clamidia es un patógeno intracelular obligado, por lo que no se crece en medios sintéticos. Tras su penetración en el citoplasma, la partícula elemental se divide dando lugar a los denominados *cuerpos reticulares* que, a la observación con microscopía electrónica, constituyen verdaderas microcolonias de clamidia.

Destacan las siguientes especies:

- *Chlamydia psittaci*: Patógena para numerosas especies de aves, mamíferos y para el hombre. Produce una enfermedad profesional característica de los avicultores, ornitólogos o veterinarios, que se denomina *psitacosis*<sup>41</sup>. El hombre contrae la enfermedad por vía respiratoria, y cursa con neumonía, poliartritis, epidedimitis y conjuntivitis (esta última con menor frecuencia).
- *Chlamydia trachomatis*: Es el agente causante del **tracoma** (inmunotipos A, B, Ba y C), de la **conjuntivitis de inclusión**, de uretritis y cervicitis (serotipos D, E, F, G, H, I, J y K), y de la **linfogranulomatosis venérea** (L1 a L3).
- *Chlamydia pneumoniae*: Puede causar conjuntivitis.

### **c.- Otros microorganismos**

#### **- Rickettsias**

Son pequeños microorganismos de diámetro, de gran polimorfismo. Se hallan libres en el citoplasma celular. No son cultivables en los medios habituales.

Las manifestaciones conjuntivales que provocan suelen formar parte de un síndrome sistémico en ocasiones muy severo.

#### **- Micoplasmas**

Son pequeños microorganismos inmóviles, gram negativos, anaerobios facultativos. Se han aislado en secreciones conjuntivales purulenta el *Ureoplasma ureolytica* y el *Mycoplasma pneumoniae*.

### **2.2.2.- Virus**

La presencia de virus en la conjuntiva puede presentarse dentro de cuadros locales o generales:

- 1.- Enfermedades víricas generales en las que se aíslan virus en conjuntiva y en lágrima sin observarse clínica conjuntival: Virus de la rabia y HIV.

2.- Infecciones víricas generales que cursan con manifestaciones conjuntivales en su inicio: Como en los virus ARN: Virus de la rubéola, arbovirus, *Myxovirus influenzae*, paperas y sarampión.

3.- Virus con especial afinidad por la conjuntiva que causan un cuadro local:

**- Virus ADN:**

a.- *Poxviridae*:

- Virus de la viruela.
- *Orthopoxvirus* (Virus vacunal).
- ORF.

b.- *Papovaviridae*:

- *Polyomavirus*.
- *Papillomavirus*.

c.- *Adenoviridae* (serotipos 3, 4, 8, 19, 37, ...).

d.- *Herpes viridae*:

- *Herpes Simplex hominis 1 y 2*.
- *Herpes Varicela zóster*.
- *Citomegalovirus (CMV)*.
- *Epstein-Barr (EBV)*.

**- Virus ARN:**

a.- *Picornaviridae*:

- *Enterovirus*:
  - *Echovirus*.
  - *Coxsackie virus A y B*.
  - *Enterovirus 68-71*.

Las conjuntivitis por poxvirus y por virus vacunal han desaparecido con la erradicación de la viruela.

Las conjuntivitis por adenovirus constituyen la **fiebre adeno-faringo-conjuntival** y la **queratoconjuntivitis epidémica** secundarias especialmente a traumatismos o a baños en aguas contaminadas.

Entre los virus del herpes, el *Herpes simplex* puede producir formas simples conjuntivales, aunque más importantes son las formas que asocian afectación corneal.

Diversos enterovirus pueden producir conjuntivitis. Las formas más espectaculares son las epidemias, y las pandemias en ciertas ocasiones, causadas por los enterovirus 70 y 71, y por el coxsackie A 24. El lugar en frecuencia que ocupan estos virus varía según los autores, países, medios técnicos y situaciones endémicas o epidémicas.

### **2.2.3.- Hongos**

Las infecciones micóticas superficiales son bastante raras en nuestros climas. Los agentes más frecuentemente implicados son:

- *Aspergillus*.
- *Coccidioides*.
- *Dermatophytes*. Especialmente *Microsporium* y *Trichophyton schoenleinii* (agente de favus).
- *Geotrichum*
- *Rhodotorula*.

### **2.2.4.- Amebas**

Son bastante raras. Las especies más frecuentemente implicadas en las enfermedades conjuntivales, corneales y de la úvea son: *Acanthamoeba culberstoni*, *Acanthamoeba polyphaga*, *Acanthamoeba castellanii* y *Acanthamoeba astronyxis*.

Estas amebas presentes en el medio exterior <sup>42</sup> (aguas, vasos y canales) penetran en el organismo por erosiones y raramente afectan al ojo si existe un epitelio sano.



## Introducción

Tabla 16: Principales agentes etiológicos de las infecciones oculares.

<b>Patología</b>	<b>Virus:</b>	<b>Bacterias</b>	<b>Hongos</b>	<b>Parásitos</b>
<b>Dermatoblefaritis</b>	<i>Herpes simplex</i> <i>Varicella-zoster</i> <i>Papilloma virus</i>  <i>Molluscum contagiosum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Streptococcus sp.</i>	(Dermatofitos)  ( <i>Candida sp.</i> en SIDA)	(Leishmaniasis)  (Garrapatas)
<b>Blefaritis</b>	<i>Herpes simplex</i>  <i>Molluscum contagiosum</i>	<i>Satphylococcus sp.</i>  <i>Moraxella sp.</i>	( <i>Pityrosporum ovale</i> y ( <i>Demodex folliculorum</i> ) ( <i>Candida sp.</i> ) ( <i>Pityrosporum orbiculare</i> ) ( <i>Candida sp.</i> )	<i>Phthirus pubis</i>  ( <i>Demodex folliculorum</i> )
<b>Conjuntivitis</b>	<i>Adenovirus</i> <i>Herpes simplex</i> (Enterovirus <i>Coxsackie</i> Epstein-Barr v. de Newcastle <i>Papillomavirus</i> <i>Molluscum contagiosum</i> )	<i>Chlamydia trachomatis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus sp.</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>  <i>Moraxella sp.</i>	( <i>Candida sp.</i> ) (Sd. Oculoglandular de Parinaud: <i>Sporothrix Schenkii</i>  <i>Rhinosporidium seeberi</i>  <i>Coccidioides immitis</i> )	Miasis  <i>Phthirus pubis</i>
<b>Queratitis</b>	<i>Herpes simplex</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>  <i>Staphylococcus PCN</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i>  <i>Moraxella sp.</i>	<i>Fusarium sp.</i>  <i>Aspergillus sp.</i>  <i>Candida albicans</i>	<i>Acanthamoeba sp.</i>
<b>Dacrioadenitis</b>	<i>Epstein-Barr virus</i>  <i>Paperas</i>	(Gonococo)		( <i>Cysticercus cellulosae</i> )
<b>Canaliculitis</b>	( <i>Herpes simplex</i> )	<i>Actinomicetos</i> ( <i>Enterobacter cloacae</i>  <i>Fusobacterium</i> )	<i>Aspergillus niger</i>  <i>Candida sp.</i>	
<b>Dacriocistitis</b>		<i>Staphylococcus sp.</i>  <i>Streptococcus sp.</i>  <i>Haemophilus influenzae</i> (en niños)		

( ): poco frecuente<sup>43, 44, 45, 46</sup>.

### **3.- CLASIFICACIÓN DE LAS CONJUNTIVITIS**

El establecimiento de una clasificación común resulta de una importancia vital a fin de poder analizar la importancia de las conjuntivitis en el ámbito internacional. En este sentido, la *International Ocular Inflammation Society* (IOIS), publicó, en 1994, las guías para el diagnóstico y tratamiento de las conjuntivitis <sup>112</sup>, en un trabajo realizado por BenEzra, Bonini, Carreras *et col.* En este trabajo se establece una clasificación clara y de gran utilidad en el manejo de este extendido problema oftalmológico. Esta clasificación, con algunas ligeras modificaciones, es la que presentan Alío, Ruiz-Moreno y Carreras en su libro *Inflamaciones Oculares* <sup>50</sup>.

*Tabla 17: Clasificación clínica de las conjuntivitis* <sup>50, 112</sup>

<i>Conjuntivitis Infecciosas</i>	<i>Conjuntivitis No Infecciosas</i>
<p><b><i>Conjuntivitis bacteriana:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aguda.</li> <li>- Crónica.</li> <li>- Granulomatosa (Sd. de Parianud).</li> </ul>	<p><b><i>Conjuntivitis por reacciones de hipersensibilidad:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alérgica estacional.</li> <li>- Alérgica Perenne.</li> <li>- Queratoconjuntivitis vernal</li> <li>- Queratoconjuntivitis atópica.</li> <li>- Queratoconjuntivitis flictenular.</li> <li>- Dermatoconjuntivitis de contacto.</li> <li>- Queratoconjuntivitis asociada a la rosácea.</li> <li>- Penfigoide ocular cicatricial.</li> <li>- Pénfigo vulgar.</li> <li>- Eritema multiforme.</li> </ul>
<p><b><i>Conjuntivitis por clamidias:</i></b></p>	<p><b><i>Conjuntivitis por alteraciones de la película lagrimal:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Queratoconjuntivitis sicca.</li> </ul>
<p><b><i>Conjuntivitis por virus</i></b></p>	<p><b><i>Conjuntivitis yatrogénica:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjuntivitis gigantopapilar (por cuerpo extraño).</li> <li>- Conjuntivitis medicamentosa.</li> </ul>
<p><b><i>Conjuntivitis por hongos</i></b></p>	<p><b><i>Conjuntivitis mecánica:</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Queratoconjuntivitis límbica superior.</li> <li>- Síndrome de laxitud palpebral.</li> <li>- Síndrome de imbricación palpebral.</li> <li>- Síndrome de la pesca de moco.</li> </ul>
<p><b><i>Conjuntivitis por parásitos</i></b></p>	<p><b><i>Conjuntivitis ocupacional.</i></b></p>

## **4.- CONJUNTIVITIS INFECCIOSAS**

### **4.1.- Conjuntivitis bacterianas**

Tabla 18: Clasificación clínica de las conjuntivitis bacterianas.

<i>Forma de inicio:</i>	<i>Severidad</i>	<i>Gémenes frecuentes:</i>
Lenta: (Días a semanas).	Leve - Moderada	Staphylococcus aureus. Moraxella lacunata. Proteus sp. Enterobacteriaceae. Pseudomonas sp. Acinetobacter sp.
Aguda o Subaguda: (Horas a días).	Moderada - Severa	Haemophilus influenzae (biotipo III)*. Haemophilus influenzae. Streptococcus pneumoniae. Staphylococcus aureus.
Hiperaguda: (<24 h).	Severa	Neisseria gonorrhoeae. Neisseria meningitidis.

(\* Anteriormente referido como Haemophilus aegyptius).

Tabla 19: Diagnóstico diferencial de las conjuntivitis bacterianas en función del agente etiológico <sup>47</sup>.

<i>Germen</i>	<i>Secreción</i>	<i>Escozor</i>	<i>Cong. Conj.</i>	<i>Localizac.</i>	<i>Adenopatía Preauricular</i>	<i>Córnea</i>	<i>Gram</i>
<i>Staphylococcus</i>	SP / MP	Moderado	Difusa	No	Raro	QPE	CGP + PMN
<i>S. pneumoniae</i>	P Petequias	-	Difusa	No	Raro	Úlcera	CGP + PMN
<i>Moraxella sp.</i>	Escasa	Moderado	Canto Ext.	BC angular	Raro	Úlcera	DPBG N + PMN
<i>Pseudomonas</i>	P	-	Difusa	-	Raro	Antes conj.	BGN + PMN (+/-)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	MP	-	Difusa	Unilateral Adulto	Raro	Úlcera	DPCG N + PMN
<i>Haemophylus</i>	SMP Petequias	Moderado	Difusa	No	Frecuente	Rara	CBGN + PMN

(BC: Blefaroconjuntivitis ; Cong. Conj.: Congestión conjuntival; P: Purulenta; MP: Mucopurulenta; SMP: Seromucopurulenta; CGP: Coco Gram +; BGN: Bacilo Gram -; DPBGN: Diplobacilo Gram -; PMN: Polimorfonucleares; DPCGN: Diplococo Gram -; QPE: Queratitis punteada epitelial; Localizac.: Localización).

La conjuntivitis bacteriana es el proceso infeccioso más frecuente a nivel ocular y constituye el 5% de las conjuntivitis <sup>33</sup>. Su severidad dependerá de la virulencia del germen causante. Debemos sospecharla en aquellos pacientes que presentan una inflamación conjuntival marcada y descarga purulenta.

En función de sus características clínicas podemos clasificarlas según su forma de inicio y de su severidad (Tabla 18).

### **4.1.1.- Conjuntivitis Bacteriana Hiperaguda**

Se caracteriza por ser una conjuntivitis de progresión rápida (< de 24 h), que cursa con descarga conjuntival purulenta abundante, marcada hiperemia conjuntival y quemosis, edema palpebral, y con formación de membranas inflamatorias. Suele cursar con adenopatía preauricular. Se presenta en todas las edades.

#### **- Etiología**

Suelen estar causadas por *Neisseria (N.) gonorrhoeae* y *N. meningitidis* <sup>38</sup>, sin embargo también las pueden producir gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas sp.*

Destaca en este grupo la **conjuntivitis gonocócica**, pudiéndose distinguir, en función de la edad de presentación, la conjuntivitis gonocócica *del recién nacido, del adolescente y del adulto*. Se trata de una enfermedad venérea que se transmite por contacto directo óculo-genital o de forma indirecta a través de las manos o fómites. En el recién nacido, el contagio tiene lugar a nivel del canal del parto. El gonococo es la única bacteria capaz de producir adenopatía preauricular y membranas conjuntivales con relativa frecuencia <sup>33</sup>. Suele cursar con queratitis en el 15 a 40% de los casos, que se caracteriza por defectos epiteliales, infiltrados marginales y úlcera corneal periférica que se abscesifica y rápidamente progresa a la perforación.

La **conjuntivitis gonocócica neonatal** constituye menos del 1% de las conjuntivitis neonatales en los países desarrollados (en orden decreciente: *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* grupo D, *Branhamella catarrhalis* y *Neisseria gonorrhoeae*) <sup>33, 48</sup>. Se caracteriza por iniciarse de 3 a 5 días después del parto, con una secreción

serosanguinolenta copiosa que después se vuelve purulenta. Puede complicarse con ulceración corneal, perforación ocular y endoftalmitis. También pueden presentarse infecciones localizadas como rinitis y prostatitis. La infección gonocócica diseminada con artritis, meningitis, neumonía y sepsis con fallecimiento del niño es una rara complicación.

Algunos gérmenes pueden producir membranas y pseudomembranas inflamatorias, como el *Corynebacterium diphtheriae* y el *Streptococcus pyogenes*. Los estreptococos betahemolíticos producen una conjuntivitis purulenta severa que progresa a la formación de pseudomembranas. Afecta a la conjuntiva inferior y produce una infiltración corneal que puede conducir a la ulceración corneal y a la perforación. El *Corynebacterium diphtheriae* produce una membrana grisácea sobre la conjuntiva, que produce una cicatrización conjuntival con aparición de simbléfaron y triquiasis. La conjuntivitis puede complicarse con parálisis oculomotora o de la acomodación, obstrucción de vías respiratorias y toxicidad cardíaca.

### **- Tratamiento**

Es específico del germen causante:

#### **- *Conjuntivitis gonocócica***

- Lavados frecuentes con suero fisiológica para eliminar exudados y detritos.
- Debe tratarse con antibioticoterapia sistémica<sup>33</sup>:
  - *Ceftriaxona sódica* 1 g intramuscular (im) al día durante 5 días. (En caso de úlcera corneal se requiere hospitalización y se administrará de forma intravenosa (iv) a dosis de 1 g/día durante 3 días); o
  - *Penicilina G* 10 millones de unidades (iv) durante 5 días.
  - Otras alternativas en caso de alergia a la penicilina:
    - *Espectinomicina* 4 g (10 ml) en dos dosis; o
    - *Fluoroquinolonas* vía oral (vo) como *ciprofloxacino* 500 mg/ 12 h o
    - *norfloxacino* 400 mg/12 h durante 5 días; o
    - *Hidroxitetraciclina* 1,5 g en dosis de ataque seguida de 0,5 g/6 h durante 7 días.

- Tratamiento tópico con pomada de *Eritromicina*, *Bacitracina* o *Gentamicina*; y colirio de *ciprofloxacino*.

La conjuntivitis gonocócica suele asociar una **infección clamidial concurrente** en el 33% de los casos, por lo que resulta de utilidad el tratamiento suplementario de la infección clamidial con: *Tetraciclina* 500 mg/6 h, o *doxiciclina* o *minociclina* 100 mg/12 h, o *eritromicina* 250 mg/6 h, todas ellas durante una semana; o *azitromicina* 1 g vo en dosis única <sup>49</sup>.

La **conjuntivitis gonocócica del recién nacido** debe ser tratada con una dosis única de *ceftriaxona* (125 mg im), o *cefotaxima* (25 mg/Kg iv o im) cada 8-12 h durante 7 días; asociando irrigación con suero salino y pomada de *eritromicina* <sup>33</sup>.

### **4.1.2.- Conjuntivitis bacteriana aguda**

Suele iniciarse de forma unilateral con irritación, lagrimeo y descarga mucopurulenta, para hacerse bilateral en 24-48 h. Cursa con hiperemia epibulbar y tarsal, y queratitis epitelial punteada. No suele asociar linfadenopatía, o ésta es mínima.

#### **- Etiología**

Los gérmenes desencadenantes más frecuentes son:

- *Staphylococcus aureus*: Aunque presenta numerosas formas clínicas de presentación, se puede manifestar como un episodio inflamatorio autolimitado de inicio agudo asociado a descarga mucopurulenta.
- *Streptococcus pneumoniae*: Produce una conjuntivitis mucopurulenta autolimitada (7 a 11 días), que alcanza su máxima expresión al 2º o 3º día. Es más frecuente en niños y suele asociarse con epidemias institucionales.
- *Haemophilus influenzae*: Produce una conjuntivitis aguda más severa y más larga (10 a 15 días) que las habitualmente producidas por gérmenes gram positivos. Aparece en climas cálidos y afecta a pacientes jóvenes. Alcanza su máximo al 3º o 4º día de la inoculación, y se caracteriza por una descarga mucopurulenta y hemorragias conjuntivales petequiales finas. En niños de 6 meses a 3 años puede asociar tumefacción y coloración azulada periorbitaria

sugiriendo una celulitis preseptal; acompañándose de fiebre, infección del tracto respiratorio superior y leucocitosis. Este complejo sintomático suele ser desencadenado por el *serotipo B* y también puede acompañarse de bacteriemia, meningitis metastásica, artritis séptica o endoftalmitis. Los otros serotipos de *Haemophilus* no suelen ser tan virulentos.

A excepción de la *Moraxella sp.*, que puede producir una conjuntivitis folicular crónica, y el *Staphylococcus aureus*, que puede progresar a una blefaroconjuntivitis crónica, el resto de conjuntivitis agudas suelen resolverse ya sea de forma espontánea o con ayuda de la antibioticoterapia.

### **- Tratamiento**

Antibioticoterapia tópica en gotas o en pomada de amplio espectro inicialmente, a la espera del antibiograma.

En caso de **gérmenes gram positivos** utilizaremos pomada de *eritromicina* o de *bacitracina-polimixina B* y colirio de *trimetoprim-polimixina B*.

En el caso de **gérmenes gram negativos** (*Haemophilus sp.*) utilizaremos aminoglucósidos, norfloxacino o ciprofloxacino tópicos, reservando el último para pacientes de riesgo (diabetes, queratoplastia,...).

En el caso de observarse el complejo sintomático asociado al *Haemophilus* serotipo B, se debe aplicar tratamiento sistémico suplementario.

### **4.1.3.- Conjuntivitis bacteriana crónica**

Es la forma más difícil de caracterizar por su variabilidad. En general suele existir un reservorio que suele perpetuar la infección, como un ambiente de suciedad y contaminación, malos hábitos higiénicos, cosméticos, blefaritis, dacriocistitis, lentes de contacto, prótesis oculares, o bien algo que impide los mecanismos normales de defensa ocular, como en los casos de ectropión, entropión, triquiasis, alergias, alteraciones de la película lagrimal o defecto de refracción. En algunos casos puede ser debida a anaerobios resistentes a los antibióticos <sup>50</sup>.

### - Etiología

Existen una serie de factores de riesgo asociados:

- 1.- Malposición palpebral.
- 2.- Déficit lagrimal.
- 3.- Cicatrización conjuntival.
- 4.- Dacriocistitis crónica silente.
- 5.- Terapia esteroidea tópica crónica.
- 6.- Terapia inmunosupresora sistémica.
- 7.- Prótesis ocular.
- 8.- Escasa higiene facial.

Las causas más frecuentes de conjuntivitis bacteriana crónica son pues el *Staphylococcus aureus* y la *Moraxella sp.* Otras bacterias también implicadas son *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Neisseria catarrhalis*. Estas bacterias, aunque pueden ser aisladas en la superficie ocular de forma ocasional, suelen hallarse en mayor concentración en caso de infección.

- *Staphylococcus aureus*: Es el organismo aislado más frecuentemente en las conjuntivitis crónicas <sup>51</sup>. El Estafilococo puede colonizar el reborde palpebral y producir inflamación conjuntival ya sea por colonización o por producción de exotoxinas <sup>52, 53</sup>. Estas últimas son responsables de una conjuntivitis inespecífica o de queratitis punteada epitelial. La elaboración de *dermonecrotoxinas* produce los hallazgos característicos de la blefaroconjuntivitis estafilocócica.

- *Moraxella sp.*: Produce una **blefaroconjuntivitis angular** que afecta tanto al canto interno como al externo. Cursa con inyección conjuntival y maceración cutánea a nivel del canto externo, pudiendo acompañarse de una conjuntivitis folicular crónica. El *Staphylococcus aureus* puede provocar un síndrome parecido.

### - Clínica

Suele cursar con sensación de cuerpo extraño, inyección conjuntival y tumefacción leve de los párpados. A la exploración encontramos signos poco específicos como hiperemia conjuntival difusa, papilas o folículos, descarga mucosa o mucopurulenta



mínima y engrosamiento conjuntival. A nivel de los párpados podemos encontrar dermatitis eczematosa, madarosis, triquiasis, collarettes, enrojecimiento o telangiectasias, orzuelos recurrentes y exudación amarillenta en la base de las pestañas.; sugiriendo una **blefaroconjuntivitis estafilocócica**. La aparición de maceración y costrificación del canto lateral con inyección epibulbar localizada, sugiere una **blefaroconjuntivitis angular**, generalmente causada por la *Moraxella sp.* o por *Staphylococcus*.

A nivel corneal podemos encontrar una **queratitis punteada epitelial** (QPE) que se cree es debida a toxigenicidad bacteriana. Probablemente es la responsable de la sensación de cuerpo extraño que refieren los pacientes. Puede aparecer una **úlceras corneal marginal** (úlceras estafilocócica por hipersensibilidad), sobre todo en aquellos casos de blefaroconjuntivitis estafilocócica de larga evolución. Con menos frecuencia podemos hallar una **queratitis flictenular**.

### **- Diagnóstico**

Se establece por despistaje de otras causas de conjuntivitis crónica, en la historia del paciente y en los hallazgos clínicos. Debemos interrogar acerca de la exposición a agentes infecciosos, síntomas genitourinarios, uso de cosméticos e instilación de medicamentos tópicos.

A nivel de laboratorio tomaremos frotis y raspados conjuntivales y del reborde palpebral para tinciones Gram, Giemsa y cultivo. Los resultados se considerarán de valor diagnóstico cuando las bacterias halladas no se encuentran nunca en la conjuntiva normal, cuando se ven en situación intracelular, y cuando técnicas cuantitativas o semicuantitativas indican un sobrecrecimiento de un germen propio de la flora habitual, como el estafilococo.

### **- Diagnóstico diferencial**

Con otras causas de irritación conjuntival crónica con mínima reacción papilar:

- Verrugas del borde palpebral.
- Canaliculitis crónica.
- Dacriocistitis crónica.

- Neoplasia conjuntival.
- Seborrea.
- Queratoconjuntivitis sicca.
- Conjuntivitis medicamentosa.
- Conjuntivitis tóxica,
- Queratoconjuntivitis límbica superior.
- Conjuntivitis alérgica perenne.

**- Tratamiento**

Debe basarse en el tratamiento antibiótico vía tópica según el antibiograma, la eliminación de reservorios, una buena higiene palpebral, y la corrección de las causas no infecciosas de irritación ocular. En algunos casos puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento (colirio antibiótico 2 veces al día y pomada por la noche) durante 3 ó 4 meses para evitar recurrencias <sup>50</sup>.

En el caso de la blefaroconjuntivitis estafilocócica puede ser de utilidad el uso de pomadas antibióticas de amplio espectro (*bacitracina o eritromicina*) e incluso la antibioticoterapia sistémica con *tetraciclina* (1 g/día) o *doxiciclina* (100 mg/12 h) durante 1 mes.

**4.1.4.- Conjuntivitis por clamidias**

La conjuntivitis por clamidia es un proceso que siempre debemos tener presente en el momento de establecer el diagnóstico de una conjuntivitis, ya que se nos puede presentar de formas muy variadas y sutiles, mimetizando a conjuntivitis bacterianas, víricas o alérgicas <sup>54</sup>. La clamidia es responsable de entre el 2 y el 15% de las conjuntivitis agudas, el 20% de las conjuntivitis crónicas, y el 50% de las conjuntivitis de los recién nacidos <sup>49</sup>. El tracoma afecta aproximadamente a la séptima parte de la población mundial. La conjuntivitis de inclusión es la conjuntivitis por clamidia más frecuente en los países desarrollados.

La *Chlamydia trachomatis* es el agente causal del tracoma, de la conjuntivitis de inclusión y de otras enfermedades inflamatorias como faringitis, pneumonitis, cervicitis, uretritis, linfogranuloma venéreo. Constituye la causa más frecuente de

enfermedad de transmisión sexual de los países desarrollados <sup>55</sup>. Se han identificado 15 serotipos de *Chlamydia trachomatis* <sup>56</sup>:

- Los serotipos *A, B, Ba* y *C* se han aislado en los casos de **tracoma endémico**.
- Los serotipos *D al K* se han aislado en casos de **conjuntivitis de inclusión**.
- Los serotipos *L1, L2* y *L3* se han aislado en casos de **linfogranuloma venéreo**.

La *Chlamydia psittaci* es una causa más rara de conjuntivitis. Puede producir conjuntivitis folicular, queratitis y uveítis en pacientes en contacto con aves o felinos infectados.

En la actualidad no existe consenso general sobre la relación entre las afecciones generales y oculares, y los diferentes serotipos de *Chlamydia trachomatis*, destacando dos teorías <sup>41</sup>:

- 1.- **La Teoría Unicista de Schachter & Dawson:** Según la cual el reservorio de clamidia es ocular, general o intestinal con diferentes formas de paso de uno a otro.
- 2.- **La Teoría Pluralista francófona:** Según la cual cada afección clínica, siendo tan diferente, se debería a un sólo y único serotipo.

### - Diagnóstico

Los métodos diagnósticos de la infección por clamidia se han modificado considerablemente en los últimos años:

- **Citología conjuntival con tinción de Giemsa:** Muestra cuerpos basofílicos citoplasmáticos típicos en las células epiteliales del raspado conjuntival. Ha sido el método tradicional durante muchos años. Es un método muy específico (98%) y rápido, pero poco sensible (46%) <sup>57</sup>.
- **Cultivo celular:** Sólo pueden ser efectuados en laboratorios con personal muy experimentado.
- **Pruebas inmunohistoquímicas:**
  - **Técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD):** Detección de cuerpos elementales intracitoplasmáticos en el raspado conjuntival mediante marcaje con anticuerpos monoclonales fluorescentes. Es muy rápida y

sensible, pero debe ser examinada en las primeras 48 horas después de la tinción (sensibilidad del 100% y especificidad del 96%)<sup>57</sup>.

- *Técnicas de enzimo-inmunoanálisis(EIA)*: Presenta una gran sensibilidad y especificidad.

- ***Métodos serológicos***:

- *Determinación de título de anticuerpos (ELISA e inmunoperoxidasa)*:

Pueden proporcionar evidencias de haber tenido infección por clamidia y podrían ser útiles en caso de conjuntivitis de inclusión crónica<sup>58</sup>, pero es un método muy poco sensible, dada la baja prevalencia de títulos de fijación del complemento en una población con tracoma grave<sup>50</sup>.

- *Microinmunofluorescencia indirecta*: Es mucho más sensible, permitiendo descartar la infección por clamidias si existe un resultado negativo en suero. Se puede aplicar en lágrima y permite determinar el serotipo implicado, pero requiere un equipamiento técnico y humano especializado<sup>59</sup>.

- ***Detección del genoma*** del germen mediante la *reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*: Es el método diagnóstico más sensible, pero requiere un equipo de alto coste<sup>60</sup>. Se basa en detección de la presencia de ADN o ARN del germen presente mediante ensayos colorimétricos o quimioluminiscentes, tras amplificarlo por replicación mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Requiere un inóculo mínimo para la detección.

De cualquier forma, la conjuntivitis por clamidia sigue siendo una entidad de difícil diagnóstico, especialmente en las formas crónicas. Haller *et col*<sup>61</sup>, tras evaluar varios de los métodos diagnósticos para clamidia de los que disponemos en la actualidad, varios tipos de tests para detección antigénica (Cultivo celular de McCoy, PCR e inmunofluorescencia directa) y tres tipos de serotests para detección de anticuerpos anticlamidia (inmunoperoxidasa y dos tipos diferentes de ELISA), concluyeron que la PCR era el método más sensible y específico, y que los métodos de detección de anticuerpos no pueden competir con los métodos de detección antigénica, aportando únicamente un soporte diagnóstico en aquellos casos en los que no se puede realizar una detección antigénica.

### **- Tratamiento**

Las infecciones oculares por clamidias deben ser tratadas por vía general, ya que puede haber infección urogenital o respiratoria asociada<sup>62</sup>. Son antibióticos eficaces frente a la *Chlamydia trachomatis* las tetraciclinas, los macrólidos y las fluoroquinolonas, por alcanzar concentraciones en lágrima superiores a la concentración mínima inhibitoria eficaz para cada uno de ellos, gracias a su capacidad de ser excretados por las glándulas sebáceas.

- *Tetraciclinas*: Tetraciclina (250 mg/6 h vo), doxiciclina (250 mg/12 h vo) o minociclina (100 mg/12 h vo).

- *Macrólidos*: Son los fármacos de elección en caso de embarazo, de alergia a las tetraciclinas y en recién nacidos. Eritromicina (500 mg/6 h vo en adultos y 25 mg/Kg/12 h en recién nacidos), roxytromicina (300 mg/día en adultos y 50 mg/Kg/día en recién nacidos). La azitromicina es probablemente el fármaco de elección al permitir un tratamiento correcto con una monodosis de 1 g en adultos y de 20 mg/Kg en recién nacidos, frente a las 3 a 6 semanas que deben ser mantenidos los otros tratamientos<sup>49</sup>.

- *Fluoroquinolonas*: ciprofloxacino (500 mg/12 h vo)<sup>62</sup>.

A nivel tópico se puede realizar tratamiento con pomadas de tetraciclinas o de eritromicina o colirios de sulfamidas, tetraciclinas o ciprofloxacino durante 3 a 6 semanas.

### **1- Tracoma**

Es una enfermedad infecciosa que se presenta en comunidades con escasa higiene. Afecta aproximadamente a 500 millones de personas en el mundo entero, de los que 200 millones tendrán déficits visuales y algo menos de 10 millones serán ciegos<sup>41</sup>; constituyendo la principal causa de ceguera prevenible en los países en vías de desarrollo. Es endémico en Oriente Medio, Magreb, Siria, India, Nepal, Pakistán, Extremo Oriente, China, Japón y América Central<sup>41</sup>.

Los pacientes afectados de tracoma son infectados por clamidia de forma repetida, a través de contacto con fómites y de la mosca común, que actúan como vectores

transmisores de la clamidia y de otras bacterias que sobreinfectan a los pacientes afectados de tracoma.

### - Clínica

Los síntomas iniciales del tracoma incluyen sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento ocular, lagrimeo y descarga mucopurulenta. Suele cursar con una reacción folicular severa de predominio tarsal superior, aunque también puede afectar a tarso inferior, a ambos fórnices y al limbo. En la *fase aguda*, los folículos tarsales superiores pueden ser ocultados parcialmente por una hipertrofia papilar difusa y por la infiltración celular inflamatoria. Los folículos tarsales de grandes dimensiones pueden necrosarse y curar formando cicatrices lineales o estrelladas en el tarso superior, constituyendo las denominadas *líneas de Arlt*. Los folículos limbares pueden evolucionar a *fosetas de Herbert*.

De forma esquemática podemos dividir el proceso en 4 fases:

- **Estadio I o Inicial:** Cursa con hiperemia conjuntival y folículos.
- **Estadio II o Florido:** Caracterizado por la *pseudoptosis tracomatosa*, y cursa con papilas y folículos que estallan al ejercer presión sobre ellos con la uña, semejando huevos de rana.
- **Estadio III o Precicatricial:** Aparecen tramos fibrosos lineales o estrellados sobre la conjuntiva. Su retracción causa entropión-triquiasis.
- **Estadio IV o Cicatricial:** Desaparece la hiperplasia y la conjuntiva aparece lisa y pálida, siendo recorrida por cicatrices lineales convergentes blanquecinas, que forman la línea de Arlt. Pueden observarse calcificaciones de las glándulas de Henle y simbléfaron.

A nivel corneal podemos encontrar queratitis epitelial, infiltrados estromales multifocales centrales y periféricos y pannus fibrovascular superficial, que predomina en el tercio superior de la córnea.

La cicatrización severa de la conjuntiva y de los conductos lagrimales conduce al déficit de lágrima, obstrucción del drenaje lagrimal, triquiasis y entropión típico de

los estadios finales de la enfermedad. Si éste no es corregido a tiempo, conduce a la cicatrización corneal con la consiguiente pérdida de visión.

### **- Diagnóstico**

El diagnóstico clínico requiere al menos dos de los siguientes signos (WHO Expert Committee on Trachoma. Third report, 1962):

- 1.- Folículos tarsales superiores.
- 2.- Folículos limbares o su secuela: las *fosetas de Herbert*.
- 3.- Cicatrización tarsal típica (líneas de Arlt).
- 4.- Pannus vascular marcado en el tercio superior de la córnea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una simple gradación de severidad basada en la presencia o ausencia de cinco signos clave <sup>63</sup>:

- 1.- Conjuntivitis folicular.
- 2.- Inflamación conjuntival difusa.
- 3.- Cicatrización tarsal.
- 4.- Triquiasis.
- 5.- Opacificación corneal.

### **- Tratamiento**

En general, las clamidias son sensibles a las tetraciclinas, eritromicina, rifamicina, y sulfamidas. Un tratamiento adecuado sería:

- Tópico: Pomada de tetraciclina o eritromicina cada 12 h durante 2 meses. También pueden usarse colirios de tetraciclina o ciprofloxacino.
- Sistémico: Doxiciclina 100 mg/12h durante 3 semanas o bien una monodosis de 1gr de azitromicina <sup>49</sup>.

## **2.- Conjuntivitis de inclusión del adulto**

Enfermedad de transmisión sexual que suele asociar uretritis o cervicitis clamidial. Tiene mayor prevalencia en la población adolescente sexualmente activa y en adultos jóvenes. La infección ocular acontece por contacto directo con secreciones genitales infectadas, o indirecto a través de cosméticos o agua de piscina inadecuadamente clorada.

Darougar <sup>64</sup> analizó una serie de 4.132 exudados recogidos en Londres encontrando una frecuencia de Chlamydiae del 3,8%, un 2,3% de herpes y un 10,8% de adenovirus. Para otros autores como Furet <sup>65</sup> la frecuencia de conjuntivitis por Chlamydiae sería superior, constituyendo hasta el 45% de los pacientes que consultan por sensación de ardor conjuntival y presentan un exudado conjuntival positivo (15%), o una serología positiva (34%).

### **- Clínica**

La conjuntivitis se inicia 1 ó 2 semanas después de la inoculación (período de incubación de 2 a 19 días) con carácter agudo o subagudo, pudiendo acusar síntomas moderados durante meses. Es unilateral en su inicio pero suele hacerse bilateral en el curso de la enfermedad. Sus síntomas son: Sensación de cuerpo extraño, escozor, enrojecimiento, fotofobia, secreción mucoide o mucopurulenta e hinchazón palpebral. Pueden asociarse síntomas de infección urinaria o genital (cervicitis o uretritis no gonocócica), otitis media, artritis o infección del tracto respiratorio. Los síntomas aumentan de intensidad hasta los días 13 a 17.

El cuadro cursa con una conjuntivitis folicular más marcada en tarso y fórnix inferiores, descarga mucopurulenta escasa, adenopatía preauricular, ptosis secundaria al edema palpebral, hiperemia y quemosis conjuntival. Suele cursar con folículos bulbares y en el pliegue semilunar, lo que resulta útil en el diagnóstico diferencial con las conjuntivitis foliculares medicamentosas.

A nivel corneal, después de la segunda semana de evolución, puede cursar con queratitis epitelial puntiforme con infiltrados subepiteliales ocasionales. Suele afectar al tercio superior de la córnea, aunque puede ser de predominio central, simulando una queratitis adenovírica. Suele acompañarse de micropannus superior a menos de 3 mm del limbo superior, signo de gran valor diagnóstico al no aparecer en las infecciones virales <sup>50</sup>. Tras la curación por el tratamiento puede persistir una queratitis epitelial puntiforme que no responde al tratamiento con tetraciclinas pero sí a los esteroides <sup>66</sup>.



**- Tratamiento**

Puede resolverse de forma espontánea en un período de 6 a 18 meses. Se aconseja tratamiento con <sup>68</sup>:

- Doxiciclina 100 mg/12h vo durante 3 semanas; o
- Eritromicina 500 mg/6h durante 3 semanas; o
- Una dosis única de Azitromicina (Zitromax <sup>®</sup>) 1g vo <sup>49</sup>.
- Tratamiento tópico: Tetraciclinas o ciprofloxacino <sup>67</sup> y/o eritromicina en colirio o pomada.

Los pacientes afectos de conjuntivitis clamidial confirmada por laboratorio y sus contactos sexuales deben ser estudiados a fin de descartar coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis o gonorrea, antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

**3.- Conjuntivitis de inclusión del recién nacido**

Aparece hacia el 10º día, y constituye el 30% de las conjuntivitis neonatales observadas en USA <sup>41, 64</sup>. Según el boletín oficial de la OMS de 1986, entre el 1,1 y el 4,4% de las conjuntivitis neonatales son debidas a clamidias, frente a un 0,4% de conjuntivitis gonocócica <sup>30</sup>.

Difiere de la del adulto en:

- 1.- El recién nacido no desarrolla reacción folicular.
- 2.- Presentan mayor descarga mucopurulenta.
- 3.- Puede cursar con membranas conjuntivales tarsales.
- 4.- Los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos con tinción de Giemsa de la citología conjuntival son observados con mayor frecuencia que en el adulto.
- 5.- La infección tiene una mejor respuesta al tratamiento tópico.
- 6.- Puede asociar neumonitis y otitis media.

### **- Tratamiento**

Pese a su buena respuesta al tratamiento tópico con eritromicina o sulfacetamida, se recomienda el tratamiento sistémico con eritromicina 12,5 mg/Kg/6h vo o iv durante 15 días <sup>68</sup>, o bien una dosis única de azitromicina a razón de 20 mg/Kg <sup>49</sup>.

### **4.- Conjuntivitis del Síndrome de Reiter**

Este síndrome descrito en 1916 caracterizado por la asociación de uretritis, poliartritis y conjuntivitis no está completamente dilucidado en la actualidad. Suele observarse en varones de 21 a 40 años de edad.

Este síndrome parece ser desencadenado por diferentes procesos infecciosos como infecciones intestinales (*Shigella*, *Salmonella*,...), micoplasma (*Ureoplasma urealyticum*) y sobre todo por clamidias <sup>69</sup>. Los estudios realizados por Rahi <sup>70</sup> y por Kok-van Alphen <sup>71</sup> han demostrado una positividad de las pruebas para clamidia en el 70% de los casos y un HLA B27 en el 20 a 30% de los casos, lo que sugiere una cierta predisposición hereditaria del síndrome. Para otros autores, la prevalencia de infección clamidial no es superior a la de la población normal <sup>72</sup>.

### **- Clínica:**

- **Manifestaciones oculares:** En un tercio de los casos cursa con una conjuntivitis bilateral, subaguda mucopurulenta con adenopatía preauricular inconstante, que aparece tras una media de 13 días después de la uretritis. A veces tiene un curso subclínico. Puede observarse una iridociclitis granulomatosa aguda recurrente al inicio del cuadro entre un 5 y un 10% de los casos y en un 50% a lo largo de la evolución del cuadro <sup>72</sup>.

Su pronóstico ocular es generalmente benigno, a pesar de la frecuencia de las recidivas y de la evolución prolongada durante años.

- **Manifestaciones sistémicas:** Cursa con una artritis oligo o poliarticular migratoria y episódica que suele afectar a grandes articulaciones, a articulaciones interfalángicas (tendovaginitis) y en ocasiones sacroileítis. A nivel urogenital se puede observar uretritis, que puede ser de tipo gonocócico o inespecífica, prostatitis, epididimitis, cistitis hemorrágicas y estenosis uretrales. En la mujer puede observarse vaginitis y

cervicitis. A nivel de piel y mucosas puede observarse queratodermia blenorragica y balanitis circinada <sup>73</sup>.

**- Tratamiento:**

A nivel ocular es sintomático. Las manifestaciones sistémicas requieren tratamiento mediante antiinflamatorios o inmunosupresores.

**4.1.5.- Conjuntivitis bacteriana granulomatosa**  
**(Síndrome oculoglandular de Parinaud)**

Síndrome caracterizado por la presencia de conjuntivitis unilateral nodular y adenopatía preauricular o submandibular homolateral voluminosa. Ambas tienden a regresar en un período de 4 a 6 semanas. En algunos casos, la adenopatía puede evolucionar a la supuración.

**- Etiología**

Se trata de un síndrome plurietiológico.

- Causas frecuentes:
  - *Enfermedad por arañazo de gato* (linforreticulosis benigna): Aparece generalmente en niños menores de 10 años, varios días después de haber sido arañados por un gato.  
Es producida por algunas rickettsias como la *Bartonella henselae* o la *Afipia sp.*, que pueden ser observadas en muestras de biopsia de conjuntivitis granulomatosa, siendo muy difícil su aislamiento y cultivo.
  - *Tularemia*: Enfermedad infecto-contagiosa causada por la *Francisella tularensis* que suele afectar a guardabosques y cazadores en contacto con roedores salvajes.
  - *Micosis cutáneas faciales y palpebrales*: Sobretudo la *esporotricosis* (con menor frecuencia la *coccidiomicosis*, *blastomicosis* o *actinomicosis*). Suelen afectar a granjeros, labradores y horticultores con antecedentes traumáticos. Las lesiones suelen curar dejando importantes cicatrices que en ocasiones inducen un ectropión cicatricial.
- Causas ocasionales:

- *Tuberculosis - Sífilis.*

- *Coccidiomycosis*

- Causas excepcionales:

- *Pasteurellosis, Yersiniosis.*

- *Listeriosis, Actinomycosis, Blastomycosis y Paperas.*

- *Mononucleosis y Rickettsiosis.*

#### **- Tratamiento**

Dependerá del agente etiológico.

#### **4.1.6.- Conjuntivitis leñosa**

Se trata de una conjuntivitis membranosa crónica bilateral que afecta la mayoría de las veces a niños entre 2 y 6 años, predominando en las niñas con una relación de 3 a 1<sup>112</sup>. Se hace rebelde a todo tratamiento y presenta recidivas con frecuencia. Fue descrita por primera vez por Boret<sup>74</sup>. Se han descrito unos 50 casos bien documentados. Se caracteriza por ser una conjuntivitis granulomatosa que cursa con induración leñosa de los párpados.

#### **- Etiología**

Es desconocida. Puede ser bacteriana, viral, fúngica, tóxica, alérgica o criptogénica. Una permeabilidad vascular anormal explicaría la infiltración albuminofibrosa palpebral, que asemeja a la madera, de donde deriva el término de leñosa. Se especula sobre la posibilidad de que se trate de una respuesta de hipersensibilidad a antígenos bacterianos, posiblemente a estreptococo<sup>112</sup>.

Entre los posibles mecanismos patogénicos se hayan: Traumatismo, reacción autoinmune o de hipersensibilidad, infección bacteriana, vírica o fúngica, alteración metabólica hereditaria y permeabilidad vascular anormal<sup>75</sup>. Bateman & Isenberg<sup>76</sup> la catalogan como una enfermedad autosómica recesiva.

#### **- Clínica**

Evoluciona en dos estadios:

- **Fase Aguda:** Signos sistémicos asociados a la clínica palpebral: fiebre, afección bronco-pulmonar, infección urinaria, otitis, sinusitis, vulvovaginitis. El proceso debuta a menudo entre los 2 y los 6 años.
- **Fase Crónica:** La afección palpebral es con frecuencia bilateral. Tras la desaparición de las gruesas pseudomembranas blanco-amarillentas de predominio en párpado superior, cuya difícil ablación produce sangrado, surge un profundo engrosamiento tarso-conjuntival, que endurece y acartona los párpados.

### **- Diagnóstico diferencial**

Debe diferenciarse mediante biopsia de la amiloidosis y del granuloma piógeno, que en general es unilateral.

### **- Tratamiento**

Los colirios corticoides, antibióticos, antivíricos, antisépticos y la hialuronidasa son de escasa utilidad <sup>77</sup>. Se han descrito curaciones espontáneas y mediante tratamiento con azatioprina <sup>75</sup>. La extirpación de la lesión con injerto de esclerótica ha resultado útil en algún caso <sup>78</sup>.

## **4.2.- Blefaroconjuntivitis**

La blefaritis es la inflamación del margen palpebral, y constituye una de las causas más frecuentes de irritación ocular externa. Suele cursar con enrojecimiento y engrosamiento del reborde palpebral. Pueden ser de etiología infecciosa o inflamatoria. Sus causas más frecuentes son la infección por estafilococo aureus, la seborrea y la disfunción de las glándulas de Meibomio.

Las podemos clasificar en tres tipos esenciales <sup>85</sup>:

- 1.- Blefaroconjuntivitis estafilocócica.
- 2.- Blefaroconjuntivitis seborreica.
- 3.- Disfunción de las glándulas de Meibomio.

Tabla 20: Tipos de Blefaritis.

<b>Características</b>	<b>Estafilocócica</b>	<b>Seborreica</b>	<b>Disfunción Meibomiana</b>
<b>Localización</b>	Párpado anterior	Párpado anterior	Párpado posterior
<b>Madarosis</b>	Frecuente	Rara	( - )
<b>Costrificación</b>	Fuerte Escamas fibrinosas Costras adheridas (frecuente en la forma ulcerativa)	Aceitosa o grasienta	+ / -
<b>Ulceración</b>	Ocasional	( - )	( - )
<b>Conjuntivitis</b>	Papilar (ocasionalmente con descarga mucopurulenta)	Inyección suave Reacción papilar o folicular tarsal	Inyección suave o moderada Reacción tarsal papilar
<b>Queratitis</b>	QPE inferior Infiltrados marginales Vascularización marginal Flictenulosis	QPE inferior	QPE inferior Infiltrados marginales Pannus
<b>Déficit acuoso lagrimal</b>	++	+	+
<b>Dermatitis seborreica</b>	( - )	+++	++
<b>Rosácea</b>	( - )	+	++

(+ : 0 - 33 %; ++ : 34 - 66 %; +++ : 67 - 100 %) <sup>33</sup>.

### **4.2.1.- Blefaroconjuntivitis estafilocócica**

Blefaritis que suele autolimitarse en ausencia de tratamiento, y que afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes de sexo femenino (80%) <sup>33</sup>.

#### **- Clínica**

**- Palpebral:** Cursa con escamas duras fibrinosas y quebradizas o costras duras que rodean a las pestañas en forma de *collarettes*, en el reborde palpebral anterior. Cuando se retiran las costras aparecen pequeñas *úlceras* en el reborde palpebral, que tras procesos repetidos de cicatrización alteran la anatomía normal del reborde palpebral y de las pestañas, observándose *poliosis*, *madarosis* y *triquiasis* en diversos grados y en ocasiones *ptosis* palpebral discreta. En un 50% de los casos se observa un déficit en el componente acuoso lagrimal <sup>33</sup>. Puede acompañarse de *orzuelos* internos, externos y de *chalación* recidivante

- ***Conjuntival***: A nivel conjuntival produce una reacción papilar de predominio tarsal inferior con inyección conjuntival bulbar y tarsal. El acúmulo en el fórnix de exotoxinas bacterianas durante las horas de sueño, induce la sensación de cuerpo extraño que suelen referir los pacientes por la mañana; situación que la diferencia de la queratoconjuntivitis sicca, en que la sintomatología se acentúa a lo largo del día <sup>79</sup>. Para Murube del Castillo<sup>25</sup>, no es infrecuente que ambas enfermedades coexistan, observándose los signos blefaromarginales junto a un tiempo de ruptura lagrimal alterado, un test de Schirmer anormal o filamentos epiteliales de la córnea.

- ***Corneal***: Pueden observarse diferentes formas de queratitis: *Queratitis puntata superficial* que suele afectar a la córnea inferior. *Infiltración marginal* (también denominados infiltrados catarrales, aunque son estériles. Representa una respuesta inmune localizada frente a los antígenos bacterianos <sup>80</sup>, generalmente, a 1 mm del limbo y a nivel de los puntos de intersección del párpado con la córnea (2, 4, 8 y 10 h). Suelen ser infiltrados blanco-grisáceos, bien definidos. El epitelio corneal que las recubre puede aparecer intacto, con defectos punteados o bien ulcerado. También pueden observarse *opacificación estromal*, *adelgazamiento corneal periférico* y/o *pannus* que pueden persistir tras la resolución de los infiltrados marginales. Pueden aparecer *flictenulas* a nivel limbar, corneal y conjuntival <sup>33</sup>, tendiendo a necrosarse y ulcerarse a nivel central para resolverse de forma espontánea en 2 ó 3 semanas, dejando unas típicas cicatrices triangulares, que en ocasiones evolucionan hacia el adelgazamiento y la perforación corneal. Esta respuesta flictenular (al igual que sucede en la tuberculosis) es debida a una reacción inmunológica frente a antígenos de membrana del estafilococo <sup>33</sup>.

### **- Diagnóstico**

Por la clínica y cultivo de frotis conjuntival con crecimiento confluyente de *Staphylococcus aureus*.

### **- Tratamiento**

- ***Desbridamiento mecánico*** de las costras y escamas mediante gasa o torundas de algodón impregnadas en solución jabonosa suave al levantarse y al acostarse.

- ***Pomada antibiótica*** sobre el reborde de las pestañas una vez desbridado el reborde palpebral de 1 a 2 veces al día para disminuir el sobrecrecimiento del estafilococo (*bacitracina, eritromicina, gentamicina o sulfacetamida*). Una vez controlada la infección, la pomada debe aplicarse una o dos veces por semana para evitar la recolonización por el germen. En caso de no observarse mejoría en mala respuesta al tratamiento antibiótico empírico debe realizarse un antibiograma.

- ***Corticosteroides tópicos*** en pauta intensiva y corta para el tratamiento de los *infiltrados corneales y flictenulas* <sup>81</sup>.

### **4.2.2.- Blefaroconjuntivitis seborreica**

Puede presentarse de forma aislada o asociada a blefaritis estafilocócica y/o meibomitis, constituyendo la *blefaroconjuntivitis mixta*, que es la forma más frecuente de blefaritis <sup>80</sup>. Suele localizarse a nivel del margen anterior del reborde palpebral.

Se ha observado que estos pacientes presentan un sobrecrecimiento de *Pityrosporum orbiculare* y *ovale*, aunque se desconoce su posible papel etiopatogénico. Se ha descrito una mejoría del área afecta al aplicar pomada de *ketoconazol* al 2% en la zona, en pacientes afectos síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) con dermatitis seborreica severa <sup>82,83</sup>.

#### **- Clínica**

El paciente presenta enrojecimiento ocular, quemazón y sensación de cuerpo extraño. En la exploración observamos la presencia de escamas oleosas o grasientas localizadas en párpados y pestañas. Un 15% de los pacientes pueden presentar queratitis (en forma de queratitis punteada epitelial de predominio en el tercio inferior de la córnea) o conjuntivitis asociada (inyección bulbar o tarsal con reacción folicular o papilar en la conjuntiva tarsal inferior). Un 30% de los pacientes presenta déficit lagrimal (componente acuoso).

#### **- Tratamiento**

Los pacientes deben ser informados de que el tratamiento controlará el cuadro clínico pero no erradicará la enfermedad. Resultan de utilidad:



- Aplicación de *compresas calientes*.
- *Higiene del reborde palpebral* con soluciones jabonosas a fin de eliminar los lípidos y detritos inflamatorios.
- *Tetraciclinas*: Su utilización (100 mg/día de *doxiciclina* o *minociclina* durante 4 a 12 semanas vo) se ha demostrado eficaz en la disminución de los síntomas. Si el paciente experimenta mejoría se debe reducir lentamente la dosis hasta conseguir la dosis mínima que mantenga asintomático al paciente. Resulta conveniente advertir al paciente de los posibles efectos colaterales de las tetraciclinas.
- *Esteroides tópicos*: Su uso en pautas cortas resulta útil en aquellos pacientes con infiltrados y vascularización corneal. Debemos prevenir al paciente de las complicaciones causadas por su uso en forma crónica a fin de evitar que se hagan dependientes del fármaco.

### **4.2.3.- Disfunción de las glándulas de Meibomio**

Es una causa importante de irritación ocular crónica.

#### **- Clínica**

El paciente refiere quemazón, sensación de cuerpo extraño, eritema palpebral y conjuntival, visión borrosa esporádica y chalación recurrente. La inflamación suele localizarse a nivel del reborde palpebral posterior, conjuntiva y córnea, pudiendo asociar cambios seboreicos a nivel del reborde palpebral anterior. En el reborde palpebral anterior podemos encontrar arañas vasculares. Los puntos lagrimales pueden estar evertidos o cursar con metaplasia y presentar un tapón de queratina blanquecino. En fase activa, la secreción de las glándulas de Meibomio puede ser turbia y más viscosa. La inflamación crónica induce la atrofia de los acini glandulares.

Los pacientes suelen presentar secreción espumosa en el menisco lagrimal y tienen una película lagrimal inestable con tiempos de ruptura lagrimal acortados, especialmente en aquellos casos de larga evolución con importante atrofia glandular y secreción lipídica disminuida. En ocasiones se observan auténticos tapones que

bloquean los orificios de drenaje glandular, constituyendo la denominada *meibomitis obstructiva*.

Los signos asociados son: inflamación ocular superficial moderada o severa con inyección conjuntival bulbar y tarsal, reacción tarsal inferior de tipo papilar, epiescleritis, QPE en la parte inferior de la cornea que tiñe con fluoresceína y con rosa de bengala, infiltrados marginales epiteliales y subepiteliales inferiores, pannus, y en ocasiones adelgazamiento corneal.

En un 60% de los casos se pueden observar manifestaciones faciales de rosácea como telangiectasias, eritema persistente, pápulas, pústulas, hipertrofia de las glándulas sebáceas y rinofima<sup>84,85</sup>.

### **- Tratamiento**

El tratamiento es el mismo que el descrito para la blefaritis seborreica. En el caso de la *meibomitis obstructiva*, es conveniente desprender el tapón con la punta de una aguja y realizar una expresión del reborde palpebral a fin de drenar el contenido glandular.

El diagnóstico diferencial entre los tres tipos lo realizaremos basándonos en la clínica (Tabla 20).

### **4.2.4.- Orzuelo**

Se trata de nódulos inflamatorios o infecciosos que se desarrollan a nivel palpebral. Cuando afectan a las glándulas de Zeiss o a los folículos de las pestañas, se habla de *orzuelos externos*, y suelen deberse infecciones estafilocócicas. Cuando afectan a las glándulas de Meibomio se denominan *orzuelos internos* o *chalación*.

### **- Clínica**

Cursa con dolor, eritema y un absceso localizado. Suelen evolucionar favorablemente de forma espontánea. Pueden resultar útiles el uso de compresas calientes y antibióticos por vía sistémica en caso de celulitis palpebral secundaria.

**- Tratamiento**

El uso de antibióticos tópicos resulta controvertido, resultando habitualmente inefectivos para algunos autores <sup>33</sup>. El drenaje puede ser conveniente en algunos casos.

**4.2.5.- Chalación**

Son nódulos inflamatorios palpebrales que se localizan en las glándulas de Meibomio. Histológicamente se caracterizan por una reacción granulomatosa centrada por material lipídico.

**- Clínica**

El paciente puede referir irritación moderada, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa debida al astigmatismo inducido por el chalación al comprimir el globo.

**- Tratamiento**

- Resultan útiles la utilización de compresas calientes, el masaje y la expresión del contenido de las glándulas de Meibomio.
- En caso de fracasar el tratamiento conservador puede resultar útil la inyección intralesional de esteroides (0,1-0,2 ml de *triamcinolona* 10 mg/dl), se refieren éxitos del 9 al 90% de los casos, el drenaje quirúrgico o una terapia combinada <sup>86</sup>.

**4.3.- Conjuntivitis víricas**

Suelen presentarse en forma de conjuntivitis folicular bilateral aguda con adenopatía preauricular de curso autolimitado y con autorresolución en unas 3 semanas. Sin embargo, esta forma de presentación no es patognomónica de conjuntivitis viral (la conjuntivitis clamidial puede presentarse de forma similar).

Constituyen alrededor del 15% de las conjuntivitis <sup>87</sup>. Suelen Aparecen de forma epidémica, dada la rapidez y facilidad de contagio tanto directo como indirecto, afectando a colectivos familiares, escolares o laborales. Es conveniente recordar que el tonómetro puede ser una importante vía de contagio, por lo que debe ser esterilizado en cada uso.

Suelen presentarse en forma de conjuntivitis folicular bilateral aguda con adenopatía preauricular de curso autolimitado y con autorresolución en unas 3 semanas. Sin embargo, esta forma de presentación no es patognomónica de conjuntivitis viral (la conjuntivitis clamidial puede presentarse de forma similar).

### - Clínica

Suele cursar de forma aguda con sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento, edema palpebral y ptosis, secreción acuosa o serosa y dolor a la palpación de la zona preauricular. El ojo adelfo suele afectarse en un período de 2 a 10 días.

Puede asociar o precederse de *sintomatología sistémica* como malestar general, cefalea, fiebre, u otros síntomas específicos de la enfermedad viral implicada (respiratorios, cutáneos, ...), que pueden resultar de gran valor para el diagnóstico.

- **Conjuntiva:** Suelen cursar con reacción folicular, por *hipertrofia de los nódulos linfoides*<sup>88</sup>, de predominio tarsal inferior y en el fondo de saco, quemosis conjuntival, *secreción serosa* o serofibrinosa poco abundante, y *petequias conjuntivales* (sobre todo en algunos tipos de virus, como los *adenovirus* y el *enterovirus 70*). Las conjuntivitis agudas causadas por virus (como *adenovirus*, *herpes*, *enterovirus 70* y el *virus de Newcastle*), son de hecho *pseudofoliculares*, ya que el infiltrado folicular está siempre vascularizado<sup>87</sup>. Pueden observarse *ulceraciones conjuntivales*, que son muy sugestivas de infección herpética (herpes simple o zóster), al igual que la unilateralidad del cuadro<sup>88</sup>.

- **Córnea:** La principal complicación de las conjuntivitis víricas es la afectación corneal, que puede manifestarse de forma variada en función de las diferentes etiologías. Puede manifestarse como QPE o como infiltrados numulares epiteliales o subepiteliales (*queratitis punteada subepitelial o epitelial profunda*), no vascularizados, blanquecinos, localizados en el estroma anterior; o bien como *úlceras dendríticas* evocadoras de infección por herpes, que suele asociar una *hipoestesia corneal* patognomónica, que la diferencia de las otras queratopatías superficiales no herpéticas.

**- Diagnóstico**

- *Estudio citológico* del frotis conjuntival (Gram - Giemsa):
  - Los *adenovirus* producen cuerpos de inclusión intranuclear eosinofílicos en las fases precoces y basofílicos en las fases tardías (nunca producen células gigantes multinucleadas).
  - Los virus del *herpes* y *varicela-zóster* pueden producir cuerpos intranucleares eosinofílicos y células gigantes multinucleadas.
  - El virus del *Molluscum contagiosum* produce cuerpos de inclusión intracitoplasmática eosinofílicos.

*Tabla 21: Diagnóstico citológico de las conjuntivitis víricas.*

<b><i>Virus:</i></b>	<b><i>Cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos:</i></b>	<b><i>Cuerpos de inclusión intranucleares</i></b>	<b><i>Células gigantes multinucleadas</i></b>
<b><i>Adenovirus</i></b>	-	Eosinofílicos (precoz) Basofílicos (tardíos)	-
<b><i>Herpes y Varicela</i></b>	-	Eosinofílicos	+
<b><i>Molluscum contagiosum</i></b>	Eosinofílicos	-	-

- El *aislamiento y cultivo* celular del virus es lento (a veces de 4 a 6 semanas) por lo que resulta de escasa utilidad en el diagnóstico precoz. Sin embargo es el diagnóstico más exacto. Es conveniente tomar muestras conjuntivales y de la mucosa nasal <sup>50</sup>.
- *Detección de antígenos virales por métodos inmunohistoquímicos* (inmunofluorescencia, inmunoperoxidasa, test de inmunoabsorción - *immuno blot dot*, ELISA): Las pruebas de *inmunofluorescencia directa* (IFD) para herpes y adenovirus resultan de gran utilidad en la confirmación etiológica del diagnóstico.
- *Determinación seriada de anticuerpos circulantes* en estadio agudo y en período de convalecencia, demostrando elevación significativa de la IgM o aumento de la tasa de IgG entre ambos períodos (2 ó 3 semanas), puede ser indicativa de infección viral, pero es tardía y no indica la localización del foco infeccioso. Por otro lado las infecciones conjuntivales suelen permanecer aisladas, sin elevar necesariamente el título de anticuerpos en sangre. La

comparación inmunológica en lágrima y suero en la infección por herpes parece una opción más interesante al determinar la síntesis local de anticuerpos específicos.

- *Determinación de anticuerpos específicos en lágrimas:* Pueden estar presentes en menos de 24 horas después de la contaminación <sup>88</sup>.

- *Determinación de la presencia de genoma viral,* ya sea mediante hibridación in situ o mediante amplificación génica (reacción en cadena de la polimerasa, PCR).

Las muestras para el cultivo, la identificación de antígenos virales o las inclusiones víricas intracelulares deben tomarse en la primeros días o en la primera semana de la enfermedad.

### **- Tratamiento**

El tratamiento de las conjuntivitis víricas está todavía en sus inicios, siendo en la actualidad de tipo *profiláctico*, esencialmente <sup>89</sup>. Las principales medidas terapéuticas están encaminadas a evitar la diseminación de la infección en la comunidad (aislamiento, lavado cuidadoso de las manos, y desinfección de ropa y esterilización de los instrumentos mediante autoclave o mediante productos químicos).

En cuanto al *tratamiento sintomático*, debemos considerar que los signos inflamatorios asociados a las conjuntivitis víricas son debidos a la reacción inmunológica frente al virus, y que sus supresión anularía los mecanismos naturales de eliminación del virus, que en la actualidad son los más efectivos. Para aliviar los síntomas se pueden usar compresas frías sobre los párpados, analgésicos por vía sistémica, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sistémicos o tópicos y colirios vasoconstrictores.

### **- Antivíricos**

- 1.- En las queratoconjuntivitis por *herpes simplex* resulta de utilidad la pomada de *aciclovir* aplicada 5 veces al día. En las producidas por *herpes zóster* resulta de utilidad el *aciclovir* tópico y sistémico a dosis altas <sup>90</sup>.

2.- En las conjuntivitis por ***adenovirus***: Los antivíricos no parecen aportar resultados satisfactorios para Colin<sup>97</sup>, a pesar de los esperanzadores resultados in vitro. Dudgeon<sup>91</sup> no observó diferencias en la evolución clínica en un estudio comparativo con *idoxuridina* (IDU) frente a placebo. Para Darougar<sup>64</sup> sólo la *trifluorotimidina* (TFT) parece tener efectos beneficiosos en los pacientes portadores de queratitis por adenovirus 19.

Es importante recordar que los antivíricos conjuntivales producen a veces una conjuntivitis folicular irritativa, que puede producir oclusión del canalículo lagrimal.

### ***- Corticoides***

Existe gran controversia con respecto a su uso. En general no deben utilizarse en las fases iniciales de la conjuntivitis víricas. Para algunos autores como Adenis<sup>30</sup> deben ser utilizados en las conjuntivitis por adenovirus, iniciando el tratamiento de 3 a 6 días después de la cicatrización epitelial. Para otros autores<sup>33</sup>, la utilización de corticosteroides debe restringirse hasta haber confirmado un diagnóstico clínico o de laboratorio de queratoconjuntivitis adenovírica, a fin de evitar las complicaciones resultantes de tratar una queratoconjuntivitis herpética (que puede cursar como una conjuntivitis folicular aguda) con corticosteroides. Su uso en caso de úlcera corneal activa por herpes simple está contraindicado.

### ***- Interferón***

Administrado precozmente disminuye la duración del cuadro y previene la aparición de complicaciones corneales. Negro<sup>92</sup> y Wihelmus<sup>93</sup> consideran necesaria la realización de más estudios utilizando el producto a mayor concentración antes de establecer su indicación.

### ***- Antibióticos***

Se utiliza para prevenir una posible sobreinfección bacteriana.

### ***- Evolución y complicaciones***

Las conjuntivitis víricas son enfermedades de curso autolimitado en pacientes inmunocompetentes, resolviéndose habitualmente sin secuelas en el plazo de una a tres semanas. En caso de cronificarse (duración superior a 2-3 semanas) se debe

realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de conjuntivitis folicular o foliculopapilar crónicas (Tabla 37 y

Tabla 38):

- 1.- Conjuntivitis de inclusión y otras infecciones por clamidia.
- 2.- Conjuntivitis folicular tóxica.
- 3.- Molluscum contagiosum.
- 4.- Inducida por fármacos.
- 5.- Cosméticos oculares.
- 6.- Conjuntivitis bacteriana crónica (*Moraxella sp.* y otras).
- 7.- Conjuntivitis folicular crónica de Axenfield.
- 8.- Queratoconjuntivitis folicular crónica de Thygeson.
- 9.- Síndrome oculoglandular de Parinaud.
- 10.- Blefaroconjuntivitis por acné rosácea.
- 11.- Enfermedad de Lyme.
- 12.- Alérgicas: Queratoconjuntivitis atópica, vernal y conjuntivitis papilar gigante.

Las **complicaciones** asociadas más frecuentes son:

- *Opacidades corneales* estromales transitorias o permanentes, o enfermedad corneal recurrente.
- *Obstrucción del canalículo lagrimal.*
- La aparición de otras manifestaciones oculares como *uveítis, retinitis, neuritis óptica* o *parálisis musculares*, se deriva de la infección sistémica del virus.

### **4.3.1.- Queratoconjuntivitis por adenovirus**

El adenovirus puede producir dos clases de afecciones: ***fiebre adenofaringoconjuntival*** (producida esencialmente por los serotipos 3 y 7, y caracterizada por un cuadro respiratorio del tracto superior, fiebre, linfadenopatía y conjuntivitis) y la ***queratoconjuntivitis epidémica*** (producida esencialmente por los serotipos 8 y 19).

El virus de la queratoconjuntivitis epidémica fue aislado por primera vez por Rowe <sup>94</sup> y en la actualidad, según De Jong <sup>95</sup>, existen 41 serotipos de adenovirus que están



## **Introducción**

---

subdivididos en 6 subtipos (A, B, C, D, E y F). La transmisión del virus se realiza a través de dedos contaminados, instrumentos médicos (como el tonómetro), en piscinas y a través de contacto sexual. El período de contagio es de una a dos semanas a partir del inicio de los síntomas.

*Tabla 22: Infecciones por adenovirus según su serotipo <sup>17</sup>.*

<b>Serotipo:</b>	<b>Características:</b>
8, 19, 37	Queratoconjuntivitis epidémica y esporádica.
11, 37	Conjuntivitis hemorrágica aguda epidémica
1-11, 13-16, 29	Queratoconjuntivitis esporádica
2, 3, 6, 7	Fiebre adenofaringo-conjuntival
1, 2, 3, 5	Cepas endémicas
3, 7	Conjuntivitis de las piscinas, fiebre adenofaringo-conjuntival
4, 7, 21	Enfermedad respiratoria aguda epidémica del adulto
4, 7	Existe vacuna
40,41	Diarrea nosocomial pediátrica
34, 35	Huéspedes inmunocomprometidos

### **- Clínica**

Produce un cuadro agudo con descarga acuosa, fotofobia y sensación de cuerpo extraño, cuya máxima intensidad se alcanza hacia el 7º día <sup>33</sup>. Suele cursar con adenopatía preauricular y conjuntivitis folicular (en ocasiones de tipo mixto papilar y folicular), con aparición ocasional de microhemorragias y formación de pseudomembranas. La quemosis acompañante puede enmascarar los folículos conjuntivales. El cuadro suele iniciarse en un ojo para hacerse bilateral a los pocos días de su inicio. Generalmente el segundo ojo suele afectarse con menor intensidad.

Según la estadística de Van Bijsterveld <sup>96</sup>, se trata de una conjuntivitis bilateral en el 79,5% de los casos, y cursa con afectación corneal en el 49,5% de los casos. Los casos sin afectación corneal suelen ser producidos por los serotipos 3, 4, 7, 19 y 37. Los casos con afectación corneal en forma de opacidades numulares subepiteliales de 1 mm de diámetro de media suelen ser producidas por los serotipos 8 y en ocasiones el 19; y en las formas atípicas por los serotipos 3, 4 y 7.

## Introducción

---

La afectación corneal sigue un orden temporal, presentando 6 estadios (Tabla 23), que se manifiestan en forma diferentes grados de las siguientes lesiones <sup>33</sup>:

- 1.- *Erosiones epiteliales punteadas* (EPS) o *queratitis punteada epitelial* (QPE): Puntos blanco-grisáceos ligeramente deprimidos que tiñen con fluoresceína y escasamente con rosa de bengala.
- 2.- *Queratitis epitelial superficial* (QES): Acúmulos de células epiteliales granulares, elevadas y opalescentes que tiñen intensamente con rosa de bengala y débilmente con fluoresceína. (por replicación del virus), después como *queratitis epitelial profunda* (QEP).
- 3.- *Infiltrados subepiteliales* (IS): Están formados por linfocitos y fibras colágenas degeneradas sin partículas víricas, localizados a nivel del estroma anterior. Se postula que la causa de los infiltrados subepiteliales sería una respuesta inmune frente a los antígenos víricos localizados en la superficie corneal.

Tabla 23: Estadios de la queratitis adenovírica <sup>33</sup>.

<i>Estadio</i>	<i>Lesión</i>	<i>Días desde el inicio:</i>
<i>0</i>	EPS difusa	1 - 3
<i>I</i>	QES difusa	4 - 7
<i>II</i>	QEP	6 - 10
<i>III</i>	QEP - IS	8 - 14
<i>IV</i>	IS	12 - 18
<i>V</i>	IS - Cambios epiteliales	Semanas a meses

También han sido descritas endotelio-descemetitis y reacciones iridociliares <sup>87</sup>.

La evolución del cuadro es tórpida, de forma que en el primer mes sólo desaparece la afectación corneal inflamatoria y la conjuntivitis folicular en el 34% de los pacientes, y el 95% a los 12 meses. Para Colin <sup>97</sup>, la sintomatología suele ser moderada en los casos afectos por los serotipos 2, 3 y 4, más marcada en el serotipo 7 y severa en los serotipos 5, 8 y 19. Las opacidades corneales subepiteliales tienen mayor duración en los serotipos 8 y 19, pudiendo persistir durante años. Para van Bijsterveld <sup>98</sup> los tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 40 y 41 son endémicos, y los otros epidémicos.

### **- Diagnóstico**

Las pruebas de laboratorio son innecesarias en un contexto epidémico. El examen citológico muestra numerosos linfocitos, escasa fibrina e inclusiones intranucleares. Existen kits de tests inmuno-enzimáticos con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 70%<sup>88</sup>. También se ha propuesto la utilización de técnicas de PCR<sup>99</sup>.

Según Braley<sup>100</sup>, el virus raramente se aísla después del 14º día del proceso.

### **- Diagnóstico diferencial**

Ante toda conjuntivitis folicular aguda fuera de un contexto epidemiológico, se debe descartar la posibilidad de una conjuntivitis por clamidia o herpética, sobre todo antes de iniciar el tratamiento con corticoides. En presencia de pseudomembranas se debe descartar la conjuntivitis por estreptococo o por *Corynebacterium diphtheriae*.

### **- Tratamiento**

- Es esencialmente sintomático mediante compresas frías y colirios vasoconstrictores.
- La utilización de antivíricos como el *IDU* y la *trifluorotimidina*, son de utilidad controvertida según los diferentes autores, y en los estudios realizados no se han demostrado eficaces en reducir la severidad de la conjuntivitis ni en prevenir la queratitis<sup>33</sup>.
- La utilización *antibióticos locales* con carácter profiláctico de una posible sobreinfección bacteriana es controvertida, dada la escasa frecuencia de sobreinfección bacteriana.
- El *interferón-alfa* no se ha demostrado útil en el tratamiento de la enfermedad, pero si en limitar la extensión al ojo contralateral<sup>33</sup>.
- *Corticosteroides locales* durante dos semanas transcurridos 3 días tras la cicatrización epitelial y habiendo descartado la posibilidad de una infección por herpes.

Para algunos autores como Adenis<sup>30</sup> deben ser utilizados en las conjuntivitis por adenovirus, iniciando el tratamiento de 3 a 6 días después de la cicatrización

epitelial o 10 días después del inicio de los síntomas, aplicándose durante un período de 10 a 15 días, a fin de conseguir una disminución de las opacidades subepiteliales y una mejoría en la agudeza visual.

Para otros autores <sup>33</sup>, deben usarse sólo una vez al día, a fin de evitar sus complicaciones, y con las siguientes indicaciones:

- Membranas conjuntivales severas.
- Sensación de cuerpo extraño muy intensa.
- Reducción de la agudeza visual por queratitis epitelial o subepitelial.

Algunos autores como Laibson <sup>101</sup>, han demostrado la reaparición de las opacidades tras la suspensión del tratamiento corticosteroide. Trauzettel y Klosinski <sup>102</sup> han demostrado una menor frecuencia de formas severas en los casos tratados con corticosteroides, con un incremento en la frecuencia de síndromes secos. Romanowsky *et col* <sup>103</sup>, desaconsejan el uso prolongado de los corticoides, ya que a pesar de haberse demostrado su efecto antiinflamatorio y autoinmune reduciendo significativamente el grado de conjuntivitis y de infiltrados subepiteliales, y de inhibir la replicación del adenovirus *in vitro*, *in vivo* favorece la replicación del mismo aumentando el tiempo de liberación del virus y por tanto el riesgo de transmisión.

### **- Profilaxis**

De forma rutinaria son eficaces el lavado de manos, la esterilización del instrumental y la utilización de colirios en unidosis. En caso de una epidemia, los pacientes y el personal del servicio deben mantenerse alejados del mismo durante el período de contagio (15 días), y los pacientes nuevos es preferible que sean vistos en una sala aparte <sup>88</sup>.

Los instrumentos de consulta que no puedan ser esterilizados mediante autoclave deben ser descontaminados tras su utilización por inmersión durante 15 minutos en una solución detergente con derivados del amonio cuaternario (eficaz frente a VIH, VHA y VHB). (Pueden utilizarse diferentes antisépticos: Peróxido de hidrógeno al 3% durante 5 a 10 minutos, alcohol isopropílico al 70%, hipoclorito sódico 5.000 partes por millón, mercuriolato al 1%) <sup>171</sup>. El adenovirus puede sobrevivir hasta 35 días sobre materiales no porosos plásticos o metálicos <sup>88</sup>.

### **4.3.2.- Molluscum contagiosum**

Está producido por *Molluscipoxvirus (Poxviridae)* (DNA virus) <sup>33</sup> que se contagia por contacto directo o a través de fómites. Produce lesiones umbilicadas sobreelevadas de aspecto perlado a nivel palpebral. La descamación de células cargadas con partículas víricas, puede producir una conjuntivitis folicular crónica, que en ocasiones cursa con QPE y/o pannus corneal. El virus en sí no parece crecer en la conjuntiva <sup>104</sup>.

Se trata de una enfermedad autolimitada en meses o años, por lo que resulta preferible tratar la lesión mediante excisión, congelación o cauterización del nódulo.

### **4.3.3.- Papiloma**

La verruga palpebral es producida por el *Papillomavirus (Papovaviridae)*, y puede ocasionar una conjuntivitis con queratitis asociada. Su tratamiento es la ablación de la lesión ya sea de forma quirúrgica, por congelación o por cauterización.

Los papillomavirus humanos (HPV) tipo 16 y, más raramente 18, se han asociado con displasia y carcinoma de epitelio conjuntival <sup>88, 105, 106</sup>.

### **4.3.4.- Conjuntivitis hemorrágica aguda epidémica**

Se trata de una queratoconjuntivitis epidémica producida por *picornaviridae* (habitualmente el *enterovirus 70* y ocasionalmente el *virus coxsackie A24*, y los *adenovirus 11* y *37* <sup>17</sup>). Se han descrito casos producidos por *Haemophilus influenzae* serotipo B <sup>107</sup>.

Tras un *período de incubación* de 24 horas, se establece como un cuadro agudo de conjuntivitis folicular uni o bilateral, con hemorragias conjuntivales tarsales y bulbares, quemosis, edema palpebral, descarga mucopurulenta profusa, adenopatía preauricular (65%) <sup>88</sup> y QES similar al estadio I de la queratitis por adenovirus. Se trata de una enfermedad altamente contagiosa que causa epidemias extensas y de rápida instauración. Su diagnóstico es sobre todo clínico en caso de epidemia. Se detectan anticuerpos específicos en lágrima después de 24 horas de la contaminación. También se detecta una elevación de anticuerpos en plasma, permitiendo la

confirmación del diagnóstico mediante determinación seriada. Se ha propuesto la determinación de antígeno de EV70 en el frotis conjuntival mediante inmunofluorescencia<sup>88</sup> o mediante reacción en cadena de la polimerasa<sup>108</sup>. El aislamiento sólo es posible durante los 3 primeros días del cuadro<sup>88</sup>. El cuadro suele autolimitarse en unos 10 días, y su tratamiento es preventivo y sintomático.

### **4.3.5.- Herpes.**

Produce una conjuntivitis folicular aguda que cursa con adenopatía preauricular, que se autolimita en 2 ó 3 semanas. También se puede manifestar como una conjuntivitis ulcerativa, a veces dendrítica o pseudomembranosa.

Podemos diferenciar dos tipos de afección por herpes:

- ***La primoinfección herpética:*** Suele manifestarse como una blefaroconjuntivitis unilateral que afecta generalmente a niños, cursando con vesículas cutáneas a nivel palpebral, conjuntivitis folicular y adenopatía preauricular. En el 75% de los casos cursa con queratitis epitelial ya sea en forma punteada o dendrítica. La queratitis estromal y la uveítis se desarrollan en menos del 10% de los casos.

En el recién nacido la infección suele aparecer de 3 días a 2 semanas después del parto, con el antecedente de una madre afecta de herpes genital. La conjuntivitis precede a la afectación corneal y a un proceso septicémico con afectación cutánea, visceral o meningo-encefálica, que puede comprometer el pronóstico vital del paciente.

- ***La reinfección:*** Suele afectar a adultos jóvenes. El herpes cutáneo asociado es inconstante. Las complicaciones corneales (QPE, úlcera dendrítica o geográfica e infiltrados marginales) son más infrecuentes que en la primoinfección. Una posible secuela es la obstrucción del canalículo lagrimal a pocos milímetros del punto lagrimal.

#### **- Diagnóstico**

En la *citología* del frotis conjuntival se observan signos evocadores como marginación de la cromatina, células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares. El examen de *inmunofluorescencia directa* o *indirecta* permite un

diagnóstico en 15 minutos con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 100%<sup>88</sup>. El cultivo y aislamiento del virus tarda de 2 a 5 días. En la primoinfección, los anticuerpos aparecen en 2 ó 3 semanas.

### **- Diagnóstico diferencial**

Debe realizarse con la conjuntivitis por adenovirus, que no presenta vesículas cutáneas, ni queratitis dendrítica ni geográfica, y suele ser bilateral. Sin embargo, en ocasiones sólo es posible diferenciarlas por las pruebas de laboratorio.

### **- Tratamiento**

Se basa en el uso de antivíricos tópicos<sup>88</sup>:

- 1.- Aciclovir: Resistencia inferior al 10%.
- 2.- Trifluorotimidina (TFT): Resistencia inferior al 10%.
- 3.- Idoxuridina (IDU): Resistencia superior al 20%.
- 4.- Vidarabina (AraA): Resistencia del 15 al 20%.

Entre sus efectos secundarios destaca la toxicidad epitelial (sobre todo para IDU y TFT) y la obstrucción de los puntos lacrimales, que es reversible tras la suspensión del tratamiento.

El tratamiento de elección es la pomada de aciclovir 5 veces al día. En caso de resistencia se pueden usar los otros derivados (los colirios se deben utilizar 8 veces al día). Los corticoides están contraindicados. Se puede asociar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) local en caso de reacción inflamatoria intensa.

### **4.3.6.- Otros**

- *Citomegalovirus* en pacientes inmunodeprimidos. Produce una conjuntivitis catarral, en ocasiones necrotizante y con complicaciones corneales, esclerales o ciliares<sup>87</sup>.
- *Varicela, rubéola, paperas, gripe, mononucleosis infecciosa, fiebre amarilla y dengue*: Suelen asociar conjuntivitis de tipo folicular y con relativa frecuencia una QES.

- *Echo virus 11 y virus Coxsackie*: Producen una conjuntivitis folicular aguda inespecífica. Al virus coxsackie B2 se le ha atribuido una conjuntivitis folicular crónica persistente durante 3 meses, con formación transitoria de quistes conjuntivales.

- El *síndrome mano-pie-boca*, relacionado con diversos *enterovirus* (sobre todo el coxsackie A) se acompaña excepcionalmente de una queratoconjuntivitis grave con pannus superior y flictenulas límbicas, y ocasionalmente de pseudomembranas.

- Conjuntivitis folicular con proceso inflamatorio del aparato respiratorio asociada: En *Sd. adenofaríngeoconjuntival* y en ocasiones en conjuntivitis por *rinovirus*.

- *Enfermedad de Newcastle*: Se trata de una neumo-encefalitis mortal causada por un *paramyxovirus*, que afecta a trabajadores en contacto con aves (cuidadores, veterinarios, etc.). Tras una incubación de 2 días aparece una conjuntivitis folicular aguda con adenopatía preauricular, asociada a un síndrome febril con artralgias y cefalea. En ocasiones toma el aspecto de un síndrome oculoglandular de Parinaud. La afectación corneal en forma de queratitis epitelial o de opacidades subepiteliales es rara. El cuadro se autolimita en 2 semanas. El diagnóstico se realiza por aislamiento del virus y por la aparición de anticuerpos séricos. Carece de tratamiento específico.

#### **4.4.- Conjuntivitis micótica**

Son raras. Básicamente se pueden clasificar en 2 tipos:

##### **4.4.1.- Conjuntivitis micóticas granulomatosas**

Se caracterizan por la presencia de granulomas conjuntivales, ocasionalmente asociados a adenopatía preauricular.

##### **- Etiología**

Entre sus agentes causantes destacan: *Coccidioides immitis*, *Sporotrichum schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhinosporidium seeberi*.



**- Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza por examen histológico de un granuloma conjuntival biopsiado.

**4.4.2-. Conjuntivitis micóticas no granulomatosas**

Cursan con hiperemia conjuntival crónica, secreción mucopurulenta escasa y reacción folicular leve o moderada asociada a infección micótica de los párpados o piel adyacente. Puede cursar como una conjuntivitis flictenular como expresión de una hipersensibilidad a la toxina de la *Candida albicans*, o más raramente asociada a una coccidiomicosis.

**- Diagnóstico**

Debe sospecharse ante todo caso de conjuntivitis crónica con lesiones micóticas dérmicas, blefaritis crónica y problemas de atopia <sup>109</sup>, o que ha sido tratada con antibióticos y/o corticoides durante mucho tiempo. Su causa más frecuente es la *Candida albicans*.

Tanto el examen del frotis conjuntival con tinción de Gram, Giemsa, o en fresco con una gota de KOH al 10%, como el cultivo en medio de Sabouraud nos ayudarán en el diagnóstico.

**- Tratamiento**

Suele ser difícil. Entre las medidas a adoptar, hay que considerar la *extirpación quirúrgica de los granulomas*, una adecuada higiene palpebral y la utilización de antifúngicos locales y sistémicos.

Como *tratamiento local* en las conjuntivitis no granulomatosas resultan útiles las pomadas de *miconazol* 2%, *natamicina* 5% o *clotrimazol* 2% 2 veces al día durante 10 días.

En las conjuntivitis granulomatosas pueden resultar útiles el *tratamiento sistémico* con *ketoconazol* (200 mg /12h vo), el *itraconazol* (100 mg/día vo) o el *fluconazol* (200 mg/día vo), como alternativas a la *anfotericina B*.

## **4.5.- Conjuntivitis por parásitos**

### **- Etiología**

Pueden estar producidas por diferentes tipos de protozoos, nemátodos, cestodos, tremátodos y artrópodos (Tabla 24). La más frecuente en nuestro medio es la miasis ocular. La mosca deposita sus huevos en la conjuntiva y tras 6 a 8 horas de incubación aparecen las larvas en los fondos de saco conjuntivales, pudiendo ocupar las vías lagrimales.

Tabla 24: Parasitosis con afectación conjuntival <sup>50</sup>.

<b><i>Parásito:</i></b>	<b><i>Afección:</i></b>
<b><i>Protozoos</i></b>	Leishmaniasis Microsporidiosis
<b><i>Nemátodos</i></b>	Onchocerciasis Loiasis Dirofilariasis Bancroftian filariasis Brugian filariasis Dracunculiasis Thelaziasis <sup>110</sup> Gnathostomiasis Trichinosis Philophthalmosis
<b><i>Cestodos</i></b>	Cysticercosis Echinococcosis Coenurosis Sparganosis
<b><i>Tremátodos</i></b>	Schistosomiasis Paragonimiasis
<b><i>Artrópodos</i></b>	Oftalmomiasis

### **- Clínica**

Cursan con sensación de cuerpo extraño, picor, edema palpebral, irritación ocular, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

El parásito puede ser visible en el fondo de saco conjuntival o bajo la conjuntiva. Se observa hiperemia conjuntival, quemosis y reacción folicular o papilar. Pueden verse granulomas del párpado o de la conjuntiva o quistes conjuntivales con el parásito. Puede haber otros signos asociados por afectación corneal, intraocular, orbitaria, mucocutánea o sistémica.

### **- Diagnóstico**

Mediante hallazgo del parásito en la lámpara de hendidura, en raspado o en biopsia con tinciones de Giemsa y hematoxilina-eosina respectivamente. En la microsporidiasis puede ser necesario el examen con microscopio electrónico para identificar las esporas intracelulares.

### **- Tratamiento**

Se basa en la extirpación quirúrgica del parásito o el tratamiento quimioterápico adecuado del mismo.

## **5.- CONJUNTIVITIS NO INFECCIOSAS**

### **5.1.- Conjuntivitis irritativas**

#### **5.1.1.- Reacciones adversas a medicamentos tópicos**

##### **1.- Conjuntivitis alérgica medicamentosa**

Es una complicación ocasional. Pueden ser de 2 tipos:

- 1.- **Reacción de hipersensibilidad inmediata** (tipo I, reacción anafilactoide o IgE mediada): Ocurre minutos después de la instilación del medicamento, y cursa con prurito, eritema y edema conjuntival y palpebral. En raras ocasiones se pueden asociar signos de anafilaxia sistémica. Suele producirse por el uso de antibióticos (*bacitracina, cefalosporinas, penicilina, sulfacetamida, tetraciclina*) y anestésicos tópicos. Su tratamiento se basa en la interrupción del colirio o pomada utilizado, realizar un lavado conjuntival abundante con suero fisiológico, y aplicar un tratamiento sintomático.
- 2.- **Reacción de hipersensibilidad retardada** (tipo IV, mediada por células): Se produce una blefaroconjuntivitis de contacto, que suele iniciarse de 24 a 72 horas después de la utilización del medicamento, al que los pacientes suelen estar sensibilizados por previa exposición al fármaco o a sus conservantes. Cursa con un cuadro agudo de eczema, eritema, engrosamiento cutáneo del párpado, que puede dejar secuelas como hiperpigmentación, cicatrices y ectropión del párpado inferior. A nivel ocular cursa con prurito, conjuntivitis papilar (puede estar ausente), secreción mucopurulenta y, en ocasiones, queratitis punteada epitelial. Se asocia con el uso de fármacos como *atropina, homatropina, aminoglucósidos (neomicina, gentamicina, tobramicina, antivíricos (idoxuridina, trifluridina) y conservantes (timerosal, EDTA, cloruro de benzalconio)*. Su tratamiento es sintomático y la evitación del medicamento.

## **2.- Conjuntivitis tóxica medicamentosa**

Suele observarse en pacientes con tratamiento tópico de varias semanas a meses, pudiendo aparecer más precozmente en pacientes con aclaramiento lagrimal bajo (por deficiencia lagrimal acuosa o por obstrucción del drenaje lagrimal). En ocasiones puede presentarse de forma unilateral, pese a que la medicación se haya utilizado en ambos ojos. Esta situación suele darse en pacientes que presentan un peor drenaje lagrimal en el ojo afecto.

### **- Formas clínicas**

Puede presentarse en forma de *conjuntivitis papilar moderada o severa*, con secreción mucopurulenta y queratitis puntata de predominio inferior. Se ha observado con el uso de *aminoglucósidos, antivíricos* o medicaciones conservadas con *cloruro de benzalconio* o *timerosal*.

También puede presentarse como una *conjuntivitis folicular de predominio inferior*, aunque afecta a ambos párpados, superior e inferior. Suele asociarse con el uso de *atropina, antivíricos, mióticos, sulfonamidas, epinefrina* y *dipivefrina*. También puede cursar con queratitis punteada de predominio inferior.

En ocasiones puede observarse queratinización y *cicatrización conjuntival*, produciendo el denominado *penfigoide inducido por fármacos*, observado sobre todo con el uso de mióticos<sup>33</sup>.

Era frecuente cuando se trataba la sífilis con arsénico<sup>252</sup>. En la actualidad se ve en el tratamiento de la artritis reumatoide con oro. Como remedio terapéutico, en estos casos se ha utilizado el dimercaprol (BAL), que compite con los tejidos por las sales metálicas formando un compuesto inactivo. Localmente, lociones suaves y algún antibiótico para combatir la infección secundaria que suele asociar.

### **- Tratamiento**

Supresión del fármaco y tratamiento sintomático con compresas frías, vasoconstrictores y antihistamínicos tópicos y corticoides (en función de la severidad del cuadro). En ocasiones los síntomas tardan meses en desaparecer.

La utilización de cualquier colirio de forma crónica predispone al desarrollo de una conjuntivitis. Es conveniente evitar el uso indiscriminado de descongestionantes oculares (nafazolina, tetrahidrozolina o fenilefrina), ya que pueden producir conjuntivitis aguda o crónica (hiperemia conjuntival, conjuntivitis folicular o blefaroconjuntivitis eczematosa) por mecanismos farmacológicos, tóxicos y alérgicos que tardan varias semanas en resolverse tras la interrupción del tratamiento<sup>111</sup>.

### **5.1.2.- Conjuntivitis ocupacional**

Se trata de una conjuntivitis bilateral crónica relacionada con las condiciones ambientales del medio laboral, la contaminación atmosférica con humos y vapores, agravadas por el aire acondicionado, la calefacción central <sup>112</sup> y por el estrés visual. Este tipo de conjuntivitis pueden ser inducidas por mecanismos alérgicos o simplemente irritativos por agentes físicos o químicos.

#### **- Clínica**

Cursa con escozor, lagrimeo, inyección conjuntival y sensación de cuerpo extraño bilateral, que suele persistir durante la jornada laboral y mejora en el período vacacional.

En la exploración se observan signos inespecíficos como hiperemia, secreción mucoide, hipertrofia folicular o papilar y en ocasiones blefaritis.

#### **- Diagnóstico**

Se realiza básicamente por la asociación de la clínica con el medio laboral, si bien debe realizarse un cultivo para descartar un proceso infeccioso y pruebas alérgicas si se observa clínica sugestiva.

#### **- Tratamiento**

Protección de los ojos durante el trabajo mediante gafas protectoras que eviten el contacto de los factores irritantes (vapores, pesticidas, etc.), filtros protectores en caso de estrés visual por monitores, refracción correcta y medidas higiénicas palpebrales. Es aconsejable realizar lavados frecuentes con lágrima artificial sin

conservantes, para lavar todos los posibles restos de sustancias irritantes que se acumulen durante la jornada.

### **5.1.3.- Conjuntivitis asociada al insomnio**

Según el profesor González de la Rosa, del 50 al 70% de las conjuntivitis irritativas del adulto están desencadenadas o se ven agravadas por el insomnio.

## **5.2.- Conjuntivitis alérgicas**

### **5.2.1.- Epidemiología**

Existe poca información acerca de la epidemiología de las conjuntivitis alérgicas. Ello es debido, probablemente, al conocimiento relativamente reciente de las alergias oculares, a la ausencia de criterios de clasificación modernos, a la variabilidad de las condiciones ambientales y a la ausencia de medios de exploración estandarizados <sup>113</sup>.

Parecen presentarse con una elevada frecuencia, pero existen grandes diferencias entre los distintos autores. Así, Bonini & Bonini encuentran en Roma un 40% de alergias oculares en un grupo de 880 pacientes examinados en un centro de alergia <sup>114</sup>. En cambio E. Bloch-Michel encuentra solamente un 5% de alergias oculares entre 2000 pacientes que acudieron al centro de alergia del Hospital Rothschild en los últimos 25 años <sup>113</sup>. De estos, el 50% presentaban conjuntivitis alérgicas, el 70% de las cuales eran perennes y el 30% estacionales (polinosis). Saraçlar <sup>115</sup>, en una encuesta epidemiológica sobre enfermedades alérgicas realizada en Turquía en 3024 niños encontró una prevalencia acumulada de enfermedad alérgica del 23,4%, del 11,7% para la rinitis alérgica y del 4,6% para la conjuntivitis alérgica.

#### **- Relación ácaros - polvo domestico**

El polvo de casa es una mezcla heterogénea que incluye fibras sintéticas y naturales, pelos, minerales, sales, pólenes, hongos y restos de insectos. El análisis químico de una muestra obtenida del suelo indicó un alto contenido en minerales e hidratos de carbono, mientras que en una muestra de colchones, el contenido de proteína era más alto y la piel humana su principal componente <sup>116</sup>. Además de los colchones los ácaros de la familia *Pyroglyphidae*, pueden encontrarse en menor número en el

suelo, especialmente cuando está cubierto de alfombras e incluso en juguetes de niños con coberturas de tela.

A diferencia de los *Pyroglyphidae* los ácaros de las familias *Acaridae* y *Glycyphagidae* son más abundantes en el suelo que en los colchones y otros muebles. Es probable que estos géneros no estén tan asociados con el hombre como los anteriores, dado que no se alimentan de piel humana sino de granos y otras pequeñas partículas de comida presentes en el polvo, siendo su hábitat principal granos y otras alimentos almacenados y solo de modo transitorio ocupan los hogares. Sin embargo, en ciertas circunstancias que les favorezcan, pueden proliferar en gran número en los hogares <sup>117</sup>.

### - *Microclima*

La influencia del clima domiciliario se ha estudiado especialmente en relación con *Dermatophagoides pteronyssinus*. De todos, el factor limitante mas importante es la humedad del aire interior. La temperatura, en cambio, parece tener menor relevancia. La osmorregulación se realiza por medio de la cutícula, requiriendo altas humedades en el ambiente a fin de evitar la excesiva pérdida de agua. Sus niveles óptimos están en torno a 7 gm/Kg, que son equivalentes a una humedad relativa de 75% a 15 °C. Sin embargo, estas cifras de humedad relativa raramente se alcanzan en el domicilio, excepto en áreas con excesiva humedad interior.

Estas contradicciones pueden explicarse examinando el microclima de los colchones. Koekkoek observó que durante un promedio de 8 horas al día, cuando los colchones están ocupados, el calor y la transpiración de sus ocupantes produce un aumento en su temperatura que alcanza 25-30 °C, y su humedad relativa se incrementa en un 5-8%. De ese modo, durante esas 8 horas diarias, los ácaros de los colchones encuentran unas condiciones favorables de desarrollo, que puede ser mayor si la cama se hace de modo inmediato tras levantarse, con lo que pueden mantener durante otras casi 16 horas cierto grado de temperatura y humedad <sup>118</sup>.

A diferencia de los colchones que son utilizados diariamente, las alfombras no tienen un incremento regular en la temperatura y humedad. Por ello, los ácaros que habitan estas zonas, están mas influenciados por la humedad del aire interior del domicilio y



no pueden convivir grandes poblaciones de ácaros si la humedad interior desciende. Bronswijk, en un estudio sobre la dinámica de las poblaciones de ácaros en los colchones y alfombras de salón, encontró poblaciones constantes pero con fluctuaciones en los colchones durante todo el año. En cambio, en las alfombras solo encontró ácaros vivos en los meses de verano, cuando la humedad interior alcanzó sus valores más elevados <sup>119</sup>. No obstante, también existen descripciones de domicilios en los que se han encontrado mayor número de ácaros en el suelo que en los colchones.

### *- Influencia estacional en el desarrollo de los ácaros*

En los domicilios de zonas con climas templados, se encuentran importantes fluctuaciones en el número de ácaros durante las estaciones, con cifras bajas al comienzo del verano y altas a final del verano, antes de una siguiente caída a finales de otoño e invierno.

Estas fluctuaciones son el resultado de una combinación de cambios en la humedad exterior e interior asociados al uso de calefacciones centrales. En los meses de verano, en los que no se emplean calefacciones, las puertas y ventanas permanecen abiertas durante prolongados períodos de tiempo; de ese modo se equilibra la humedad interior con la alta humedad existente en el exterior.

En cambio, durante el invierno, las puertas y ventanas se abren con menos frecuencia y, junto al empleo de calefacciones, se crea un clima caliente pero muy seco en el interior de los domicilios. Dado que los ácaros requieren una alta humedad relativa, estas condiciones les son desfavorables y desciende su número en los meses de invierno. En los dormitorios, al continuar el uso diario de los colchones, les permite sobrevivir en mejores condiciones que en las alfombras. Estos hechos podrían aclarar por qué algunos casos de conjuntivitis alérgicas por ácaros presentan una cierta incidencia estacional.

Sin embargo, a pesar del descenso en su número en los meses de invierno, las partículas alérgicas producidas por ellos permanecen en el medio ambiente y descienden de modo más gradual. Así, aunque el número de ácaros muestre

fluctuaciones durante el año, los síntomas causados por sus alérgenos suelen ser perennes <sup>120</sup>.

En cuanto a la distribución de las diferentes especies, se ha observado que *Dematophagoides farinae* tiende a predominar en zonas geográficas donde existe un período prolongado de clima seco, en general superior a 3 meses y con una humedad relativa < 6 gm/Kg <sup>121</sup>.

### **- Ácaros y otras enfermedades**

Además de la rinitis y el asma, se ha observado que múltiples especies de ácaros pueden causar otras enfermedades en el ser humano, predominantemente cutáneas y de índole infecciosa <sup>122</sup>. También se ha postulado su participación en otros cuadros de patogenia no bien definida, como la *enfermedad de Kawasaki*, aunque existen datos que dan como poco probable esta asociación <sup>123</sup>. Entre las enfermedades alérgicas, existen indicios para pensar que los ácaros del género *Dematophagoides* están implicados en la patogenia de la dermatitis atópica, aunque de un modo no plenamente confirmado <sup>124, 125, 126</sup>.

Además de los ácaros del suborden *Astigmata*, existen descripciones recientes de pacientes que presentan asma y/o rinoconjuntivitis en relación con la exposición laboral con *Panonychus ulmy* KOCH (araña roja), que pertenece al suborden *Prostigmata*. Es un ácaro que parasita plantas y frutos, y ocasiona síntomas solo a personas expuestas a ellos. Mediante RAST inhibición se ha observado cierto grado de reactividad cruzada con *D. pteronyssinus*, aunque también existen pacientes solo sensibilizados a *Panonychus ulmi* <sup>127, 128</sup>.

### **- Ácaros en la provincia de Santa Cruz de Tenerife**

En 1980, De la Torre Morín <sup>129</sup> realizó un mapa acarológico de la Provincia de Santa Cruz de Tenerife, tomando muestras de 5 gramos de polvo en 3 casas de cada uno de los pueblos de las diferentes islas que componen la provincia. Se demostró el predominio de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Quiletus* y ácaros de depósito, en orden de importancia.

En 1995, Robayna <sup>130</sup> realizó un estudio recogiendo muestras de polvo en 127 domicilios de la isla de Tenerife encontró, por orden de frecuencia, predominio de *D.*

*pteronyssinus*, *D. farinae*, *E. maynei*, *T. putrescentiae*, *KB. freemani*, *C. arquatus*, *L. destructor*, y *Quiletus*. Destacó la importancia del género *Blomia*, recomendando el estudio de sensibilidad a dicho género de forma habitual en Tenerife y valorando la posibilidad de realizar un tratamiento específico frente al mismo.

### **- Plantas con pólenes alergénicos**

Para que una planta sea alergénica debe reunir las siguientes condiciones <sup>131</sup>:

- 1.- Que contenga alérgenos capaces de desencadenar un fenómeno anafiláctico en el organismo humano.
- 2.- Que sea una planta que vive alrededor de hábitats humanos.
- 3.- Que tenga abundante masa vegetal.
- 4.- Que polinice mediante el viento (planta *anemófila*), aunque algunas plantas que polinizan mediante insectos (*entomófilas*) también producen alergias.
- 5.- Que el tamaño del polen esté entre 18 y 60  $\mu\text{m}$ . aproximadamente, a fin de que tenga una buena estática atmosférica.

### **- Pólenes**

El grano de polen consta de tres elementos diferenciados:

- 1.- **Exina**: Formada por un polímero de carotenos (*esporopolina*). Forma una cubierta externa gruesa y resistente a los agentes externos.
- 2.- **Célula vegetativa gametofítica**, muy grande y rica en almidón.
- 3.- **Intina**: Es la membrana de la célula vegetativa. Está formada por celulosa y hemicelulosa y se enriquece de glicoproteínas durante el proceso de crecimiento.

La **exina** está formada dos membranas, una interna o *entexina*, y otra externa o *ectexina*. Esta, a su vez, está formada por el *tectum* y las *ornamentaciones*. Las *columelas* o *báculos*, serían columnas que sujetan al tectum. Las diferentes ornamentaciones establecen características diferenciales muy importantes para la clasificación de los pólenes. Así, según Adams y Hyde <sup>132</sup>, el grano de polen se puede clasificar:

- 1.- **Granulado**: Fino (gramíneas), medio (encina) o grueso (roble).

2.- **Pilum**: Báculos engrosados.

3.- **Reticulado**: Es típico de las oleáceas. Puede ser mediano (*Olea europea*) o grande (*Ligustrum*).

4.- **Cerebroide**: Típico del *Ulmus*.

5.- **Equinado**: Con elementos puntiagudos en forma de aguja. Pueden ser espinas largas (*Taraxacum officinale*), medias (*Artemisia*) o pequeñas (*Ambrosia*).

6.- **Psilado**: Liso sin ornamentación.

La mayoría de los antígenos del polen son glicoproteínas que se liberan rápidamente cuando entran en contacto con la mucosa del enfermo Marsch *et col*<sup>133</sup>, demostraron una liberación rápida (6 a 8 minutos) de las glicoproteínas de la ambrosía en la mucosa del enfermo.

### - Pólenes en Tenerife

En 1978, De la Torre Morín comenzó los trabajos de captación de polen en la atmósfera por el método Sporo-Trap, presentando los primeros resultados en el 2º Simposium de la Asociación de Polinólogos Españoles (APLE) EN 1979<sup>134</sup>.

En 1984, De la Torre Morín presentó los resultados de recogida de pólenes en Tenerife junto con los de las otras 16 estaciones de Aerobiología españolas en el XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia (SEA), destacando el predominio de *gramíneas*, *artemisia* y *parietaria* en las muestras tomadas en Tenerife<sup>135</sup>.

En el estudio realizado por Domínguez Santana *et col* (1990)<sup>136</sup>, en la Comarca de La Laguna (Tenerife) durante 3 años (1988-90), identificaron 31 tipos polínicos:

- **De aparición esporádica y sin carácter estacional**: *Acacia*, *Dittrichia viscosa*, *Eucalyptus globulus*, *Hirschfeldia incana*, *T. Laurus*, *Ligustrum*, *Sinapis*, *Ricinus communis*, *Rumex*, *Schinus molle* y *T. Cyperus*.
- **De incidencia esporádica en invierno y primavera**: *Plantanus hybrida* y *Raphanus raphanistrum*.
- **De incidencia esporádica en primavera**: *Conium maculatum*.
- **De incidencia invernal**: *Cupressus* y *Pinus canariensis*.

- *De incidencia invernal y primaveral: Plantago.*
- *De incidencia primaveral: Artemisia thuscula, T. Brassica, Echium, Erica arborea, y Galactites tormentosa.*
- *De incidencia estival: Castanea sativa, Eucalyptus camaldulensis y Foeniculum vulgare.*
- *De incidencia otoñal: Casuariana.*
- *Durante todo el año y con óptimo en primavera: Phoenix.*
- *Durante todo el año salvo mediados de verano hasta mediados de otoño y con óptimo en primavera: Mercurialis annua.*

Lo seis pólenes que se aislaron con mayor frecuencia y concentración, y que poseen un probable potencial alergógeno, durante los años 1988 y 1990 <sup>137</sup>, fueron:

- 1.- *Cupressus.*
- 2.- *Amaranthaceae - Chenopodiaceae.* (Alternaria, etc.).
- 3.- *Artemisia thuscula.*
- 4.- *Mercurialis annua.*(Mercurial u ortiga mansa).
- 5.- *Urticaceae.* (Ortigas, parietaria, etc.)
- 6.- *Poaceae.* (Gramíneas).

De su estudio se deduce que las mayores concentraciones de granos en el aire se manifiestan entre las 12 y las 14 horas, que coincide con las horas de temperatura más alta.

### **- Relación entre la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) y la sensibilización a neumoalergenos en la infancia**

En un estudio cohorte multicéntrico sobre atopia <sup>138</sup> realizado en Alemania evaluando 609 niños, se pretendió establecer la posible influencia de la infección por VRS en niños no hospitalizados, en la sensibilización a aeroalergenos y el desarrollo de síntomas precoces de atopia. En este estudio se concluyó que el VRS sólo ejercía una influencia significativa en la sensibilización a aeroalergenos en el primer año de vida, no produciéndose síntomas de alergia en este período.

### **5.2.2.- Clasificación**

Estas son algunas de las clasificaciones más relevantes:

- DUKE-ELDER<sup>252</sup>, clasifica las conjuntivitis alérgicas en los siguientes grupos.

- Conjuntivitis alérgicas simples:
  - Conjuntivitis atópica:
    - Aguda o crónica.
    - Tipos: A pólenes, a otras proteínas vegetales, a proteínas animales, a alimentos, por eczema atópico.
  - Dermatoconjuntivitis atópica de contacto.
  - Conjuntivitis alérgica microbial (estafilocócica, micótica y por parásitos)
  - Queratoconjuntivitis medicamentosa.
- Conjuntivitis alérgicas intersticiales:
  - Queratoconjuntivitis flictenular.
  - Queratoconjuntivitis primaveral.

- S. E. Bloomfield<sup>8</sup> divide los fenómenos alérgicos oculares según afecten esencialmente al párpado o a la conjuntiva en:

- **Alergia palpebral:**

- Edema alérgico.
- Dermatitis de contacto y dermatoconjuntivitis.
- Alergia microbiana del reborde palpebral.
- Eczema palpebral en las dermatosis generalizadas

- **Alergia conjuntival:**

- Conjuntivitis atópica aguda.
- Conjuntivitis atópica crónica.
- Dermatoconjuntivitis alérgica.
- Conjuntivitis microbioalérgica.
- Conjuntivitis alérgica no atópica.

- Conjuntivitis gigantopapilar.
- Conjuntivitis vernal.
- E. Bloch-Michel <sup>113</sup> las divide en:
  - Conjuntivitis agudas estacionales (polen) o no.
  - Conjuntivitis perennes y sus formas clínicas.
  - Queratoconjuntivitis primaveral.
  - Conjuntivitis alérgicas graves de la dermatitis atópica.
  - Conjuntivitis gigantopapilar.
- Carreras *et col* <sup>50</sup> las clasifican dentro de las conjuntivitis no infecciosas como: ***Conjuntivitis por reacciones de hipersensibilidad***, dividiéndolas en:
  - Alérgica estacional.
  - Alérgica Perenne.
  - Queratoconjuntivitis vernal
  - Queratoconjuntivitis atópica.
  - Queratoconjuntivitis flictenular.
  - Dermatoconjuntivitis de contacto.
  - Queratoconjuntivitis asociada a la rosácea.
  - Penfigoide ocular cicatricial.
  - Pénfigo vulgar.
  - Eritema multiforme.

### **5.2.3.- Diagnóstico**

Puede hacerse habitualmente basándose en la *anamnesis*, la *clínica*, y el *estudio del terreno atópico* mediante exploraciones complementarias..

#### **- Anamnesis**

Un interrogatorio exhaustivo atendiendo a los más mínimos detalles. es de gran importancia, debiendo insistir en:

- 1.- La existencia de antecedentes alérgicos familiares o personales (asma, eczema, urticaria, rinitis alérgica, alergia medicamentosa o profesional) y de factores

desencadenantes (colirios, lentes de contacto, productos de desinfección, cosméticos, etc.).

2.- La incidencia temporal o espacial de la conjuntivitis.

La conjuntivitis alérgica puede presentar una incidencia:

- **Estacional:** Reaparición de los síntomas en primavera o verano (en relación con las gramíneas), en otoño (en relación con plantas herbáceas) o en invierno (polvo de tiza del colegio, humos de fábricas, etc.).
- **Perenne:** Aparición de los síntomas de forma periódica a lo largo de todo el año. Suele estar en relación con la alergia a los ácaros.

Puede recidivar en lugares muy específicos: por la tarde o por la mañana al despertarse (por alergia al relleno de la almohada), al desplazarse al campo los habitantes de la ciudad alérgicos al polen, o al regresar a casa en caso de alergia al polvo. También se puede desencadenar en lugares en los que se realizan actividades concretas, laborales o no (palomares, graneros, etc.).

3.- El modo de inicio: Agudo (infección o traumatismo) o crónico.

4.- Concomitancia de otras enfermedades alérgicas como rinitis, asma o dermatitis. y la correlación efecto-causa entre la exposición al alérgeno y la aparición de la sintomatología

### - **Clínica**

Los signos funcionales más sugestivos son, por orden de importancia:

- 1.- *Prurito:* es el síntoma más relevante de las conjuntivitis alérgicas. Se localiza en párpados, canto externo y canto interno.
- 2.- *Crisis de edema palpebral:* Imprevisible, asimétrico, indoloro y no pruriginoso. La aparición de ojeras sin causa aparente puede ser un signo sugestivo <sup>139</sup>.
- 3.- *Eritema conjuntival:* Aumentado por factores asociados: Alcohol, tabaco, endocrinos (diabetes, menstruación), fotosensibilización y colirios vasoconstrictores.
- 4.- *Lagrimeo:* Sin causa aparente, uni o bilateral, permanente o transitorio.

Por el contrario la sensación dolorosa, la sequedad, el escozor y la dificultad de fijación son poco evocadores de conjuntivitis alérgica.



En la exploración podemos encontrar signos sugestivos pero inespecíficos:

- Una *reacción papilar pavimentosa* con o sin *folículos de Trantas*, sugestiva de una conjuntivitis primaveral.
- *Megapapilas* o *pseudofolículos*, sugestivos de una conjuntivitis perenne.
- *Papilas* o *micropapilas* en los ángulos superointerno y superoexterno.
- Signos más inespecíficos como la *atrofia conjuntival* (signo de conjuntivitis de larga evolución) o la *hiperemia* (posible efecto rebote de los colirios vasoconstrictores).

Es importante recordar que se puede observar una hipertrofia folicular fisiológica de predominio tarsal posterior, sobre todo en niños (*foliculosis infantil*)<sup>140</sup>.

### - *Exploraciones complementarias*

La valoración del terreno atópico se realiza mediante diversas pruebas: Determinación de *eosinofilia* e *IgE* sistémica y local. Confirmación del alérgeno responsable mediante tests “in vivo” (*pruebas cutáneas* y *test de provocación conjuntival*) e “in vitro” (*IgE específica*, test de liberación de histamina, test de degranulación de basófilos, etc.).

Es recomendable la práctica de un *cultivo* para descartar una posible etiología bacteriana o una sobreinfección en caso de no existir dudas en el diagnóstico.

1.- **Tests cutáneos**: Prueba solicitada al alergólogo para intentar identificar el alérgeno desencadenante tras un interrogatorio o despistaje (IgE en lágrimas) sugestivo de alergia ocular. Pueden producir una reacción local (en la zona testada) o síndrómica, y desencadenar el cuadro ocular.

2.- **Test de provocación**:

- **Local**: El *test de provocación conjuntival* resulta útil para evaluar la citología y los mediadores de la inflamación (prostaglandinas y leucotrienos), siempre que se evalúen minuciosamente los parámetros relacionados, ya que siempre pueden existir diferencias con la *reacción alérgica ocular natural*<sup>141</sup>.

Consiste en la administración de una gota de alérgeno en diluciones crecientes en el fondo de saco conjuntival. Si transcurridos 20 minutos no

se observa ninguna reacción se pasa a la concentración siguiente. Previamente se instila el diluyente como control que se valora a los 10 minutos. La prueba se considera positiva si aparece:

- Prurito.
- Irritación.
- Eritema.
- Quemosis.
- Epífora.
- Síntomas extraoculares.

La concordancia entre los test cutáneos y el test de provocación conjuntival es del 70% <sup>142</sup>. El 30% restante se divide en un 23% en donde los tests cutáneos son superiores, y un 6% en donde sucede a la inversa. Existe aproximadamente un 6% de alergias con test negativo. Abelson encuentra este test reproducible y con una correlación con el test cutáneo del 83.6% <sup>143</sup>.

Algunos autores <sup>113</sup> lo consideran de gran utilidad en el estudio de la fisiopatología de la reacción inflamatoria y su prevención medicamentosa, pero consideran que su larga preparación, la necesidad de aumentar el número de visitas y el tiempo consumido, limitan sus *indicaciones* a las alergias con test negativo o debidas a alergenos raros y a los estudios farmacológicos. Por otra parte, su utilidad también está limitada en la identificación de los alergenos clínicamente relevantes, en los pacientes que presentan pruebas cutáneas o RAST positivos para varios alergenos <sup>144</sup>.

- **General:** Consiste en la introducción subcutánea del alergeno a fin de obtener una reacción sindrómica ocular y a veces extraocular, permitiendo la confirmación del diagnóstico sospechado en el test cutáneo.

Ha sido un test muy utilizado por su simplicidad, especialmente para el diagnóstico del efecto placebo y la elección entre dos alergenos asociados (polvo y microbiano), es decir, para los alergenos difíciles como el polvo, los ácaros y la candidina <sup>113</sup>.

## Introducción

---

Tabla 25: Medicamento que pueden alterar el TPC y tiempo de interrupción previa requerido para su realización <sup>242</sup>.

<b>Fármaco:</b>	<b>Tiempo de interrupción (días):</b>
<b>Antihistamínicos:</b>	
Difenidramina	3
Clorfeniramina	3
Dexclorfeniramina	3
Clemastina	3
Hidroxicina	6
Azatadina	5
Ciproheptadina	5
Mequitacina	5
Terfenadina	7
Oxatamida	30
Astemizol	1
<b>Adrenérgicos</b>	1
<b>Derivados Xantinas</b>	1
<b>Cromoglicato disódico</b>	7
<b>Corticosteroides tópicos</b>	7
<b>Corticosteroides generales</b>	7
<b>Corticosteroides generales depot</b>	30
<b>ACTH depot</b>	40

Para la realización del *test de provocación conjuntival* (TPC) es necesario suspender previamente todas las medicaciones que puedan enmascararlo (Tabla 25)

### **3.- Tests Generales:**

- *Eosinofilia sanguínea*: sugiere un proceso alérgico si es superior a 400 u/mm<sup>3</sup>).
- *PRIST*: Evalúa la tasa de IgE total. Está elevada en un 25 a 30% de las conjuntivitis alérgicas, frente a un 35 a 40% de las rinitis alérgicas y un 70% de los eczemas <sup>113</sup>.
- *RAST*: Determina la IgE específica frente a un determinado alérgeno para establecer la posible implicación del mismo en el proceso alérgico estudiado.

**4.- Exploraciones citológicas:**

- *Frotis conjuntival*: Determinación de una posible sobreinfección.
- *Raspado conjuntival*: La determinación de la presencia de eosinófilos y mastocitos es de utilidad variable según los autores. El hallazgo de eosinófilos en el exudado conjuntival confirma el diagnóstico, pero su ausencia no lo descarta.
- *Biopsia conjuntival*: El conteo e identificación de mastocitos y plasmocitos transformadores de la IgG, ha sido preferido por algunos autores en casos difíciles.
- *Citología de impresión conjuntival*: Se realiza mediante la aposición de un papel de filtro Millipore sobre la superficie ocular. Aporta información tanto para el diagnóstico microbiológico de patógenos intracelulares, como para el estudio de las conjuntivitis alérgicas <sup>145, 146</sup>
- *Citometría de flujo en los especímenes de la impresión conjuntival*: Se trata de una forma sensible y objetiva de estudiar la patología conjuntival, permitiendo demostrar la presencia anormal de marcadores inflamatorios en las células epiteliales conjuntivales en los procesos inflamatorios crónicos de la superficie ocular <sup>147</sup>.

Algunos autores coinciden en considerar la citología conjuntival como un método informativo, de baja especificidad y en general insuficiente <sup>113</sup>, mientras que para otros supone un elemento de importante ayuda en el diagnóstico <sup>145, 146, 147</sup>.

**5.- Determinaciones en lágrima:**

En el proceso alérgico se ha observado un aumento en lágrima de determinados mediadores de la inflamación:

- *IgE*: Es la única determinación que suele hacerse de forma rutinaria. Actualmente existen métodos biológicos más sensibles y que permiten la toma de muestras con bandas de papel de filtro (sensibilidad inferior a 0,35 UI/ml) en vez de micropipetas <sup>148</sup>. Para algunos autores <sup>149</sup>, la determinación de IgE específica en lágrima parece resultar de utilidad en aquellos casos en los que las pruebas serológicas no demuestran resultados concluyentes, apoyando la teoría de una producción local de anticuerpos.

- *Histamina*: Se halla elevada en las conjuntivitis primaverales y normal en las gigantopapilares <sup>113, 150, 210</sup>.
- *Prostaglandinas*: En las alergias a pólenes y en la conjuntivitis vernal.
- Otros mediadores característicos de los tipos celulares que participan en los procesos alérgicos. Como por ejemplo, *triptasa* <sup>151</sup> (que se halla elevada en la fase aguda de las conjuntivitis atópicas simples y de forma permanente en las conjuntivitis vernaes), *ECFA* <sup>113</sup>, *sustancia P*<sup>152</sup> y *cininas* en relación con los mastocitos. *MBP* (proteína básica mayor de los eosinófilos)<sup>113</sup>, *ECP* (proteína catiónica de los eosinófilos) <sup>153</sup> y *EDN* (neurotoxina de los eosinófilos) en relación con los eosinófilos <sup>113</sup>. Tsubota <sup>154</sup>, refiere la existencia de sugiere la existencia de un patrón de expresión de citokinas proinflamatorias característico de las conjuntivitis alérgicas caracterizado por la presencia de interleuquina 4 y 13, y por la ausencia de interleuquina 2 e interferón gamma.

Tabla 26: Diagnóstico diferencial entre los grandes grupos de conjuntivitis.

<i>Conjuntivitis</i>	<i>Prurito</i>	<i>Epífora</i>	<i>Hiperemia</i>	<i>Quemosis</i>	<i>Exudado</i>	<i>Reacción Tisular</i>	<i>Citología</i>	<i>Bilateral</i>	<i>Estacional</i>	<i>IgE específica</i>	<i>Asociada</i>
<b>Atópica Simple:</b>											
· <i>Polínica</i>	+++	+++	+++	+++	Seroso	P +/-	Eo Ba	Sí	++++	++++	Rinitis Asma
· <i>Ácaros</i>	++	++	++	++	Seroso	P +	Eo Ba	Sí	++	++++	
<b>Atópica</b>	+++	++	+++	++	Seroso	P++	Eo Ba	Sí	+++	++++	Rinitis Asma
<b>Vernal</b>	++++	+++	++	-	Mucoso	P++++	Eo Ba	Sí	+/-	++	Estival
<b>Papilar Gigante</b>	+++	+++	++	-	Mucoso	P++++	Eo Ba	Sí	-	-	Lentes contacto
<b>Alérgica de contacto</b>	+++	+++	+++	+++	Seromucoso	-	Linf Eo	Frec.	-	-	Eczema contacto
<b>Sicca</b>	+	-	++	-	Seromucoso	-	Linf	Sí	-	-	Sjögren
<b>Vírica</b>	-	++++	++++	+++	Seroso	F	Mono	Frec.	-	-	Adenop.
<b>Clamidas</b>	-	+++	+++	+	Seroso	F	Incl. PMN Plasm.	Frec.	-	-	C. Incl. Adenop.
<b>Bacteriana</b>	-	++	+++	+	Purulento	-	PMN Bact.	Frec.	-	-	-
<b>Blefarconjuntivitis estafilocócica</b>	-	-	-	-	Seromucoso	-	Estafilococ o	Frec.	-	-	Dermat. Seb.

(Ba: Basófilos, Eo: Eosinófilos, Linf: Linfocitos, PMN: Polimorfonucleares, Plasm: Células plasmáticas. Mono: Monocitos, C. Incl: Cuerpos de inclusión, +/-: Posible, +: Débil, ++: Moderado, +++: Intenso, ++++: Muy intenso. Dermat. Seb: Dermatitis Seborreica, Adenop.: Adenopatía.)

#### **5.2.4.- Diagnóstico diferencial**

Debe realizarse con los otros tipos de conjuntivitis (Tabla 26). Fujishima *et col*<sup>155</sup> destacan la especial importancia de establecer el diagnóstico diferencial de las conjuntivitis alérgicas con la queratoconjuntivitis sicca cuando no se detecta elevación sérica de IgE total ni específica, ya que podría tratarse de una forma de ojo seco.

#### **5.2.5.- Tratamiento**

Se basa en 3 pilares:

##### ***- Control ambiental***

La eliminación del alérgeno del entorno del paciente debe ser un objetivo prioritario. Sin embargo puede resultar difícil de lograr dada la ubicuidad de muchos alérgenos. La utilización de ionizadores, humidificadores y purificadores de aire en aquellos lugares en donde el paciente pase un tiempo considerable puede resultar de gran utilidad.

##### ***- Tratamiento farmacológico***

El tratamiento variará en función de la intensidad, frecuencia y repercusión sistémica de los episodios. Así, en los casos leves de conjuntivitis o rinoconjuntivitis con recidivas poco frecuentes bastará con el tratamiento sintomático con colirios **vasoconstrictores** (*adrenalina, fenilefrina, efedrina, o nafazolina*)y **lavados** frecuentes de las secreciones.

Sí los episodios son frecuentes y en un período estacional conocido resulta útil su profilaxis con **estabilizadores de la membrana mastocitaria** (*cromoglicato disódico (CGDS), nedocromil sódico, lodoxamida, ácido N-acetil-Laspartil-L-glutámico (NAAGA)*) y **antihistamínicos** por vía general (*terfenadina, astemizol, doxepina, hidroxina, loratadina, ketotifeno, cetirizina y ebastina*)o tópica (*clorfenamina, levocabastina*).

En las fases agudas es conveniente utilizar **inhibidores de la síntesis de mediadores de la inflamación** (*diclofenac sódico, flurbiprofén, ketorolaco trometamina o*

NAAGA y pranoprofeno), reservando los *esteroides* para los casos de mayor gravedad, y utilizando un pauta intensa y de corta duración. Los esteroides bloquean la degranulación del mastocito y la acción de los mediadores, inhiben la producción de linfoquinas (IL-4) por los linfocitos T<sub>h</sub>2, implicadas en el reclutamiento de células inflamatorias en la fase tardía de la reacción alérgica <sup>156</sup>. Deben emplearse a la dosis y tiempo adecuados para evitar los efectos secundarios:

- Retraso en la cicatrización, (heridas, úlceras corneales, etc.).
- Disminución de defensas (herpes, micosis, etc.).
- Predisposición a desarrollar glaucoma.
- Formación de cataratas.

Según su potencia antiinflamatoria, los podemos clasificar en <sup>157, 158</sup>:

- **Débiles:** Medroxiprogesterona 1%.
- **Intermedios:** Hidrocortisona 1%, fluorometalona 0,1%, clobetasona 0,1%.
- **Potentes:** Clobetasona 0,5%, prednisona 0,5%, prednisolona 1%, dexametasona 0,1%, betametasona 0,1%.

Los derivados en forma de acetato son más potentes que los derivados en forma de alcohol libre, y estos que los derivados en forma de fosfato <sup>159</sup>.

### - **Inmunoterapia de desensibilización**

Consiste en la administración de dosis repetidas crecientes de extractos del alérgeno (generalmente por vía subcutánea) al que el paciente es alérgico, a fin de incrementar la dosis mínima de alérgeno requerida, para que el paciente manifieste síntomas, administrando dosis de recuerdo durante varios años. Esta estimulación antigénica del paciente atópico (individuo capaz de producir IgE específica frente a estímulos naturales) se traduce en una mejoría del cuadro por varias posibles razones:

- 1.- *Producción de IgG:* Se induce la síntesis de IgG específica, con mayor avidéz por el antígeno que la reagina, impidiendo la formación del complejo IgE específica - mastocito, y por tanto la reacción atópica. A nivel de mucosas también se ha observado un aumento de IgG e IgA <sup>160</sup>.



2.- *Producción de IgE*: El título de IgE se eleva inicialmente para después decrecer<sup>161</sup>. La disminución en la síntesis de IgE estaría motivada por varios factores:

a.- *Regulación de la actividad de las células T cooperadoras (Th) y supresoras (Ts)*: Disminuye la actividad cooperadora para la síntesis de IgE de las células Th y aumenta la actividad Ts<sup>162</sup>. Se ha observado que la cantidad de antígeno utilizado tiene gran influencia, así que mientras pequeñas dosis de antígeno estimulan la producción de IgE, grandes dosis estimulan la de IgG.

b.- *Participación de los anticuerpos antiidiotipo*: El exceso de inmunoglobulinas resultante de la inmunoterapia induciría un aumento de anticuerpos antiidiotipo, que a su vez inducirían la síntesis de anticuerpos anti-antiidiotipo, formándose una cadena que al actuar sobre los receptores antiidiotipo de la membrana linfocitaria, regularía la síntesis de IgE<sup>163</sup>.

3.- *Disminución de la respuesta a tests alérgicos “in vitro”* (liberación de histamina por leucocitos<sup>164</sup> y linfocitos<sup>165</sup>) e *“in vivo”* (Tests cutáneos, pruebas de provocación bronquial, nasal y conjuntival<sup>166</sup>).

Se trata de un tratamiento costoso y largo (3 a 5 años), por lo que debe restringirse a aquellos caso con recidivas frecuentes y de gran intensidad. Está indicada cuando la evitación de alérgenos no es posible y los tratamientos farmacológicos no producen un control adecuado de la enfermedad<sup>167</sup>. Ante cualquier posible candidato debe valorarse:

- 1.- Potencial severidad de la alergia a tratar.
- 2.- Eficacia de la inmunoterapia y extracto disponible para ese alérgeno.
- 3.- Costo y duración de cada tipo de tratamiento.
- 4.- Riesgo del paciente por su propia enfermedad en sí y por el tratamiento.

### **- Indicaciones**

Podríamos establecer sus indicaciones según los criterios utilizados para otros procesos alérgicos como la rinitis o el asma. Así, estaría indicada cuando:

- 1.- Existe certeza diagnóstica de conjuntivitis alérgica mediada por IgE con antígeno idóneo para desarrollar el tratamiento.

2.- Las medidas de control de alérgenos domiciliarios son insuficientes para el control de los síntomas.

3.- El tratamiento farmacológico es ineficaz para el control de los síntomas o produce efectos secundarios indeseables.

4.- Existe historia de conjuntivitis durante un periodo significativo de tiempo:

- Estacional: Durante al menos dos estaciones.

- Perenne: seis meses.

5.- Los test cutáneos positivos o IgE específica se correlaciona con los síntomas de conjuntivitis.

**- *Contraindicaciones***

Sus contraindicaciones serían:

**1.- *Absolutas:***

1- Enfermedades concomitantes: enfermedades autoinmunes o neoplásicas

2.- Contraindicaciones para el empleo de adrenalina

3.- Cumplimiento inadecuado por parte del paciente

**2.- *Relativas:***

1- Niños menores de 5 años.

2- Gestación.

3- Severidad de la enfermedad y desencadenada por otros agentes no específicos (sulfitos, analgésicos), enfermedades severas muy evolucionadas. En general cuanto mas severa es su enfermedad menos beneficio podrá obtenerse.

4- Dermatitis atópica grave.

**- *Recomendaciones de prescripción***

Para minimizar los riesgos y mejorar la eficacia debe tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

1.- Debe ser prescrita por especialistas y administrada por personal conocedor y entrenado en el tratamiento de posibles reacciones sistémicas.

- 2.- Los pacientes con múltiples sensibilizaciones y/o desencadenantes no alérgicos pueden no beneficiarse de una inmunoterapia específica.
- 3.- La inmunoterapia específica es más eficaz en niños y adultos jóvenes que en edades más avanzadas de la vida.
- 4.- Por razones de seguridad el paciente debe estar en fase asintomática en el momento de su administración. Debe presentar un valor de VEMS superior al 70%.
- 5.- Deben emplearse alérgenos estandarizados y con eficacia demostrada.
- 6.- Su duración está sometida a debate.

Las **reacciones adversas** de la inmunoterapia pueden ser *locales*, del tipo de la anafilaxia cutánea (urticaria), o *sistémicas* (shock anafiláctico).

La inmunoterapia por vía sublingual no parece demostrar la misma eficacia que la realizada por vía subcutánea. Quirino *et col*<sup>168</sup> han realizado un estudio comparativo a doble ciego para comparar la eficacia de la inmunoterapia por vía subcutánea con la realizada por vía sublingual, observando una igual eficacia en los parámetros clínicos subjetivos, pero no observaron modificaciones significativas en los parámetros objetivos (IgG total, IgG específica y reactividad cutánea) con la inmunoterapia por vía sublingual.

### ***- Otras medidas terapéuticas***

- Higiene acentuada con jabones de pH neutro.
- Compresas frías, aplicadas durante 10 minutos 3 o 4 veces al día.
- Gafas oscuras.
- No frotarse los ojos.
- Evitar lugares con polución.

### **5.2.6.- Formas clínicas**

#### **1.- Conjuntivitis Alérgica Aguda , Estacional o Atópica Simple Aguda**

También denominada conjuntivitis de tipo anafiláctico, atópica, reagínica, de tipo I o inmediato, mediada por IgE. Es la conjuntivitis habitualmente conocida como alérgica. Su prototipo sería la conjuntivitis polínica. Suelen tener carácter estacional o esporádico y suelen cursar con antecedentes personales y familiares de atopia.

Puede presentarse de 3 formas:

- 1.- Como parte de un cuadro de *anafilaxia generalizada* (cutánea o sistémica), en donde la puerta de entrada del alérgeno y la reacción alérgica ocurre en otras partes del organismo, afectándose otros aparatos y sistemas, siendo los órganos diana los vasos, el músculo liso y las glándulas mucosas. Los principales alérgenos implicados son los medicamentos, el veneno de heminópteros y los alimentos.
- 2.- Como parte de una alergia a nivel de la *mucosa respiratoria* ya sea en forma de rinitis, asma, o ambas. Un ejemplo de este tipo serían las polinosis, que presentan con gran frecuencia una rinoconjuntivitis.
- 3.- Como *anafilaxia localizada*: por exposición directa a alérgenos (conservantes de colirios, neumoalérgenos, medicamentos de aplicación ocular, etc.).

Teniendo en cuenta que la conjuntivitis puede ser expresión de una reacción sistémica o localizada y que puede haber varias puertas de entrada. Son múltiples los antígenos capaces de participar en la reacción. De estos antígenos, los transportados por el aire (neumoalérgenos) son los más frecuentes por su facilidad para llegar a las mucosas. De esta forma se cumple la *regla de contacto de Hansen*, según la cual la reacción alérgica se desarrolla preferentemente en el lugar por donde penetra el antígeno.

Entre los alérgenos inhalantes destacan:

- **Pólenes:** Suelen originar cuadros de conjuntivitis aguda asociada a afectación de otras mucosas respiratorias. Destacan los pólenes de gramíneas (*Poas*, *Trisetum*, *Koeleria*), olivo, parietaria y césped <sup>242</sup>.
- **Ácaros:** Destacan el *Dermatophagoides pteronyssinus* y el *Dermatophagoides farinae*.
- **Hongos aerógenos:** Esporas de alternaria, cladosporium, aspergillus <sup>169</sup>.
- **Antígenos animales:** pelo, plumas, epitelio, saliva y orina.
- **Antígenos industriales:** Antígenos ocupacionales como harina, piensos, soja, maderas (iroko, ukola, etc.).
- **Antígenos bacterianos:** estafilococo <sup>169</sup>, (se ha demostrado IgE específica al *Staphylococcus aureus* en la dermatitis atópica <sup>170</sup>). También se han hallado conjuntivitis con tests cutáneos positivos a *estreptoquinasa*, *estreptodornasa*, *Escherichia coli* y neumococo <sup>242</sup>.
- Otros: Insectos y perfumes.

### **- Clínica**

Se caracteriza por la aparición de prurito, epífora, hiperemia, quemosis intensa (que puede enmascarar la hiperemia, observándose una conjuntiva pálida) y edema palpebral indoloro con pseudoptosis, hacia los 30 minutos del contacto con el alérgeno. La intensidad del cuadro es variable, y puede ser tan leve que sea difícil distinguirlo de una conjuntiva normal<sup>50</sup>. La rinitis se asocia en más del 50% de los casos <sup>113</sup>.

### **- Diagnóstico**

Puede hacerse habitualmente basándose en la Anamnesis, la Clínica (presencia de prurito, valoración del terreno atópico (eosinofilia e IgE sistémica y local pruebas cutáneas y test de provocación conjuntival, IgE específica).

Es recomendable la práctica de un *cultivo* para descartar una posible etiología bacteriana o una sobreinfección en caso de no existir dudas en el diagnóstico.

**- Tratamiento**

El cuadro se resuelve de forma espontánea en 3 ó 4 días. Se basará en el -. *Control ambiental, tratamiento farmacológico* adecuado a los síntomas (con vasoconstrictores, estabilizadores de la membrana mastocitaria, antihistamínicos por vía general o tópica, AINES, y corticosteroides) y la *inmunoterapia de desensibilización*.

**2.- Conjuntivitis Alérgica Crónica, Perenne o Atópica Simple Crónica**

Se consideran perennes las conjuntivitis alérgicas de más de 3 semanas de evolución<sup>171</sup>. Es el resultado de una exposición antigénica poco intensa y continuada. Puede tener predominio estacional, generalmente por alergia a pólenes, pero suele tener duración anual por alergia al polvo, ácaros, hongos, pelos de animales y otros alérgenos. Son las conjuntivitis más frecuentes en medio urbano<sup>172</sup>.

**- Clínica**

Su inicio es progresivo, pudiendo ser agudo o subagudo después de una infección bacteriana o viral o con motivo de un traumatismo crónico como el uso de lentes de contacto. Su evolución es inicialmente intermitente para hacerse después crónica.

Cursan con picor, escozor, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo de intensidad moderada, que se agravan con la humedad, la luz, las atmósferas cargadas y el aire acondicionado. Los síntomas suelen ser más intensos hacia el canto interno.

En la exploración encontramos signos indistinguibles de la irritación ocular con ligera hiperemia, discreta hipertrofia papilar, ligera quemosis y secreción serosa o mucosa. La rinitis se asocia en el 20 a 30% de los casos<sup>113</sup>.

Puede asociarse a otras patologías como una queratoconjuntivitis herpética o una blefaroconjuntivitis seborreica (hay que descartar que no se trate de una conjuntivitis seca por alteración de la capa lipídica).

### **- Diagnóstico**

El diagnóstico de las conjuntivitis alérgicas crónicas es muy difícil por su similitud con otras causas de conjuntivitis crónica, con las que también puede asociarse. También se debe considerar la mayor susceptibilidad a las infecciones secundarias de los pacientes atópicos.

Los tests son positivos para neumoalergenos (dan una reacción inmediata), polvo y ácaros (dan una reacción doble) en el 80% de los casos . La IgE lagrimal está elevada en el 60% de los casos <sup>113</sup>.

Kumar <sup>173</sup> ha descrito una mayor frecuencia de reactivaciones estacionales de las conjuntivitis alérgicas en los pacientes portadores de lentes de contacto.

### **- Tratamiento**

Se aplican las medidas anteriormente mencionadas: control ambiental, tratamiento farmacológico en función de la intensidad del cuadro y desensibilización, que en este tipo de conjuntivitis resulta eficaz en el 75% de los casos (en el 50% en caso de presentar otras conjuntivitis asociadas) <sup>113</sup>.

### **3.- Queratoconjuntivitis Atópica**

Este cuadro engloba a una serie de manifestaciones oculares crónicas que se asocian a la dermatitis atópica, por lo que también se la denomina *conjuntivitis de la dermatitis atópica*. Es la forma más grave de alergia o atopia ocular porque, junto con la conjuntivitis vernal, son los únicos procesos alérgicos oculares capaces de inducir un déficit visual permanente al lesionar la córnea.

En ella se observan fenómenos de hipersensibilidad de tipo I y IV. La elevación de la IgE sérica es una constante <sup>174</sup> en este cuadro. Se explica por una alteración en los mecanismos de inmunidad celular, relacionada con un defecto en la supresión de la respuesta inmune a través de las células Ts, que se encuentran disminuidas en estos pacientes <sup>175</sup>. Esta situación puede ser debida a un inadecuado efecto inductor de los linfocitos Th <sup>176</sup>. Los inmunocomplejos de IgE también pueden inducir células Ts <sup>177</sup>. En general existe un aumento de la reactividad de los linfocitos T con una respuesta inmunocelular defectuosa, producción anormal de linfocinas con producción de IL-4, aparición de células dendríticas con zonas de unión para la IgE que presentan

antígenos, incluso bacterianos, a células productoras de IgE. En conclusión, podemos decir que se produce un patrón de respuesta Th indiscriminado frente a un gran amplitud de alérgenos <sup>178, 179</sup>.

Existen antecedentes familiares de enfermedad atópica en un 60% de los casos. Entre ellas destacan la rinoconjuntivitis alérgica (43,5%), el asma (26,1%), hipersensibilidad alimentaria (8,7%) y urticaria (4,4%) <sup>189</sup>. A diferencia de la queratoconjuntivitis vernal, predomina en pacientes de más edad, no tiene tendencia a la resolución espontánea y no predomina en los varones.

La manifestación inicial de atopia es siempre extraocular, generalmente como dermatitis en los primeros años de vida. Más raramente, puede iniciarse con asma o rinitis alérgica, o incluso sin signos previos de atopia sistémica <sup>180</sup>.

Entre los alérgenos más frecuentes destacan ácaros, polvo, escamas, pólenes y hongos <sup>181</sup>. También se encuentran alergias a fármacos, alimentos, lana, pegamento, cosméticos o estafilococos <sup>182</sup>.

### **- Clínica**

En general los síntomas son perennes con exacerbaciones desencadenadas por diversas actividades (limpiar el polvo, hacer la cama, proximidad de ciertos animales o ingesta de ciertos alimentos). De un tercio a la mitad de los casos presentan influencia estacional <sup>183</sup>.

El cuadro suele cursar un eczema difuso, con aparición de pápulas, vesículas pruriginosas, sequedad de la piel, liquenificación y escoriaciones, y/o con afectación palpebral en forma de dermatitis, blefaritis, meibomitis, maceración cantal y queratinización del borde tarsal. Con menor frecuencia puede aparecer triquiasis, distriquiasis, madarosis, ectropión y entropión.

La *fase aguda* cursa con prurito intenso, que obliga a frotarse los ojos de forma continua, epífora, visión borrosa y fotofobia. La sintomatología es más frecuente por la mañana y está influenciada por la luz.



## ***Introducción***

---

La *afección conjuntival* se observa en el 25% de los pacientes con dermatitis atópica, observándose en la exploración hiperemia, quemosis, fibrosis subepitelial, secreción mucosa. Con menor frecuencia puede observarse una reacción papilofolicular grave, palidez conjuntival, hiperemia límbica con nódulos de Trantas, simbléfaron.

La *afectación corneal* consiste en una queratitis epitelial superficial o profunda, que puede evolucionar hacia la ulceración con vascularización y cicatrización corneal con fibrosis subepitelial. También se puede observar pseudogerontoxon, queratocono y úlceras marginales. Aproximadamente el 50% de los pacientes con afectación corneal pueden desarrollar queratopatía epitelial persistente, que secundariamente pueden desarrollar sobreinfecciones bacterianas o herpéticas (problemas a los que este tipo de pacientes están más expuestos).

En los pacientes atópicos se observa *queratocono* con mayor frecuencia. En el 50% de los pacientes afectados de queratocono se observa un aumento de la IgE sérica<sup>184</sup>, observándose en éstos una alta frecuencia de HLA B 5<sup>185</sup>.

La *catarata atópica* se presenta en el 10% de los enfermos afectados de queratoconjuntivitis atópica, manifestándose hacia los 10 años de la enfermedad. Suele ser bilateral (90%) y simétrica<sup>186</sup>. Suelen ser de tipo subcapsular anterior o posterior, aunque en ocasiones se manifiesta en la cara anterior del cristalino en forma de escudo o “piel de oso extendida”<sup>242</sup>. La cirugía de este tipo de cataratas se asocia con una prevalencia de desprendimiento de retina superior a la observada de forma habitual<sup>169</sup>.

### **- Diagnóstico**

El diagnóstico de dermatitis atópica se basa en la presencia de 3 o más de los siguientes criterios<sup>33</sup>:

- 1.- Prurito.
- 2.- Morfología y distribución típica de las lesiones cutáneas (liquenificación flexural en adultos o, afección flexural o facial en niños).
- 3.- Dermatitis crónica o recurrente.

4.- Antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica).

El diagnóstico de queratoconjuntivitis atópica, se basa en la existencia de dermatitis atópica, afección conjuntival y corneal y unas pruebas alérgicas sugestivas. El 80% de los pacientes presenta test cutáneos positivos a uno o varios alérgenos y una IgE elevada <sup>187, 188</sup>, pero los niveles de IgE total y específica en suero no difieren de los encontrados en otras enfermedades atópicas que afectan al ojo <sup>189</sup>.

En el raspado conjuntival se observan eosinófilos y basófilos. El cultivo suele ser positivo para *Staphylococcus aureus*.

### **- Diagnóstico diferencial**

Debe realizarse esencialmente con la queratoconjuntivitis vernal, diferenciándose en las siguientes características:

- No presenta exacerbaciones estacionales o son mínimas.
- Las papilas son de tamaño pequeño o mediano, y se observan tanto en la conjuntiva tarsal superior e inferior.
- Suele cursar con edema conjuntival blanquecino.
- Puede observarse una vascularización y opacificación corneal extensa.
- Se detectan eosinófilos en la citología conjuntival con menor frecuencia y en menor cantidad.
- Puede observarse cicatrización conjuntival con aparición de simbléfaron.
- Puede desarrollarse una catarata subcapsular posterior o anterior multifacetada o en escudo característica.

### **- Tratamiento**

Se basa en el control ambiental, tratamiento sintomático, la administración tópica de CGDS y general de antihistamínicos. Aplicación de corticosteroides tópicos en las fases agudas en forma de picos de corta duración. La *plasmaféresis* puede ser útil en caso de hiperglobulinemia E, amortiguando la sintomatología ocular y general <sup>190</sup>.

#### **4.- Queratoconjuntivitis Vernal**

La conjuntivitis vernal (QCV) es una inflamación crónica conjuntival intersticial, bilateral, más frecuente en climas cálidos, que afecta a jóvenes. Se caracteriza por el desarrollo de una *hipertrofia papilar tarsal*, de forma muy similar a un adoquinado, y/o una *hipertrofia gelatinosa de la conjuntiva limbar*, a los que se puede asociar los puntos de *Horner-Trantas*, *queratopatía epitelial* y *úlceras vernal*. La sintomatología es recurrente, de incidencia periódica estacional y de carácter autolimitado. El síntoma más constante es el picor, acompañado frecuentemente de fotofobia intensa, lagrimeo, hiperemia ocular y una secreción mucosa rica en eosinófilos. El curso es crónico con agudizaciones anuales y el pronóstico generalmente es bueno, curando sin secuelas.

##### **- Etiopatogenia**

La QCV fue descrita por Arlt en 1946<sup>113</sup>. Duke-Elder, en 1965<sup>252</sup>, define la conjuntivitis vernal como una enfermedad de etiología desconocida en la que parece existir un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, por la similitud clínica con las enfermedades atópicas. En la actualidad sabemos que también se asocian fenómenos de inmunidad celular<sup>208</sup> (hipersensibilidad de tipo IV, mediada por basófilos<sup>191, 192</sup>), pero sigue sin conocerse la causa de esta enfermedad de probable origen multifactorial.

Típicamente afecta a pacientes atópicos predispuestos con hiperreactividad inespecífica<sup>193</sup>, cuya constitución ha sido condicionada por un número de factores endocrinos, metabólicos, sexuales, genéticos e infecciosos (algunos autores la han relacionado con el tracoma y la infección por clamidia<sup>50</sup>). Con frecuencia se asocia alergia al polvo, a los ácaros, y en ocasiones a pólenes. Algunos autores han sugerido una *alergia física*, dada la influencia sobre la precipitación de los síntomas de fenómenos físicos como la luz y el calor<sup>169</sup>.

Se han descrito una serie de elementos paraclínicos que confirmarían su asociación con la hipersensibilidad de tipo I: Aumento de las tasas conjuntivales de IgE, Histamina, proteína básica mayor del eosinófilo (PBM), acúmulo de plasmocitos, mastocitos y eosinófilos<sup>113</sup>, y aumento en la producción conjuntival de IL-4 con

disminución de la producción de interferón gamma, respuesta Th2 análoga a la de las reacciones atópicas <sup>194, 195</sup>.

Sin embargo, el incremento de basófilos en los tejidos, el daño endotelio-capilar disperso, el incremento de masa tisular infiltrativa y el aumento de linfocitos y plasmocitos en todo el tejido palpebral, apoyan que la conjuntivitis vernal es un fenómeno mucho más complejo y multifactorial. Otras observaciones relevantes apoyan la hipótesis de un fenómeno más complejo que una reacción de hipersensibilidad tipo I. Así, no encontramos fenómenos atópicos en algunos casos, especialmente en formas límbicas, observándose tasas normales de IgE lagrimal en un 7 a 30% de los casos. Ballou <sup>196</sup> ha descrito un incremento de IgG o IgM específica polínica de origen local en algunos casos. Parte de la IgG es de subclase IgG<sub>4</sub>, que puede actuar como una inmunoglobulina reagínica <sup>196</sup>. Por lo tanto podría existir un mecanismo IgG o IgM dependiente, con activación del complemento e incremento en lágrimas de algunos de sus componentes <sup>197</sup> y producción de factor C3a, capaz de inducir la degranulación mastocitaria en conjunción con otros factores físicos (sol y polvo). Por otra parte, el complemento tiene una actividad quimiotáctica y activadora de los neutrófilos, presentes en algunas formas límbicas. También hay que destacar que la conjuntivitis vernal activa se acompaña de una disminución de lactoferrina lagrimal, factor inhibidor del complemento <sup>198</sup>. Se ha descrito un aumento del factor de crecimiento neural que correlaciona con el n° de mastocitos hallados en la conjuntiva tarsal, lo que sugiere una posible relación entre ambos elementos <sup>199</sup>.

El estudio de los fenómenos inflamatorios celulares y humorales aclara algunos de los caracteres clínicos de la enfermedad:

- La *inflamación* caracterizada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar es inducida por los mediadores liberados por la degranulación de células cebadas, eosinófilos y mastocitos; y a la producción local de linfocinas por linfocitos <sup>50</sup>.
- La *hipersecreción mucoide* responsable de la formación de filamentos es debida, según Woodward, a la activación de las células caliciformes por los

mediadores liberados tras la degranulación de los eosinófilos tras haber atravesado el espesor del corion conjuntival <sup>200</sup>.

- Los *filamentos* y la *placa vernal* contiene fibrina procedente del paso de fibrinógeno plasmático a través de la barrera vascular alterada.
- Los *puntos de Trantas* son un acúmulo de eosinófilos y células epitelioideas. El engrosamiento conjuntival difuso de las formas límbicas se debe a un infiltrado linfoplasmocitario y polimorfonuclear <sup>201</sup>.
- Las *lesiones corneales* serían debidas a 2 factores: La toxicidad química de algunos mediadores liberados, como la proteína básica mayor y la proteína catiónica eosinofílica (PCE) liberadas por los eosinófilos. El factor mecánico de rozamiento de las papilas tarsales. Aunque es un factor discutido, la úlcera vernal aparece con más frecuencia en las formas palpebrales que en las límbicas <sup>204, 202</sup>.
- El mecanismo de aparición de las papilas gigantes aún persiste inexplicado.

### **- Epidemiología**

La QCV se observa en todo el mundo constituyendo del 0,1 al 0,5% de los problemas oculares <sup>203</sup>. Es más frecuente en climas cálidos (Africa del Norte, Oriente Medio, Grecia, India y América Central) en los que es de predominio perenne, mientras que en los países templados (Europa, América del Norte) tiene un predominio estacional <sup>113</sup>. Las razas de piel oscura tienen más incidencia de formas límbicas y de formas palpebrales intensas <sup>204</sup>.

Beigelman <sup>203</sup>, en una amplia casuística sobre QCV, encuentra una frecuencia que varía desde un 0,0001% en Filadelfia a un 2,03% en Grecia.

Hidalgo, Carreras *et col* <sup>205</sup> en Granada encuentran una frecuencia del 1,8 por mil niños en edad escolar.

Según Duke-Elder <sup>252</sup>, la QCV afecta principalmente a niños y jóvenes, preferentemente entre 6 y 20 años (en ocasiones puede aparecer a los 2 años <sup>113</sup>). Suele ser más frecuente en varones que en hembras en una proporción de 80/20, para otros autores 78/22. Para Bloch-Michel <sup>113</sup> el cuadro suele iniciarse antes de los 10

años (82%) y afecta a varones preferentemente (65 a 85%). Para Carreras *et col* es más frecuente en niños, tendiendo a igualarse después de la pubertad <sup>50</sup>.

En más de la mitad de los casos suelen haber antecedentes familiares o personales de atopia (fiebre del heno, asma, dermatitis atópica, urticaria, alergia a alimentos, polvo, ácaros, pólenes u hongos) <sup>113,50</sup>.

### **- Clínica**

La QCV es una enfermedad binocular pero generalmente asimétrica. El prurito es el síntoma más frecuente. Los pacientes refieren picor intenso durante las crisis y esporádico en los episodios intercríticos, que provoca un deseo irrefrenable de frotarse los ojos. Probablemente, el roce intenso y continuado de las papilas con la superficie corneal constituya un factor desencadenante de la afectación corneal en forma de queratitis epitelial superficial o úlceras corneales de carácter no infeccioso de predominio central.

Otros síntomas asociados son: fotofobia, sensación de cuerpo extraño, epífora, secreción mucosa blanquecina y compacta, generalmente adherida, hiperemia e irritación ocular. Puede aparecer una ligera blefaroptosis (2 -3 mm) y blefarospasmo en las fases agudas.

La sintomatología puede persistir todo el año, pero suele ser más frecuente en primavera y verano, incluso en los casos de alergia al polvo de casa y ácaros, en relación con la mayor concentración de alérgenos en suspensión en el ambiente <sup>113, 187, 206</sup>, la mayor intensidad y duración de radiación ultravioleta (estimula la producción de radicales libres) y el polvo en suspensión en el viento seco (irritación mecánica crónica) <sup>113</sup>.

El signo más frecuente es una hiperplasia tarsal que afecta a la conjuntiva tarsal y/o límbica. Sólo este signo nos permite diagnosticar la conjuntivitis como vernal, ya que ninguna prueba complementaria da resultados exclusivos para la QCV. Se trata de una lesión esencialmente proliferativa, caracterizada por un acusado y continuo incremento de tejido conjuntivo hialinizado, pero sin retracción cicatricial <sup>50</sup>. A nivel tarsal se presenta en forma de papilas grandes, generalmente sobrepasan 1 mm de diámetro y tienen forma de empedrado. La superficie papilar puede aparecer

erosionada en las fases agudas, tiñéndose con fluoresceína. A nivel limbar se observa un engrosamiento translúcido localizado de la conjuntiva. En ocasiones, durante las agudizaciones, aparecen puntos blanquecinos o translúcidos a nivel del limbo (puntos de Horner-Trantas), en número variable y localizados generalmente en la zona de la hendidura palpebral. Según Montero <sup>207</sup>, aparecen aproximadamente en un 69% de las formas mixtas, en un 41% de las formas limbares y en un 21% de las formas palpebrales. Constituyen un signo patognomónico de la QCV. También puede observarse pannus superior.

La *secreción* suele ser *mucopurulenta* y *fibrinosa*, con formación de filamentos mucofibrinosos adheridos, que generalmente se localizan en los espacios interpapilares, y que los pacientes se extraen en forma de tiras de material blancoamarillento pegajoso y elástico. En ocasiones se forman pseudomembranas fibrinosas, muy alcalinas y ricas en eosinófilos, recubriendo la conjuntiva tarsal.

La *afección corneal* esta presente en el 25% de los casos <sup>113</sup>, en forma de:

- *Queratitis epitelial vernal de Tobgy*. La confluencia de los puntos puede originar placas erosivas, que forman pequeñas manchas grisáceas que afectan al tercio superior de la córnea.
- *Lesiones intersticiales*, pequeñas opacidades redondas.
- *Úlcera vernal*, ovalada, poco profunda y no dolorosa, que suele dejar una pequeña cicatriz a nivel de la membrana de Bowman. Suele localizarse en el tercio superior y puede recubrirse con un placa mucoide (*placa vernal*) que impide la epitelización. La úlcera puede neovascularizarse y evolucionar hacia un leucoma cicatricial.
- El *pseudogerontoxon* y la hipertrofia límbica, son poco frecuentes.
- *Cambios de la curvatura corneal*: Astigmatismo, queratocono y queratoglobos.

### **- Formas clínicas**

Según la localización de la hiperplasia conjuntival se consideran tres formas clínicas:

- 1.- **Forma tarsal**: El predominio de la hiperplasia está en la conjuntiva tarsal superior en forma de papilas de varios tamaños. Su configuración es típica en

empedrado (papilas de más de 1 mm), aunque también pueden presentar otras formas (cupuliformes, papilas pequeñas con edema conjuntival, etc.). Suelen ser congestivas y edematosa, disminuyendo de tamaño y de color más pálido en las intercrisis. En la remisión se forman una cicatrices subconjuntivales en forma de red.

2.- **Forma límbica**: Se caracteriza por un engrosamiento y opacificación de la conjuntiva limbar de aspecto gelatinoso, localizado en cualquier parte del limbo, generalmente superior y de color rosa o salmón. A veces se observan uno o varios nódulos translúcidos en el limbo (*puntos de Trantas*). En casos graves las lesiones pueden extenderse a córnea.

3.- **Forma mixta**: En la que aparece hiperplasia tarsal y límbica de forma simultánea.

Según la periodicidad de los síntomas se pueden diferenciar dos formas clínico-evolutivas:

1.- **Conjuntivitis vernal estacional**: Forma con síntomas estacionales en las épocas de polinización. Representa aproximadamente el 15% de los casos y se identifica sensibilización cutánea a pólenes.

2.- **Conjuntivitis vernal perenne**: Forma morfológica con sintomatología durante más de 6 meses al año sin relación con épocas de polinización. Representa el 85% y predomina la sensibilización al polvo doméstico y/o ácaros.

### **- Anatomía patológica**

***Sustancia propia***: En la fase aguda existe vasodilatación, edema e infiltración celular en la que participan linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, basófilos, células cebadas, histiocitos, monocitos y neutrófilos. Existe un predominio de linfocitos B, células plasmáticas y eosinófilos<sup>208</sup>, con algunos linfocitos T y células dendríticas. Se trata de un infiltrado inflamatorio compatible con una respuesta Th2<sup>194</sup>, es decir, una clara participación de la inmunidad celular<sup>208</sup>.

***Epitelio***: Se observan cambios epiteliales hiperplásicos y degenerativos. Los primeros se caracterizan por proliferación epitelial, 5 a 10 o más capas de células irregulares y edematosas, con aumento de las células caliciformes. Los cambios



degenerativos se caracterizan por queratinización, degeneración mucoide, destrucción de células epiteliales y formación de quistes.

### **- Diagnostico**

Es básicamente *clínico* (hiperplasia conjuntival y puntos de Horner-Trantas).

Los *antecedentes familiares y personales* de atopia (polinosis, rinoconjuntivitis, asma o dermatitis atópicas) puede llegar hasta el 75%<sup>12</sup>, variando según el clima.

### **- Pruebas de Laboratorio**

- 1.- *Frotis conjuntival*: Se observa un infiltrado linfomonocitario con gran número de eosinófilos y sus gránulos, proteína básica mayor del eosinófilo y la proteína de los cristales de Charcot-Leyden, células epiteliales y moco espeso<sup>209</sup>. Suelen aparecer en el en un 87%. Cuando no aparecen no se puede descartar el diagnóstico. Es importante descartar la coexistencia de sobreinfección bacteriana mediante un cultivo. Se observa eosinofilia conjuntival en el 63% de los casos<sup>209</sup>.
- 2.- La *histamina en lágrima* está aumentada a 35 ηg (normalidad:10 ηg)<sup>12,210</sup>.
- 3.- *IgE sérica*: Elevada en hasta el 75% de los casos<sup>211, 212</sup>. La *IgE en lágrima* también se halla elevada en estos pacientes, produciéndose hasta tres veces más en la fase activa de la enfermedad<sup>213</sup>. Se encuentran niveles plasmáticos de 1031 ηg/ml y lagrimales de 130 ηg/ml, frente a los valores normales de 201 ηg/ml y 61 ηg/ml respectivamente<sup>214</sup>.
- 4.- *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<sup>196,215</sup>, lo que puede hacer mucho más complejo hallar el alérgeno desencadenante.
- 5.- *Pruebas cutáneas*: Cuando la QCV se asocia con otras enfermedades atópicas se observan positividades para pólenes, ácaros y epitelios de animales en hasta el 80% de los casos<sup>216</sup>. Neumann *et col*<sup>217</sup> han descrito reacciones tardías positivas

a bacterias (*candidina, tuberculina, estreptococo A y estafilococo*) en el 50% de los casos en una serie de 400 pacientes.

### **- Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial debe realizarse con los otros tipos de conjuntivitis (Tabla 26).

Debemos destacar el diagnóstico diferencial con 3 cuadros:

- 1.- La *conjuntivitis del tracoma* es de predominio folicular con folículos límbicos, pannus y fosetas de Herbert, y en el frotis conjuntival aparecen polimorfonucleares, mononucleares, células de Leber y cuerpos de inclusión paranucleares en las células epiteliales, pero no eosinófilos. La fase cicatricial cursa con retracción, triquiasis, entropión y ectropión. La QCV y el tracoma pueden coexistir en un mismo paciente.
- 2.- Con la *dermatconjuntivitis de contacto* el diagnóstico diferencial es fácil, pues en la QCV nunca hay lesiones en la piel de los párpados y la hiperplasia conjuntival es distinta. En la anamnesis el paciente refiere emplear algún medicamento tópico o cosmético.
- 3.- Con la *conjuntivitis gigantopapilar* existe el antecedente de uso de lentillas, prótesis oculares o la presencia de suturas libres. Los enfermos no tienen más antecedentes de atopia que la población general, y presentan menor eosinofilia conjuntival <sup>218</sup>. Diversos autores piensan que esta enfermedad está producida por sensibilización al material adherido a la lente de contacto o sutura, la cual actúa además irritando por el trauma mecánico.

### **- Evolución y pronóstico**

Es una enfermedad de curso autolimitado, con una evolución de 2 a 10 años, dependiendo de la edad de inicio. Así, Hidalgo y Carreras <sup>219</sup> describen, en un estudio sobre 76 enfermos afectados de conjuntivitis vernal, que la duración media del cuadro cuando se inicia antes de los 4 años es de 9 años (+/- 6), y cuando se inicia después de los 4 años es de 6 años (+/- 1).

El pronóstico de la QCV en cuanto a la función visual es bueno en general. Para algunos autores como Dart <sup>204</sup>, se observa una baja agudeza visual en el 27% de los casos, pudiendo ser debida a la misma enfermedad o a su tratamiento con corticoides.

Las secuelas que pueden aparecer son: pannus corneal, nubéculas, pseudogerontoxon, opacidades corneales (2,6%), astigmatismos fuertes (0,75%) y queratocono un (4%) <sup>205</sup>.

### **- Tratamiento**

#### ***- Medidas básicas***

- Traslado a clima frío y lluvioso. A menudo impracticable.
- Higiene acentuada con soluciones al 1 ó 2% de carbonato sódico monohidratado o con otras soluciones alcalinas para disolver las secreciones.
- Compresas frías por la noche para aliviar el dolor y calientes por la mañana para ablandar las secreciones.
- Gafas oscuras: Para evitar el efecto irritante de la radiación ultravioleta, y la exposición al viento.
- No frotarse los ojos.
- Evitar lugares con polución.
- Medidas de control ambiental en los casos en que se consiga establecer el alergen desencadenante.

#### ***- Tratamiento farmacológico***

Se basa en los fármacos utilizados habitualmente en las conjuntivitis alérgicas (estabilizadores de la membrana mastocitaria, antihistamínicos por vía general o tópica, inhibidores de la síntesis de mediadores de la inflamación y esteroides).

El *ácido acetil salicílico* (AAS) a altas dosis inhibe la activación del factor nuclear  $NK-\kappa B$ , que interviene en la síntesis de linfocinas, lo que añadido a su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas favorece el control de los síntomas, siempre que el paciente tolere sus efectos secundarios <sup>220</sup>.

Los *esteroides* deben reservarse para los casos de mayor gravedad, utilizando un pauta intensa y de corta duración. Preferimos su utilización sistémica a dosis de 1 mg/Kg/día durante 4 días y reducir de forma progresiva hasta completar un tratamiento de 2 semanas.

La ciclosporina A en solución al 2% en aceite de oliva o de castor<sup>221,222,223</sup>, inhibe la síntesis de linfocinas en los linfocitos T<sup>224</sup>. Puede ser una buena opción para aquellos pacientes que precisen tratamiento esteroideo prolongado para su adecuado control. En la actualidad no se halla comercializada, debiéndose preparar en farmacia.

El ***tratamiento desensibilizante***: Allansmith<sup>232</sup>, recomienda su utilización cuando se asocia a enfermedades atópicas mayores (asma o rinitis atópica). En los casos afectos de conjuntivitis por fiebre del heno permite el control del 80% de los síntomas en el 80% del tiempo. También recomienda el uso de antihistamínicos durante la noche como apoyo de cualquier otro tratamiento. Hidalgo *et col*<sup>225</sup> desaconsejan su prescripción en la conjuntivitis vernal por alérgenos no polínicos (polvo, ácaros y hongos) al no haber encontrado una influencia significativa en su evolución con este tipo de terapia, salvo que se asocie otra enfermedad mediada por IgE (asma, fiebre del heno).

### **- Tratamiento quirúrgico**

La ablación quirúrgica del tejido papilar hipertrófico debe plantearse en caso de úlcera corneal que no responde al tratamiento. Existen diversos métodos (criocoagulación, radiación, ablación quirúrgica con recubrimiento de mucosa bucal). En caso de papilas de tamaño moderado preferimos la crioablación en varias sesiones (2 a 3 sesiones de 3 aplicaciones), a fin de evitar la retracción cicatricial. En casos de ser insuficiente o si se trata de papilas de gran tamaño consideramos más apropiada la ablación quirúrgica con recubrimiento con mucosa.

### ***- Pauta terapéutica***

1. Período intercrítico sin sintomatología.
  - Higiene.
2. Período intercrítico con sintomatología.

- Higiene.
- Compresas de agua fría.
- CGDS 4% 4 veces al día o *nedocromil sódico* 2% 2 veces al día.

### 3. En las crisis.

- Todo lo anterior.
- La asociación de *NAAGA* y *diclofenaco sódico* 4 veces al día, permite bloquear las vías de síntesis de prostaglandinas y leucotrienos de forma simultánea, a la vez que se inhibe la degranulación de los mastocitos. En nuestra experiencia, esta asociación se ha demostrado muy eficaz.
- *Dexametasona* 1%. 8 veces al día durante 2 a 4 días, para después reducir la dosis a 4 veces al día hasta controlar la sintomatología.
- AAS 50 mg/Kg/d repartidos en 6-8 h <sup>226</sup>.
- *Antihistamínicos* vía oral.
- Si el cuadro es muy intenso, resulta conveniente la utilización de corticoides (*metilprednisolona* 1 mg/Kg/d) durante 4 a 7 días reduciendo después la dosis de forma progresiva hasta suspenderla en 2 semanas.

En caso de *úlceras vernal* o *erosión corneal severa* recomendamos la utilización de una *lente terapéutica* convencional o de colágeno a fin de interrumpir el traumatismo continuado de la papilas sobre la úlcera y facilitar su epitelización. La utilización de esteroides sistémicos en lugar de esteroides tópicos hasta su epitelización, puede resultar útil en cuadros muy intensos. Es conveniente insistir al paciente en que no se frote los ojos. Para aliviar el prurito utilizaremos compresas frías y antihistamínicos por vía sistémica.

## **5.- Conjuntivitis Gigantopapilar**

La conjuntivitis papilar gigante (CPG) es una enfermedad inflamatoria crónica de la conjuntiva por reacción a cuerpo extraño, asociada al uso de lentes de contacto, prótesis oculares y suturas (sobre todo queratoplastia). Es una enfermedad yatrogénica caracterizada por picor, hiperemia, secreción mucosa, visión borrosa, lagrimeo, y reacción papilar gigante <sup>227</sup>.

### **- Epidemiología**

Un 90% de los casos se dan en usuarios de lentes de contacto. Resulta difícil establecer una distribución exacta, ya que depende de quién usa lentes de contacto, de cuanto tiempo las usa, y de que tipo de lentes usa. Por lo general, los usuarios de lentes de contacto tienen entre 20 y 30 años. Su incidencia es igual en ambos sexos.

Se estima que afecta del 1 al 5% de 8 millones de usuarios de lentes de contacto blandas frente al 1% de 5 millones de usuarios de lentes de contacto duras. Para otros autores como F.M. Polack <sup>47</sup> su prevalencia es mayor, afectando al 72% de los portadores de lentes de contacto blandas (inicio a partir de 1-2 años de uso), frente al 26% de los portadores de lentes duras (inicio a partir de 10-20 años de uso). Para otros autores <sup>228</sup> la prevalencia de papilas sobreelevadas de más de 0,3 mm de diámetro en usuarios de lentes de PMMA es del 10,5% frente al 0,6% de los no usuarios. El tamaño de las papilas progresa con la exacerbación del cuadro. El tiempo medio de aparición del cuadro en pacientes que usan lentes de contacto blandas es de 10 meses, frente a 8,5 años para los usuarios de lentes de contacto duras <sup>229</sup>.

### **- Etiopatogenia**

Este cuadro es debido probablemente a la asociación de la irritación mecánica producida por el cuerpo extraño conjuntival mantenido de forma continuada (lentes de contacto, suturas, ampollas filtrantes <sup>230</sup>, queratopatía en banda, etc.), al efecto tóxico de los productos de mantenimiento y a la estimulación inmunológica de continuada de los alérgenos que impregnan o se adhieren al cuerpo extraño. La acción traumática sobre el epitelio induce la degranulación de los mastocitos y favorece la penetración de antígenos, que a su vez desencadenan la reacción inflamatoria típica del proceso alérgico (Fig. 2 y Fig. 4). Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV mediada por basófilos <sup>191</sup> y por linfocitos. La producción de colágeno típica de la CPG puede ser estimulada por la hipersensibilidad conjuntival basofílica <sup>232</sup>.

Los polímeros que componen las lentes de contacto polimetilmetacrilato (PMMA), hidrogeles (copolímeros de vinilo, HEMA), celulosa acetilbutirato (CAB) copolímeros de silicona y fluorocarbonos tienen una capacidad antigénica reducida.

Sin embargo, algunas moléculas de bajo peso molecular como el *cloruro de benzalconio* pueden penetrar en ellos induciendo una acción irritativa o antigénica. Jerez Domínguez *et col*<sup>242</sup> refieren un caso de positividad al material de la lente en las pruebas epicutáneas, con reacción negativa a los líquidos de mantenimiento.

El material proteico acumulado sobre la lente tiene importancia antigénica, desarrollando la denominada *conjuntivitis proteínica*<sup>231</sup> (Fig. 5)

Parcen existir seis factores que favorecen o agravan el desarrollo de la CPG<sup>232</sup>:

- 1.- El uso continuado de lentillas durante meses o años.
- 2.- El tiempo diario de uso de lentes.
- 3.- El acúmulo de depósitos en la lente.
- 4.- La reactividad individual frente a un determinado tipo de lente.
- 5.- El tamaño de la lente y su permeabilidad, por la mayor cantidad de antígenos que se les puede adherir.
- 6.- Características genéticas personales.

### **- Clínica**

Cursa con picor, secreción mucoide, hiperemia conjuntival y papilas gigantes, que pueden presentar una superficie blanquecina. El cuadro aparece inicialmente al quitarse las lentillas, para después aparecer durante su uso e irse acortando el período asintomático de porte de lentillas<sup>50</sup>.

### **- Diagnóstico**

Por la clínica asociada a alguno de los cuerpos extraños anteriormente mencionados.

Suele cursar con proteína básica mayor de los eosinófilos e histamina en lágrima normales, a diferencia del incremento observado en la conjuntivitis vernal<sup>210</sup>. Se han detectado niveles de IgE, IgG e IgM en lágrima elevados<sup>233</sup>.

Fig. 4: Etiopatogenia de la CPG.

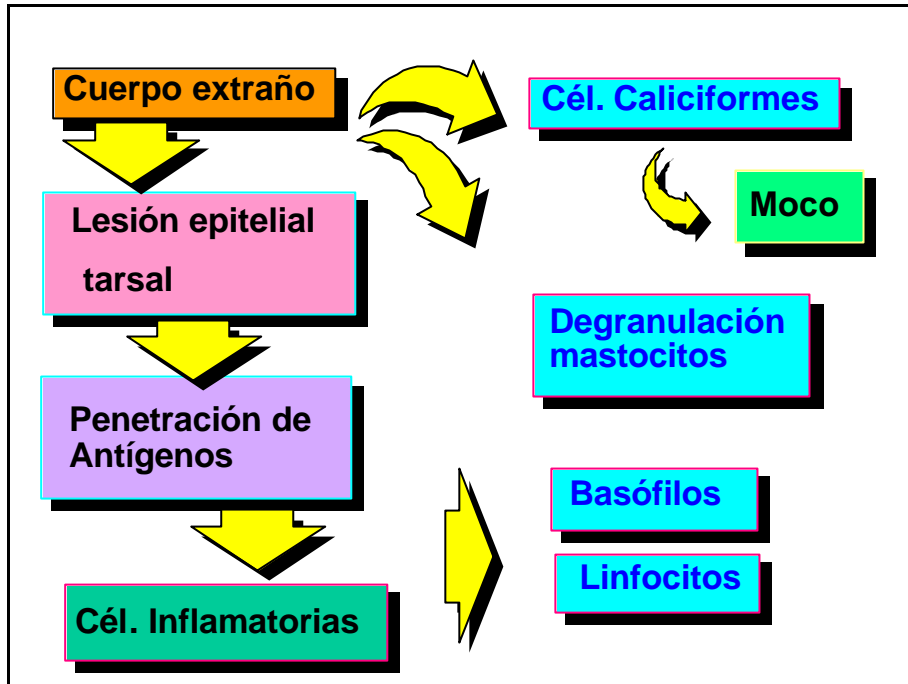


Fig. 5: Influencia de los depósitos de las lentes en el desarrollo del cuadro.

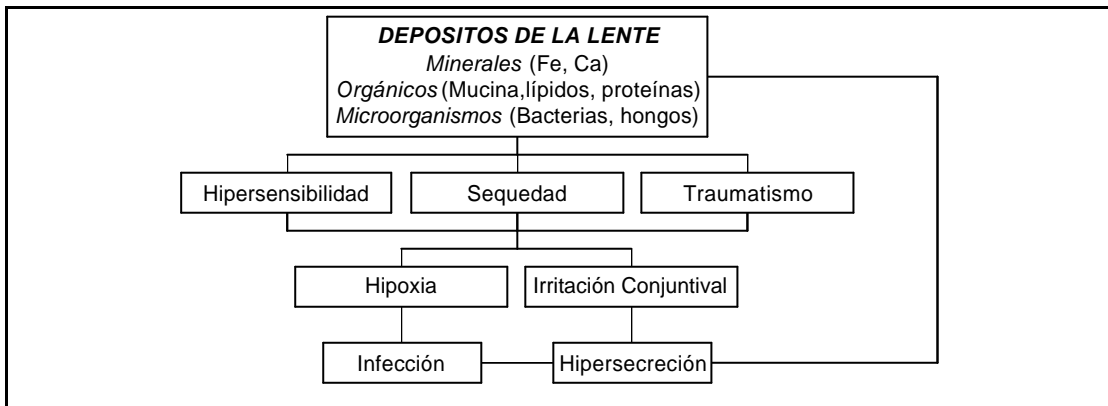
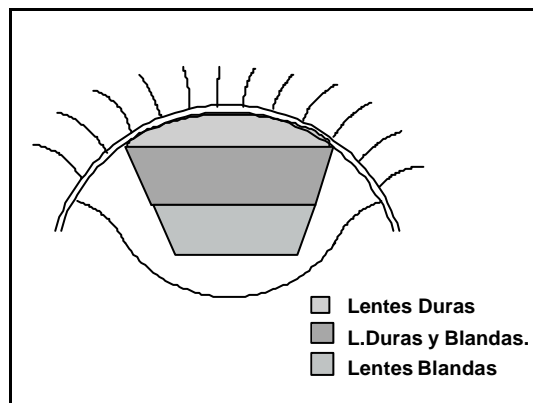


Fig. 6: Localización de las papilas tarsales en función del tipo de lente. (Basado en Allansmith<sup>229</sup>).





*Tabla 27: Tipos de lentes de contacto.*

<b><i>Lentes Rígidas:</i></b>	Convencionales: PMMA Permeables al gas: CAB Copolímeros de silicona. Fluorocarbonos.
<b><i>Lentes Blandas:</i></b>	HEMA Copolímeros de vinilo Silicona

**- Tratamiento**

Debe basarse en 3 datos:

- 1.- Análisis del cuerpo extraño inductor del cuadro (habitualmente, lentes de contacto).
- 2.- Conseguir el material y el proceso de higiene más adecuado.
- 3.- Tratar la inflamación.

***- Medidas preventivas***

- 1.- Control adecuado de las lentillas aconsejando su recambio ante cualquier deterioro de su estructura.
- 2.- Higiene cuidadosa de las lentillas utilizando peróxidos (permite limpiar y guardar las lentillas en líquidos sin conservantes) y enzimas proteolíticas, cuyo uso puede variar entre diario y semanal según los casos. La papaína y el surfactante parecen ofrecer mejores resultados que otros enzimas <sup>289, 232</sup>.
- 3.- Recambio periódico de las lentillas, cada 6 meses.
- 4.- Irrigación con suero salino balanceado sin conservantes 2 a 3 veces al día durante el uso de las lentillas <sup>232</sup>.

***- Tratamiento específico***

- 1.- Eliminar el cuerpo extraño responsable del cuadro (lentillas, suturas, etc.) cuando:

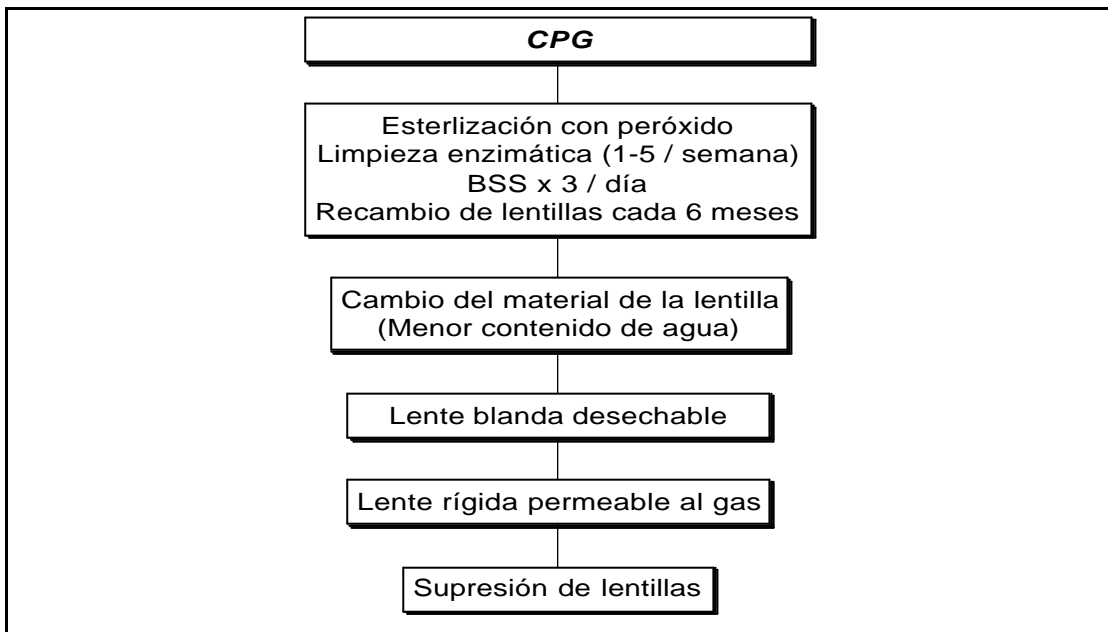
- Tiñen los vértices de las papilas.
- Aparece secreción mucosa intensa e hiperemia tarsal
- Se descentra la lente.

2.- Lavados con solución salina sin conservantes.

3.- Tratamiento con colirios antiinflamatorios durante 2 semanas.

En usuarios de lentillas se puede utilizar el protocolo referido en la Fig. 7.

Fig. 7: Protocolo terapéutico en usuarios de lentillas con CPG.



## **6.- Dermatoconjuntivitis alérgica de contacto**

La DCAC es una reacción de hipersensibilidad que afecta a conjuntiva y a párpados en forma de dermatitis alérgica de tipo eczematoso. Cursa sin antecedentes familiares y aparece tanto en pacientes atópicos como en los que no lo son. Puede estar causada por el uso de fármacos, cosméticos, ropas, joyas, productos animales o vegetales, plástico, detergentes y otras sustancias químicas <sup>50</sup>.

Los medicamentos que pueden producir este tipo de conjuntivitis es amplia: *atropina, pilocarpina, fisostigmina, cocaína, antibióticos*, etc. El agente causal puede no ser el principio activo del preparado sino el vehículo acompañante.

### **- Patogenia**

La localización de la lesión depende de la zona de contacto con el alérgeno, pudiendo observarse conjuntivitis, blefaritis y queratitis de contacto. La facilidad de reacción de la región palpebral se debe a la piel fina y delicada que la recubre, especialmente sensible a los traumatismos por agentes físicos, sol, viento, etc. La penetración de sustancias a través de ella está facilitada, favoreciendo la aparición de reacciones de tipo tóxico y alérgico. Al tratarse de una zona mucocutánea, favorece las infecciones y las reacciones eccematosas. El arrastre de medicamentos por las lágrimas también favorece este tipo de reacciones <sup>169</sup>.

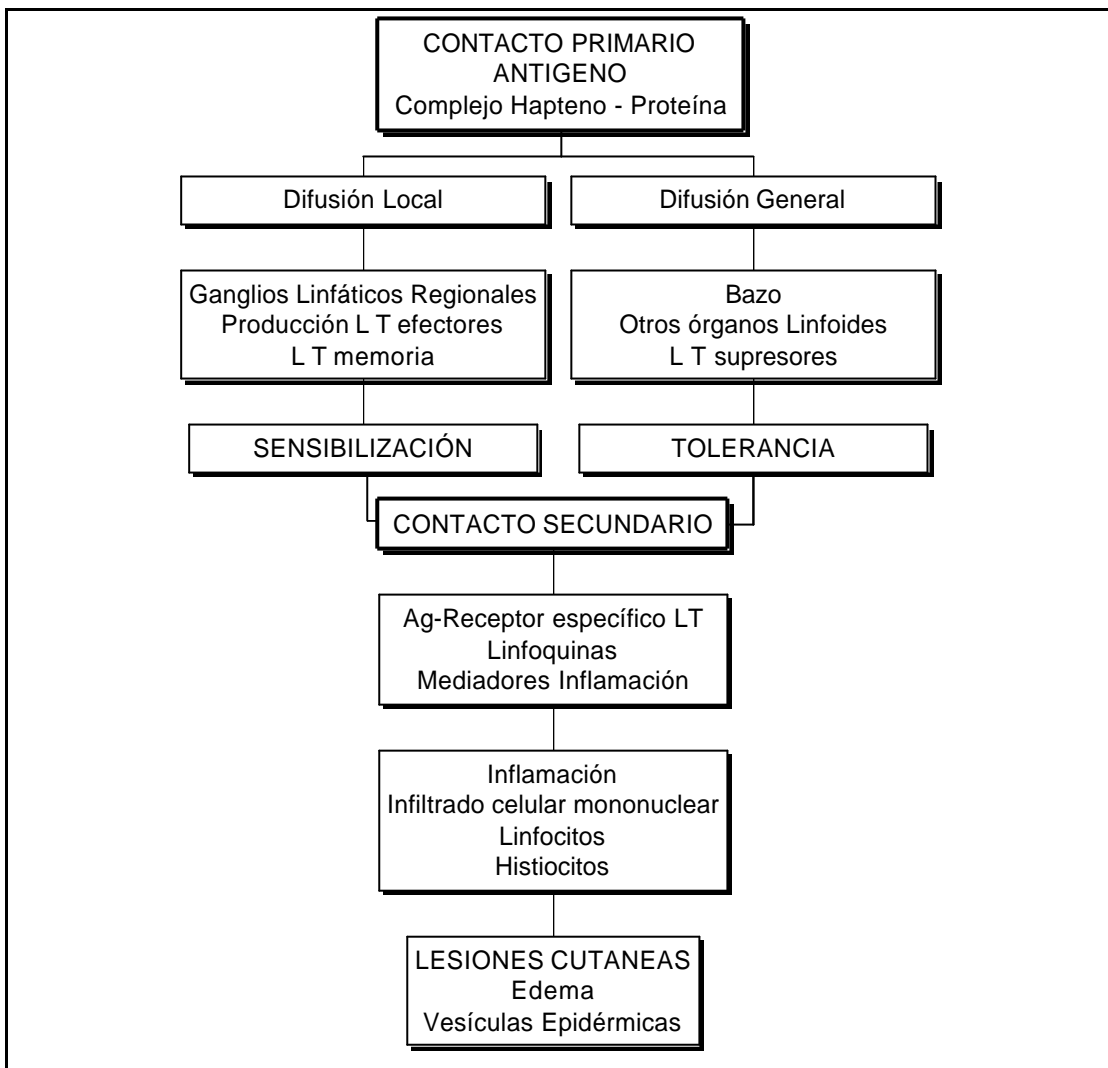
Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, mediada por linfocitos T. Requiere una sensibilización previa, en la que participan el antígeno, la célula de Langerhans <sup>234</sup>, como presentadora del antígeno, las interleuquinas <sup>235</sup>, el linfocito T <sup>236</sup> y las linfoquinas <sup>237</sup>.

Los antígenos tienen naturaleza hapténica (peso molecular inferior a 1000  $\delta$ ), uniéndose a las proteínas cutáneas por enlaces covalentes y no covalentes, para constituir el antígeno completo. La penetración cutánea se realiza a través de la epidermis (transcutánea) y a través de los anejos (glándulas sebáceas, ecrinas y folículos pilosos). Algunos factores como sol, traumatismos, sudoración, etc., favorecen la penetración de los antígenos.

El mecanismo de la reacción es el resultado de un desbalance entre la capacidad de sensibilizar del antígeno y su capacidad de inducción de tolerancia. Tras su penetración, el antígeno estimula la producción de clones celulares T efectoras y T de memoria en los ganglios linfáticos regionales <sup>238</sup>. Los antígenos que por su condición química permanecen en la piel, inducen sensibilización. Si las sustancias penetran y difunden alcanzando el bazo y otros órganos linfoides, producen la clonación de linfocitos T supresores que inducen tolerancia. Los antígenos introducidos por vía intravenosa inducen la misma reacción <sup>243, 244</sup>. Otros mecanismos reguladores son los factores supresores del macrófago, anticuerpos antirreceptor, antiidiotipo y otros aún no aclarados.

## Introducción

Fig. 8: Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad de tipo IV en la Dermatoconjuntivitis Alérgica de Contacto.



Ante una nueva exposición al antígeno, este se une a los receptores específicos del linfocito T sensibilizado, cuya activación induce la liberación de linfoquinas, mediadores responsables de las lesiones cutáneas, edema y vesículas epidérmicas. Como consecuencia de la liberación de las linfoquinas, se origina inflamación e infiltrados celulares mononucleares, que aparecen a las 6-8 horas y que alcanzan su máxima intensidad a las 12-15 horas. Se trata de una reacción fundamentalmente epidérmica, que la distingue de la reacción tuberculínica de predominio dérmico, si bien, en las fases iniciales de la dermatitis de contacto aparecen cambios precoces en las papilas dérmicas, posterior acúmulo de linfocitos e histiocitos y edema (E 1 mecanismo de la reacción es el resultado de un desbalance entre la capacidad de

sensibilizar del antígeno y su capacidad de inducción de tolerancia. Tras su penetración, el antígeno estimula la producción de clones celulares T efectores y T de memoria en los ganglios linfáticos regionales. Los antígenos que por su condición química permanecen en la piel, inducen sensibilización. Si las sustancias penetran y difunden alcanzando el bazo y otros órganos linfoides, producen la clonación de linfocitos T supresores que inducen tolerancia. Los antígenos introducidos por vía intravenosa inducen la misma reacción<sup>221, 222</sup>. Otros mecanismos reguladores son los factores supresores del macrófago, anticuerpos antirreceptor, antiidiotipo y otros aún no aclarados. Fig. 8)<sup>239</sup>.

### - Clínica

Se caracteriza por prurito ocular, conjuntivitis papilar, eczema palpebral y eosinofilia conjuntival después de una exposición prolongada.

La *dermatitis palpebral* se presenta bien de *forma aguda*, caracterizándose por eritema, edema inflamatorio, prurito intenso, vesiculación, exudación y desecación en forma de costra o descamación, o bien de *forma crónica*, caracterizada por descamación fina, edema discreto y liquenificación.

La *blefaritis* sólo se presenta de forma aislada cuando se debe la aplicación selectiva del contactante a nivel del reborde palpebral (lápiz de ojos, etc.), cursando con edema y descamación.

La *conjuntivitis* se observa cuando el contactante es aplicado sobre el ojo (generalmente un colirio o pomada), observándose prurito, quemosis, eritema, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, reacción papilar, secreción mucosa o mucopurulenta de predominio matutino, que puede pegar los párpados. La afectación conjuntival es inicialmente de predominio inferior y cantal, para hacerse difusa más tarde. El rebosamiento de las lágrimas arrastrando el contactante extiende el eczema por el párpado y la mejilla.

A nivel de la córnea se puede observar una *queratitis punteada epitelial*, que afecta preferentemente a los dos tercios inferiores (a diferencia de la queratoconjuntivitis seca, en donde el punteado se localiza preferentemente en la abertura palpebral).

### - Diagnóstico

En los cuadros agudos, de 24 a 48 horas después del contacto, el diagnóstico suele ser fácil. Los casos crónicos pueden ser difíciles de diferenciar de la conjuntivitis alérgica perenne.

El contacto puede ser<sup>242</sup>:

- **Directo:**

- Cosméticos (maquillajes oculares).
- Gafas (níquel, cobalto y metacrilato).
- Medicamentos:
  - Midriáticos y mióticos: *Atropina* (reacción irritativa y eczematosa), *epinefrina* (reacción folicular y pigmentación del fórnix), *fenilefrina* y *tropicamida* (es el menos sensibilizante). Los mióticos (*pilocarpina*, *eserina*, *neostigmina*) dan menos problemas alérgicos, ocasionando irritación ocular y reacción folicular.
  - Antibióticos: Aminoglucósidos (*neomicina*, *gentamicina*, *kanamicina*), *cloramfenicol*, *tetraciclinas*, *bacitracina*, *sulfamidas* y *nitrofurazona*.
  - Antivíricos: *Idoxuridina* (reacción folicular y reacciones alérgicas), *trifluorotimidina*, *vidarabina*, *aciclovir* (irritación).
  - Anestésicos locales: Especialmente los relacionados con el grupo *para* (*tetracaína*, *procaína*, *benzocaína*). También dan reacciones la *lidocaína*, *proparacína*, *nupercaína* y *dibucaína*. El *clorhidrato de benoxinato* da menos reacciones.
  - Otros: *Vitamina B*, *gammaglobulina*, *indometacina*, *N-acetilcisteína*, *lisozima*, *maleato de timolol*, etc.
- Vehículos: La medicación oftalmológica tópica (colirios y pomadas) contienen conservantes y otros componentes de gran relevancia en este tipo de alergia.

- Conservantes: Parabenos (*para-hidroxibenzoato de metilo* (nipagin) y *para-hidroxibenzoato de propilo* (nipasol), *sulfato de polimixina* y EDTA (*etilendiaminatetraacético*).
- Otros vehículos: *Propilenglicol*, *lanolina*, *alcoholes de lana*, *miristrato de isopropilo*, *diclorofeno*, *etilendiamina*, *vaselina*, *oxicolesterol*<sup>47</sup>, etc.
- Líquidos de limpieza y esterilización de lentes de contacto: En orden decreciente en cuanto a frecuencia encontramos *timerosal* (merthiolate), *cloruro de benzalconio* (es el más tóxico. Se trata de un detergente catiónico que emulsiona las membranas celulares, que puede producir una degeneración corneal tóxica<sup>240</sup>), *digluconato*, *acetato de clorhexidina* y *clorbutanol*.
- **Indirecto:**
  - Plantas: *Prímula obcónica* (su antígeno es la quinona) que origina crisis agudas de vesiculación y ampollas, y crisantemo.
  - Sustancias del grupo *para* como las *anilinas*, derivados de la *p-fenilendiamina*, *PABA*, etc. contenidas en tintes textiles y capilares, protectores solares y otros cosméticos.
  - La laca de uñas es un factor importante de producción de eczema palpebral. El alérgeno más importante es la resina *formaldehído / toluén sulfonamida*, que es activa mientras esté húmeda<sup>241</sup>.
  - Otros cosméticos como champús, perfumes y maquillajes también deben ser analizados.
  - Contactantes industriales: La exposición laboral a polvos vapores y gases puede inducir cuadros irritativos y alérgicos de blefaroconjuntivitis agudas o subagudas, con aparición de eczema en zonas salientes como frente, pómulos. En este grupo destacan los isocianatos, los acelerantes de la goma, harina de trigo y soja, componentes de colas, cromo (contenido en el cemento), lacas, detergentes, pesticidas, etc.
  - Sustancias implicadas en reacciones de fotodermatitis: Protectores solares conteniendo *paba*, sulfamidas, antiinflamatorios como el

## **Introducción**

*ketoprofeno* y el *piroxicam*, tetraciclinas, barbitúricos, *prometazina* y Jabones conteniendo hexaclorofeno y salicilanilidas.

### **- Pruebas epicutáneas**

Deben testarse las sustancias sospechadas en la historia clínica y los grupos generales de alérgenos más frecuentemente implicados (Tabla 28).

*Tabla 28: Concentraciones de los alérgenos más importantes en la dermatconjuntivitis alérgica de contacto (grupo ojos).*

<b>Fármaco</b>	<b>%</b>	<b>Fármaco</b>	<b>%</b>
Neomicina	20	Lanolina	Tal cual
Bacitracina	20	Etilendiamina	1
Sulfanilamida	5	Alcoholes de lana	30
Nitrofurazona	1	Miristrato de isopropilo	2
Mezcla caína	1	Formaldehído	2
Atropina	7	Laca de uñas	Ab, tal cual
Fenilefedrina	1	Metacrilato de metilo	2
Cl. pilocarpina	0.1	Ticrisil etil fosfato	5
Timerosal	0.1	Parafenilendiamina	1
A. fenilmercurio	0.05	Aldehído cinámico	2
Cl. benzalconio	0.01 A	Colofonia	5
A. clorhexidina	0.5 A	Bálsamo del Perú	1
Clorobutanol	1 A	S. níquel	2.5
Parabenos mixto	15	S. cobalto	1
Propilenglicol	2 A	Dicromato potásico	0.5
Cera emulsionante	20	Tetrametiltuirán S.	1
Imidazolinidil urea	2	Diisopropanolamina	1 A
Quaternium 15	2	Hidroquinona butil-terciaria	1 MEC
Trietanolamina	5	Persulfato amónico	2 A

Todas cerradas y en vaselina blanca, excepto: A (agua), Ab (abierta), MEC (metil etil cetona) <sup>242</sup>.

De cualquier forma, por lo general resulta muy difícil encontrar el componente específico del cosmético que desencadena el cuadro por el secreto de patentes. También debemos recordar que la negatividad de la prueba no descarta una posible sensibilización.



***- Test de provocación conjuntival***

Se deben testar los alérgenos más frecuentes en el medio del paciente, aquellos que son positivos en las pruebas cutáneas o bien aquellos para los que existe una sospecha fundada en la historia clínica (Tabla 28).

**- Diagnóstico diferencial**

Se debe realizar con la dermatitis atópica, la dermatitis seborreica, erupciones faciales de etiología actínica, erisipela y eczemas microbianos.

**- Tratamiento.**

Suprimir el agente etiológico es el tratamiento más eficaz.

El tratamiento sintomático se basa en el uso compresas húmedas. Los *antihistamínicos* por vía oral tienen efecto anestésico local que puede aliviar la sintomatología, principalmente el escozor. Los esteroides ayudan al control de los síntomas, pero no es recomendable su uso prolongado.

El tratamiento hiposensibilizante se ha demostrado eficaz en algunas ocasiones. Epstein<sup>243, 244</sup>, induce tolerancia a los alérgicos al zumaque venenoso utilizando el agente químico de la planta por vía oral.

**7.- Queratoconjuntivitis Flictenular.**

Es una lesión conjuntival ampollar que afecta principalmente a niños y jóvenes adultos y que constituye una forma de respuesta alérgica del epitelio conjuntival limbar que puede afectar a la córnea (aproximadamente en un tercio de los casos). Se produce por un mecanismo inmunológico tipo IV originado por antígenos microbianos a los que el paciente se ha sensibilizado previamente, entre los que destacan los del *bacilo tuberculoso* (en zonas de tuberculosis endémica, suele asociarse a una reacción de Mantoux positiva). En la actualidad, las bacterias más frecuentemente implicadas son *Staphylococcus sp.*, pero también se han descrito frente a *Chlamydia trachomatis* (en el linfogranuloma venéreo), *Candida sp.*, *Coccidioides immitis*, y en infecciones por nemátodos<sup>245</sup>.

Su prevalencia es más elevada en mujeres y en niños, asociándose a malas condiciones higiénicas, malnutrición, déficit vitamínico e infecciones conjuntivales.

### **- Clínica**

En las formas conjuntivales predomina el enrojecimiento y el escozor. En las corneales existe fotofobia, lagrimeo y blefarospasmo.

La flictenula aparece como una lesión elevada, hiperémica de 1 a 3 mm de diámetro que afecta a la conjuntiva bulbar y que evoluciona a la ulceración y cicatrización en un período de 2 semanas. Cuando afectan a la córnea forman un infiltrado grisáceo de base limbar con un penacho vascular que produce una úlcera corneal por ruptura del epitelio, que tiende a curar de forma espontánea en un período de 2 a 3 semanas, dejando en ocasiones una opacidad corneal. Puede evolucionar a una *degeneración nodular de Von Salzmann* (degeneración corneal no inflamatoria caracterizada por múltiples nódulos corneales superficiales blancoazulados que afectan a la media periferia). Dichos nódulos pueden estar relacionados con procesos inflamatorios previos, especialmente enfermedad flictenular, queratoconjuntivitis vernal, tracoma, lúes, queratitis intersticial, distrofia de la membrana basal epitelial, uso de lentes de contacto, queratocono y cirugía corneal. Aunque suele ser asintomática, puede desarrollar erosiones epiteliales recurrentes) o a la perforación ocular <sup>246</sup>.

### **- Tratamiento**

La administración oral de *tetraciclinas* o *eritromicina* durante dos o tres semanas produce una desaparición duradera de las flictenulas <sup>246</sup>.

El tratamiento tópico con corticoides y antibióticos logra una remisión rápida, pero en ocasiones pasajera. Se debe descartar la presencia de focos tuberculosos, y emplear tuberculostáticos si fuese preciso.

Las opacidades corneales que afecten a la visión son tributarias de queratoplastia.

### **8.- Conjuntivitis Alérgica Microbial.**

La bacteria que con mayor frecuencia causa alergia conjuntival es el estafilococo (*aureus* o *albus*). Está causada por la existencia de una infección crónica y la

liberación de exotoxinas de forma continuada, que inducen el desarrollo de hipersensibilidad con la aparición de conjuntivitis crónica. Una vez desarrollada, la conjuntivitis puede recurrir aún en ausencia de cultivos positivos. Clínicamente se caracteriza por enrojecimiento conjuntival, foliculosis, sequedad ocular sin secreción y blefaritis marginal. La presencia de cambios papilares y queratitis superficial en una blefaroconjuntivitis crónica recurrente es casi patognomónica <sup>47</sup>.

La reacción intradérmica al toxoide diluido es un índice del grado de alergia de las toxinas estafilocócicas.

En su tratamiento los antihistamínicos no tienen efecto y los vasoconstrictores y corticoides muy escaso. El único tratamiento efectivo es la desensibilización con toxina o toxoide estafilocócico. Theodore prefiere el empleo de la vacuna autógena en lugar de las inoculaciones con toxoides <sup>47</sup>. Bloomfield <sup>8</sup> opina que debe considerarse la desensibilización con toxoide cuando el germen desencadenante del cuadro no puede ser eliminado.

Entre las vacunas comercializadas en España encontramos:

- Vacuna bacteriana liofilizada Abelló <sup>®</sup>:
  - *Staphylococcus pneumoniae* 200M
  - *Haemophilus influenzae* 150M
  - *Klebsiella pneumoniae* 50M
  - *Neisseria catarrhalis* 100M
  - *Staphylococcus pyogenes* 150M
  - *Streptococcus haemolyticus* 50M
  - *Streptococcus viridans* 50M
- Lisado bacteriano Leti <sup>®</sup>:
  - *Diplococcus pneumoniae* 6%
  - *Staphylococcus aureus* 15%
  - *Streptococcus sp.* 35%
  - *Haemophilus influenzae* 10%
  - *Klebsiella pneumoniae* 6%
  - *Neisseria catarrhalis* 10%

## ***Introducción***

---

- *Escherichia coli* 8%
- *Proteus vulgaris* 10%
- Vacuna bacteriana liofilizada I.P.I.® :
  - *Streptococcus pneumoniae* 25%
  - *Klebsiella pneumoniae* 25%
  - *Branhamella catarrhalis* 25%
  - *Staphylococcus aureus* 25%

### **5.3.- Conjuntivitis asociadas a desórdenes mucocutáneos**

Tabla 29: Síndromes mucocutáneos asociados a alteraciones conjuntivales.

Enfermedades Vesículo-Bullosas	<i>Pénfigo</i> <i>Penfigoide Cicatricial</i> <i>Eritema Multiforme</i> <i>Necrolisis Tóxica Epidérmica</i> <i>Epidermolisis bullosa</i> <i>Hydroa vacciniforme</i> <i>Acrodermatitis enteropática</i>
Desórdenes Pigmentarios	<i>Incontinentia Pigmenti</i> <i>Xeroderma pigmentosum</i> <i>Acanthosis nigricans</i> <i>Síndrome de Chédiak-Higashi (albinismo oculocutáneo. Sin afección conjuntival)</i> <i>Nevus de Ota</i>
Desórdenes Hiperqueratóticos	<i>Ictiosis</i> <i>Enfermedad de Kyrle's</i> <i>Psoriasis</i> <i>Keratitis follicularis spinulosa decalvans</i>
Trastornos de la Elasticidad Cutánea	<i>Síndrome de Ehlers-Danlos</i> <i>Pseudoxantoma elástico</i>
Síndromes Paraneoplásicos	<i>Síndrome de l nevus de células basales</i> <i>Xantogranuloma Juvenil</i> <i>Sarcoma de Kaposi</i> <i>Hemangioma</i>
Otros desórdenes	<i>Acné rosácea</i> <i>Displasia Ectodérmica Anhidrótica</i> <i>Síndrome de Werner</i> <i>Síndrome de Rothmund-Thomson</i> <i>Papulosis Atrófica Maligna</i> <i>Hipoplasia Dérmica Focal</i>

## Introducción

Tabla 30: Características generales de las principales enfermedades vesiculobullosa.

<b>Cuadro</b>	<b>General</b>	<b>Etiología</b>	<b>Ocular</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Pronóstico</b>
<b>Pénfigo</b>	Erupción vesiculobullosa intraepidérmica Edad media, V=M	?	Conjuntivitis purulenta Simbléfaron, triquiasis, entropión Opacidad cristaliniiana (5%)		Menor progresión a la ceguera que el Pénfigo ocular 40% †
<b>Penfigoide Cicatricial o Pénfigo Ocular</b>	Erupción vesiculobullosa subepidérmica 65 años. Mx2 ANA +, HLA B12, A3 90% Bilateral	?	Afección ocular en el 75%. 10 años después de las lesiones mucocutáneas Conjuntivitis purulenta recurrente. Simbléfaron, triquiasis, entropión Leucoma cicatricial	Triamcinolona y lágrima artificial Cirugía palpebral Lentes de contacto	Ceguera
<b>Eritema Multiforme (Sd. de Stevens-Johnson ? ?)</b>	- Sd. Gripal seguido de lesiones cutáneas en diana 1 a 4 s. después, que afecta a dorso y palma de manos y pies - Cualquier edad, V=M	?, Relacionada con: TBC, histoplasmosis, gonorrea y herpes. sulfonamidas, tetraciclinas, penicilina, bromuros, yoduros, salicilatos, barbitúricos, fenilbutazona, cortisona, y vacunas contra polio, varicela, influenza, difteria, y tétanos	Conjuntivitis mucopurulenta o pseudomembranosa Simbléfaron Queratoconjuntivitis sicca Uveítis anterior	Esteroides Tarsorrafia precoz (Arstikaitis) Cirugía palpebral	5 a 15% (sin tratamiento esteroideo)
<b>Necrolisis Tóxica Epidérmica, Sd. de Lyell, Sd. de Ritter o Sd. de la Piel Escaldada.</b>	- Forma infantil (< 10 años) Relacionada con estafilococo. - Forma adulta relacionada con consumo de fármacos. M x1.5 Sd. Gripal con piel dolorosa en cara, tronco y extremidades, que se desprende en 6 a 24 h.	Infección por estafilococo (Forma infantil o Sd. de Ritter) penicilina, fenitoína, sulfonamidas, fenolfaleína y fenilbutazona, alopurinol	Conjuntivitis purulenta Erosión corneal Madarosis		Forma infantil 10% † Forma adulta 40% †

## *Introducción*

<i>Cuadro</i>	<i>General</i>	<i>Etiología</i>	<i>Ocular</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Pronóstico</i>
<i>Epidermolisis bullosa</i>	Trastornos vesiculobulosos hereditarios (HAD y HAR) Se inicia poco después del nacimiento y es recurrente. V=M	Acúmulo local de enzimas proteolíticos, probablemente colagenasas <sup>247</sup>	Simbléfaron, erosión corneal con vascularización 2 <sup>ia</sup> . Edema focal y necrosis retiniana		
<i>Hydroa vacciniforme</i>	Enfermedad vesicular que se inicia hacia los 4 a. y se autolimita después de la pubertad. > V Cursa con vesículas umbilicadas en las áreas expuestas al sol que curan con cicatriz	? Proceso similar a la porfiria pero con metabolismo porfirínico normal. Necrosis dérmica y epidérmica.	Conjuntivitis con quemosis y vascularización perilímbica. Puede cursar con necrosis y perforación. Simbléfaron, entropión cicatricial, queratitis vesicular.		
<i>Acrodermatitis enteropática</i>	Raro proceso familiar de HAR que se inicia en los 1 <sup>os</sup> meses de vida y afecta a niños y jóvenes. V=M.	Déficit en el metabolismo del zinc	Conjuntivitis, blefaritis, estenosis del punto lagrimal, opacificación corneal. Opacificaciones radiales en la superficie corneal periférica.	Diyodohidroxiquina y después con yodoclorhidroxiquina intermitentemente durante 6 años. Terapia oral con zinc.	Letal sin tratamiento

### **5.3.1.- Queratoconjuntivitis asociada a la Rosácea**

La rosácea es una inflamación acneiforme crónica, que cursa con lesiones papulosas y pustulosas de los folículos pilosebáceos de la cara (nariz frente y mejillas), eritema, telangiectasias y se acompaña de un aumento de la reactividad de los capilares al calor, lo que da lugar a sofocos y telangiectasias <sup>248</sup>. En ocasiones se acompaña de una marcada hipertrofia de glándulas sebáceas a nivel de la nariz, cuadro conocido como rinfoma.

Afecta predominantemente a mujeres de entre 30 y 50 años, siendo menos frecuente en individuos de piel pigmentada.

#### **- Clínica**

Cursa con picor, quemazón, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, fotofobia, hiperemia conjuntival, secreción mucosa o mucopurulenta y reacción folicular, probablemente debida a una reacción tóxica producida por antígenos estafilocócicos o material sebáceo anormal <sup>17</sup>. En ocasiones se observa una queratopatía superficial en las zonas cercanas al limbo superior e inferior, zonas en las que puede hallarse pannus.

Puede acompañarse de blefaritis, chalación recurrente, úlceras corneales marginales de tipo catarral y conjuntivitis flictenular.

Su complicación más severa es la *queratitis rosácea* (5% de los casos) <sup>249</sup>, que se inicia como una vascularización asintomática de la córnea seguida de infiltrados subepiteliales de los 2/3 inferiores de la córnea.

#### **- Diagnóstico**

Se basa en la clínica. En casos de secreción mucopurulenta o úlcera corneal, debe realizarse un cultivo.

#### **- Tratamiento**

Precisa tratamiento sistémico con *tetraciclina* (250 mg 3 veces al día durante 1 semana, después 2 veces al día con una disminución gradual hasta una toma al día



<sup>248</sup>), u otros derivados (*doxiciclina* o *minociclina* 100 mg/12 h durante 2 semanas y 100 mg/día durante 4 semanas más <sup>50</sup>).

El tratamiento local se basa en una adecuada higiene palpebral, y en tratamiento con antibióticos tópicos según el antibiograma, si aparece secreción mucopurulenta. La aparición de úlceras catarrales o flictenas debe tratarse con colirios antibióticos y esteroideos.

Es conveniente abandonar la ingesta de alcohol y bebidas calientes, y advertir al paciente que el estrés emocional puede ser un factor desencadenante.

La enfermedad suele tener un curso prolongado con recurrencias frecuentes, pero tiende a autolimitarse en el transcurso de varios años <sup>248</sup>.

### **5.3.2.- Penfigoide ocular cicatricial**

El *pénfigo cicatricial*, *pénfigo ocular* o *penfigoide mucomembranoso benigno*, es una enfermedad eruptiva bullosa crónica que afecta a la piel y a las mucosas que tiende a formar cicatrices. Se inicia hacia los 65 años y afecta con mayor frecuencia a las mujeres (1,6: 1) <sup>250, 251, 268</sup>. La afección ocular es rara (de 1/20.000 a 1/46.000 enfermos oftálmicos) <sup>252</sup>, y se caracteriza por una retracción cicatricial progresiva de la conjuntiva, entropión, triquiasis, xerosis y pérdida de la visión por opacificación corneal <sup>252</sup>.

Las lesiones cutáneas ocurren en el 50% de los casos y las oculares en el 75% <sup>253</sup>, pudiéndose iniciar entre 10 años antes y 20 años después de la aparición de los otros síntomas <sup>50</sup>.

#### **- Penfigoide Ocular Cicatricial inducido por drogas**

Entre los medicamentos que pueden inducir cicatrización conjuntival destacan: Por vía sistémica (*practolol*), o tópica (*epinefrina* <sup>254</sup>, *yoduro de ecotifato* <sup>255</sup>, *idoxuridine*, *pilocarpina* <sup>256</sup>, *demecario* <sup>256</sup>, *timolol* <sup>257</sup> y *dipivefrina*).

Pueden producir desde un cuadro tóxico autolimitado a una forma inmunológica progresiva indistinguible del penfigoide cicatricial, pudiendo presentar

inmunoglobulinas fijadas a la membrana basal conjuntival y lesiones histológicas idénticas.

Una vez establecida la causalidad del cuadro, se debe suspender la medicación y seguir controlando al paciente a la espera de una posible retracción progresiva de la conjuntiva <sup>258</sup>. Si el tratamiento debe ser mantenido si es esencial para el paciente, como en el caso del glaucoma. Si se observa progresión de la retracción conjuntival, el paciente padece, probablemente, un penfigoide cicatricial y debe ser sometido a tratamiento inmunoterápico <sup>263</sup>.

El diagnóstico diferencial entre la retracción conjuntival inducida por fármacos y el penfigoide cicatricial se basa en la progresión de la retracción una vez se ha suspendido el fármaco.

### **- Clínica**

#### **- *Afección cutánea***

- 1.- Erupción vesiculobullosa no cicatricial en área inguinal, extremidades o generalizada.
- 2.- Placas eritematosas localizadas con bullas y vesículas en cuero cabelludo y cara cerca de las mucosas afectas, que dejan leves cicatrices atróficas.

#### **- *Afección mucosa***

Pueden afectar a conjuntiva, fosas nasales, boca (gingivitis descamativa y erupción vesiculobullosa), laringe, faringe, esófago, ano y vagina. Tras la cicatrización puede dejar como secuelas estenosis esofágicas, uretrales, vaginales y anales <sup>169</sup>. La erupción vesiculobullosa aparece de forma aguda y se rompen al tercer día de su aparición, dejando áreas desepitelizadas que pueden confluir. La ruptura de las ampollas submucosas deja erosiones de la mucosa que suelen curar con cicatrices. La gingivitis cura lentamente, pudiendo permanecer invariable durante años.

#### **- *Afección ocular***

Cursa como una conjuntivitis catarral recurrente que puede ser unilateral en su inicio para hacerse bilateral más tarde. Con el tiempo aparecen vesículas y bullas subepiteliales que se ulceran y cicatrizan con aparición de fibrosis subepitelial, que

va acortando el fondo de saco conjuntival, observándose inicialmente pliegues conjuntivales verticales cuando extendemos el párpado inferior mientras el paciente mira hacia arriba. La retracción conjuntival se va extendiendo de forma progresiva hasta formar un anquilobléfaron <sup>169</sup>. Aparecen entropión y triquiasis con ulceración corneal secundaria, vascularización y cicatrización corneal <sup>259</sup>. Los síntomas iniciales con inflamación aguda suelen remitir entre 1 y 4 semanas <sup>50</sup>.

La oclusión fibrosa de los conductos de las glándulas lagrimales y la destrucción de las células caliciformes provoca la aparición de un cuadro de ojo seco con queratinización del epitelio corneal y conjuntival, lo que agrava la situación corneal, conduciendo a la ceguera del ojo afecto en, aproximadamente, el 26% de los casos ; siendo la situación bilateral en el 80% de los casos <sup>260</sup>.

Se han descritos cuadros de penfigoide cicatricial asociados al tratamiento prolongado con el  $\beta$ -bloqueante practolol <sup>261</sup>.

### **- Diagnóstico**

Se basa en la sospecha clínica ante una conjuntivitis crónica con retracción cicatricial, y afectación de canto interno y carúncula, de la presencia de lesiones cutáneas y mucosas y de la demostración en la biopsia conjuntival de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal epitelial <sup>262, 263</sup>. Si se encuentran lesiones bucales activas es preferible realizar la biopsia de estas <sup>50</sup>.

A nivel histológico se encuentra cicatrización y vascularización submucosa con una respuesta inflamatoria crónica a nivel epitelial, con destrucción del epitelio, pérdida de células caliciformes y aparición de simbléfaron.

También se encuentran depósitos de inmunoglobulinas de morfología a nivel de la membrana basal. Se han descubierto anticuerpos circulantes de tipo IgG frente a epitelio conjuntival y membrana basal de piel y mucosa oral en aproximadamente el 70% de los casos, pero no frente a la membrana basal conjuntival <sup>264</sup>. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan niveles de IgA en suero elevados <sup>169</sup>. Suelen observarse ANA positivos <sup>265</sup> y una mayor frecuencia de HLA B13 y A2 <sup>266</sup>.

En el frotis conjuntival encontramos neutrófilos, células escamosas queratinizadas y eosinófilos.

**- Diagnóstico diferencial**

Con otras causas de cicatrización conjuntival:

- 1.- Causticaciones (sobre todo con álcalis).
- 2.- Sd. de Sjögren (no es tan extenso ni lentamente progresivo).
- 3.- Sarcoidosis (no es tan extenso ni lentamente progresivo).
- 4.- Queratoconjuntivitis atópica (no es tan extenso ni lentamente progresivo).
- 5.- Cerclaje escleral (unilateral).
- 6.- Basalioma conjuntival (unilateral).
- 7.- Esclerodermia.
- 8.- Tracoma (predominio e inicio en conjuntiva superior).
- 9.- Conjuntivitis membranosa (difteria, adenovirus 8 y 19, herpes simple, estreptococo  $\beta$ -hemolítico (son de naturaleza aguda y autolimitada).
- 10.- Penfigoide ocular cicatricial inducido por drogas: Por vía sistémica (practolol), o tópica (epinefrina, yoduro de ecotifato, idoxuridine, pilocarpina, timolol y dipivefrina).

Con otras enfermedades vesiculobullosas (Tabla 31 y Tabla 32):

- 1.- Pénfigo vulgar y penfigoide bulloso (no suelen producir cicatrización conjuntival <sup>267</sup>).
- 2.- Eritema multiforme (no es crónicamente progresivo).

*Tabla 31: Características histológicas e inmunológicas del Pénfigo y del Penfigoide.*

	<i>Localización de las Bullas</i>	<i>Acantólisis</i>	<i>Fijación de Anticuerpos a:</i>	<i>Anticuerpos circulantes:</i>
<i>Pénfigo</i>	Intraepidérmicas	Sí	Epidermis	Epidermis
<i>Penfigoide Bulloso</i>	Subepidérmica	No	Membrana basal subepidérmica	Membrana basal subepidérmica
<i>Penfigoide Cicatricial</i>	Submucosa	No	Membrana basal conjuntival	Epitelio conjuntival

## Introducción

Tabla 32: Diagnóstico diferencial de las enfermedades bullosas.

	<i>Penfigoide Cicatricial</i>	<i>Pénfigo Vulgar</i>	<i>Penfigoide Bulloso</i>	<i>Eritema Multiforme</i>	<i>Dermatitis Herpetiforme</i>
Evolución	Crónico	Crónico	Crónico	Agudo, autolimitado	Crónico
Edad de Inicio	> 60	40-60	> 60	0-30, (puede a cualquier edad)	20-50
Sexo	Mujeres	=	=	Varones	Varones
Afección cutánea	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Afección mucosa	Sí	Sí	Ocasional	Sí	Raro
Afección ocular	Sí	Sí	Ocasional	Sí	Raro
Histología	Subepitelial bulla	Acantólisis, bullas intraepiteliales	Subepitelial bulla	Subepitelial bulla	Vesículas y bullas
Inmunofluorescencia	Membrana basal	Intercelular	Membrana basal	Sangre y vasos	Membrana basal

### - Tratamiento

El tratamiento del penfigoide ocular cicatricial se basa en:

- 1.- Empleo de lágrimas artificiales para combatir las complicaciones del ojo seco.
- 2.- Una adecuada higiene palpebral asociada al uso racional de antibióticos por vía tópica para tratar la blefaroconjuntivitis secundaria presente en el 81% de los pacientes <sup>268</sup>.
- 3.- En la corrección quirúrgica del entropión , la triquiasis (por crioterapia o electrocauterio) y del simbléfaron.
- 4.- En las fases de gran retracción resulta útil la utilización de pomadas lubricantes y de la cámara húmeda a la espera de una posible cirugía correctora o paliativa mediante injertos mucomembranosos.
- 5.- Utilización de lentes de contacto terapéuticas en las erosiones recurrentes recidivantes, la triquiasis y en el ojo seco (con instilación frecuente de lágrimas artificiales) <sup>263</sup>.

- 6.- En la fase aguda de la enfermedad resultan útiles los *corticoides* (locales y generales), para controlar las manifestaciones y evitar la rápida retracción conjuntival. Para Tauber *et col*<sup>269</sup>, la *dapsona* (100 mg/d)<sup>270</sup> es el fármaco de elección en los casos de inflamación leve o moderada; mientras que en los casos de inflamación severa lo sería la *ciclofosfamida*. Es importante recordar que la *dapsona* debe ser evitada en aquellos pacientes con historia de hipersensibilidad a las sulfamidas y en pacientes glucosa-6-fosfato deshidrogenasa deficientes; y que no todos los pacientes responden a la terapia inmunosupresora. Elder *et col*<sup>271</sup> proponen como alternativa a la *dapsona* a la *sulfapiridina*, una sulfonamida con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora que se ha demostrado eficaz en un 50% de los casos que presentaban inflamación ocular marcada o moderada, presentándose pocos efectos secundarios.
- 7.- La queratoprótesis puede resultar útil en los estadios finales de la enfermedad con queratinización del epitelio corneal<sup>272</sup>.

En caso de que el paciente presente actividad inflamatoria o signos de progresión de la retracción conjuntival en el momento en que programemos la cirugía, es conveniente posponerla hasta que el paciente esté controlado con terapia inmunosupresora, incluyendo corticosteroides, para prevenir un agravamiento del cuadro desencadenado por la misma<sup>263</sup>.

### **5.3.3.- Pénfigo vulgar**

Se trata de una enfermedad ampollar autoinmune, crónica grave, potencialmente mortal en ausencia de tratamiento inmunosupresor<sup>248</sup> (mortalidad con tratamiento del 40%)<sup>259, 40</sup>. Se inicia con erosiones en la mucosa oral y se continúa con una erupción cutánea bullosa a nivel de tronco y extremidades con una latencia de entre 4 y 12 meses<sup>248</sup>.

Afecta a pacientes entre 40 y 60 años, sin diferencia de sexos. Es más frecuente en pacientes judíos o mediterráneos<sup>248</sup>.

**- Clínica**

***- Afección cutánea***

Presencia de ampollas flácidas, de rotura fácil, con salida de líquido, que aparecen sobre piel normal. Pueden aparecer de forma localizada o generalizada siguiendo un patrón aleatorio. Las lesiones no son pruriginosas y cuando afectan a la boca son dolorosas, pudiendo impedir la ingesta de alimentos <sup>248</sup>.

***- Afección ocular***

Puede afectar a los párpados, conjuntiva, córnea, cristalino e iris. A nivel de la conjuntiva puede producir lesiones bullosas de la conjuntiva por Acantólisis de la capa de células espinosas. Se trata de bullas dolorosas que al romperse dejan un lecho formado por células epiteliales. Puede aparecer simbléfaron, pero no tiende a la retracción y a la ceguera, como sucede en el penfigoide cicatricial <sup>50</sup>.

Cursa con mayor frecuencia en forma de conjuntivitis catarral o purulenta <sup>273</sup>.

**- Diagnóstico**

Se hace por biopsia conjuntival <sup>274</sup>, en la que se observa acantolisis (separación de los queratinocitos), pérdida de puentes intercelulares en la zona inferior de la epidermis y ampollas formadas sobre la capa de células basales. El *signo de Nikolsky* (desplazamiento de la epidermis por la presión lateral con el dedo) es positivo, al igual que sucede en la necrolisis tóxica epidérmica y en la epidermolisis bullosa <sup>275</sup>.

La inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgG en la substancia intercelular de la zona afecta <sup>248</sup>. Se asocia con anticuerpos circulantes contra una glicoproteína presente en los desmosomas del epitelio estratificado <sup>263</sup>.

**- Diagnóstico diferencial**

Se basa en las características histológicas e inmunológicas de las otras enfermedades ampollares (Tabla 31 y Tabla 32).

**- Tratamiento**

Las complicaciones oculares que ocasionalmente pueden aparecer, son similares a las del penfigoide cicatricial y deben ser tratadas tal como se describió anteriormente.

El tratamiento del cuadro general se basa en el uso de corticoides (*prednisona* 100 a 150 mg/día por vías sistémica en dosis fraccionadas) hasta la desaparición de las lesiones combinada desde el inicio del tratamiento con inmunosupresores como la *azatioprina* 2,5 mg/Kg/día, ya que tarda en iniciar su efecto de 4 a 6 semanas <sup>248</sup>.

### **5.3.4.- Eritema multiforme**

Se trata de una enfermedad caracterizada por una reacción anómala de los vasos de la dermis, con cambios secundarios de la dermis manifestados en forma de pápulas eritematosas iridiformes y lesiones vesículoampollares, que afectan típicamente a extremidades (especialmente palmas y plantears, aunque pueden afectarse extremidades, tronco, cara y cuello) y mucosas. Afecta a pacientes de cualquier edad (50% antes de los 20 años <sup>248</sup>) y es más frecuente en varones. Tiene un curso agudo, autolimitado y presenta recurrencia en grado variable. Las *formas menores* duran de 2 a 3 semanas y afectan primariamente a la piel. Las *formas mayores* (también conocidas como *síndrome de Stevens Johnson*) duran unas 6 semanas, y se caracterizan por lesiones en la piel, mucositis erosiva de 2 o más membranas mucosas (generalmente conjuntiva) y signos de toxicidad general con malestar general, mialgias, fiebre <sup>276</sup>. La *necrolisis tóxica epidérmica*, caracterizada por una denudación epidérmica extensa, sería una variante severa de EM mayor <sup>277,278</sup>.

Entre los factores desencadenantes de este cuadro destacan los *agentes microbianos* (bacterias, virus, hongos y protozoos. Tuberculosis, gonorrea, histoplasmosis y especialmente herpes simple y micoplasma), *neoplásicos* (linfoma, leucemia y carcinoma), *farmacológicos* (penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, salicilatos, yoduros, barbitúricos, fenilbutazona y cortisona) <sup>248, 263</sup>, *vacunas* (polio, paperas, varicela, difteria y tétanos), *contactantes alérgicos* y *enfermedades del colágeno* (sarcoidosis, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, poliarteritis nodosa y vasculitis) <sup>263</sup>.

Las complicaciones sistémicas de las formas mayores del EM son *neumonitis*, *miocarditis*, *miositis*, *septicemia* y *glomerulonefritis*. La mortalidad de las formas menores es del 1%, frente al 2 a 25% de las formas mayores <sup>279</sup>.



### **- Clínica**

Las lesiones cutáneas se desarrollan en un período de 1 a 4 semanas tras la aparición de los síntomas prodrómicos (malestar general, mialgias y febrícula).

Las lesiones oculares (presentes en el 50% de los casos) de la fase aguda duran de 2 a 3 semanas. Se caracterizan por edema palpebral y úlceras costrosas, conjuntivitis catarral, pseudomembranosa o de diversos grados membranosa (signo ocular más frecuente), vesículas conjuntivales, y bullas corneales que pueden evolucionar a erosiones corneales, infiltración, adelgazamiento e incluso perforación ocular <sup>249</sup>. Pueden producirse sobreinfecciones bacterianas, apareciendo una conjuntivitis purulenta.

El proceso cicatricial que sigue a la conjuntivitis membranosa puede producir simbléfaron, anquilobléfaron, entropión, triquiasis, lagofthalmos y queratoconjuntivitis por exposición. La destrucción de las células caliciformes y la obstrucción de los conductos de las glándulas lagrimales puede producir un síndrome de sequedad ocular. Por el contrario, la fibrosis puede obliterar los canalículos y el punto lagrimal y producir epífora. Las complicaciones corneales son secundarias a xeroftalmía, entropión, triquiasis o lagofthalmos, se manifiestan en forma de erosiones puntiformes, pannus, úlceras corneales, queratinización del epitelio corneal, vascularización, leucoma o perforación <sup>50</sup>.

Las recurrencias de las formas mayores de eritema multiforme no afectan generalmente a la conjuntiva y no suele observarse una retracción progresiva como ocurre en el penfigoide cicatricial. Sin embargo, el deterioro ocular puede proseguir por las complicaciones debidas a xeroftalmía, entropión, triquiasis, lagofthalmos e infecciones bacterianas secundarias <sup>169</sup>.

### **- Diagnóstico**

Deben tomarse muestras para cultivo en la fase aguda para descartar cualquier proceso infeccioso sobreañadido.

En la biopsia conjuntival se observa vasculitis y perivasculitis con depósito de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares de la conjuntiva <sup>280</sup>. también se observa una disminución de células caliciformes <sup>281</sup>.

Se han demostrado inmunocomplejos circulantes, y deposición de IgM, complemento y fibrina en las paredes de los vasos de la dermis <sup>282</sup>. También puede observarse deposición de inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica <sup>283</sup>. En el estudio celular de las lesiones se ha demostrado un predominio de células T. a nivel de la epidermis existe un predominio de células T citotóxicas / supresoras que de células T colaboradoras / inductoras, observándose una relación inversa en la dermis <sup>284</sup>.

Los pacientes afectados de eritema multiforme tienen mayor prevalencia de HLA Bw44 <sup>285</sup>.

### **- Tratamiento**

No existe un tratamiento específico. La primera medida a adoptar debe ser la eliminación de todo factor etiológico sospechoso y de toda la medicación no indispensable.

Los vendajes húmedos y los baños son útiles para desbridar las lesiones costrosas de la piel. En los casos severos puede ser necesario el mantenimiento del balance hidrosalino mediante sueroterapia, la instauración de una pauta de analgesia <sup>286</sup>, y la utilización de antibióticos por vía sistémica en caso de sobreinfección. Las lesiones orales deben tratarse mediante enjuagues, anestésicos y esteroides tópicos <sup>286</sup>.

El tratamiento oftalmológico de la fase aguda se basa en el uso de esteroides y antibióticos tópicos para combatir la sobreinfección. Las pseudomembranas no deben ser retiradas, ya que producen sangrado y puede aumentar la cicatrización <sup>287</sup>. Para mantener los fórnices resulta útil pasar una barra de cristal roma por los fondos de saco conjuntivales bajo anestesia tópica <sup>259</sup>, aunque no siempre resulta efectivo.

En la fase crónica, se adoptan las medidas descritas en el penfigoide cicatricial para el tratamiento de la xeroftalmía, el entropión, la triquiasis y la queratinización corneal. La *tretinoína* (análogo de la vitamina A) se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la queratinización conjuntival <sup>288</sup>. La ulceración crónica de la córnea puede requerir una tarsorrafia <sup>263</sup>.

## **5.4.- Conjuntivitis mecánicas**

### **5.4.1.- Queratoconjuntivitis Límbica Superior**

Es un proceso de etiología desconocida caracterizado por <sup>169</sup>:

- Inflamación de la conjuntiva tarsal y bulbar superior.
- Queratitis punteada epitelial adyacente al limbo superior.
- Proliferación de células epiteliales del limbo superior.
- Filamentos en la parte superior de córnea y limbo.

Suele darse en pacientes mujeres de entre 30 y 55 años, de forma bilateral asimétrica, aunque puede ser unilateral.

En cuanto a su patogenia se han postulado causas infecciosas, inmunológicas, queratoconjuntivitis *sicca* (asociada en el 25% de los casos) y mecánicas. Entre estas destaca la *hipótesis mecánica de Ostler*<sup>289, 290</sup> que propone el desplazamiento de la conjuntiva tarsal bulbar laxa por la firme aposición del párpado superior con los movimientos oculares como causante de la irritación conjuntival observada en el cuadro.

Se han descrito trastornos tiroideos en el 30% de los casos y un caso de adenoma paratiroideo el que remitió la conjuntivitis tras su extirpación<sup>289</sup>.

#### **- Clínica**

Cursa con sensación de cuerpo extraño, escozor, fotofobia, eritema conjuntival, reacción papilar tarsal superior, secreción mucoide, queratitis punteada epitelial, y tinción con rosa de Bengala en la parte superior de la córnea y de la conjuntiva bulbar. En el 50% de los casos se presenta un queratopatía filamentosa. El 25% de los casos presenta un test de Schirmer anormal con conjuntiva inferior de aspecto normal<sup>50</sup>.

**- Diagnóstico**

Se basa en la clínica. Los cultivos pueden ser positivos para estafilococo. Los raspados conjuntivales o la citología de impresión de la conjuntiva bulbar superior muestran metaplasia con queratinización de las células epiteliales, acantocitosis e infiltrado inflamatorio neutrofílico con escasos linfocitos. Las muestras tomadas en otras localizaciones suelen ser normales<sup>50</sup>.

**- Tratamiento**

Se han mostrado eficaces los siguientes tratamientos:

- Colirio de N-acetil-cisteína y vitamina A.
- Nitrato de plata al 0,5-1% en la parte superior de la conjuntiva bulbar.
- Vendaje compresivo y lentes de contacto terapéuticas.
- Termocauterización o resección de la conjuntiva bulbar superior. Cuando el test de Schirmer no es normal la respuesta es peor.

Para Ostler<sup>289</sup>, es posible que todos estos tratamientos hayan resultado eficaces porque modifican la interacción entre el párpado y la conjuntiva bulbar superior.

**5.4.2.- Síndrome de laxitud palpebral**

Se produce por el roce inadvertido de la conjuntiva tarsal con la ropa de cama al evertirse el párpado de forma espontánea durante el sueño. Suele producirse en varones obesos que duermen boca abajo, afectándose el ojo del lado en el que duermen.

Cursa con eritema conjuntival, sensación de cuerpo extraño, secreción mucosa, reacción papilar tarsal superior y en ocasiones queratitis punteada superficial.

El cuadro desaparece al proteger los ojos durante el sueño para evitar que se evierta el párpado.

### **5.4.3.- Síndrome de imbricación palpebral**

Se debe al roce de las pestañas del párpado inferior con la conjuntiva tarsal de la cara posterior del párpado superior al producirse un acabalgamiento de éste sobre el inferior por una hiperlaxitud del músculo orbicular.

Su tratamiento consiste en la corrección quirúrgica de la estática palpebral alterada.

### **5.4.4.- Síndrome de la pesca de moco**

Se trata de un cuadro de irritación conjuntival, relacionado con el traumatismo conjuntival, y en ocasiones corneal, producido por el paciente en intentos repetidos de extraer secreciones mucosas acumuladas en la conjuntiva, producto, generalmente, de una conjuntivitis o blefaritis leve. La sensación de cuerpo extraño, la visión borrosa y factores psicológicos son probablemente los factores promotores del síndrome. Puede observarse un cuadro similar en usuarios de lentes de contacto que intentan extraerse la lentilla cuando esta no se halla en su posición normal. El tratamiento se basa en el consejo disuasorio de tales maniobras y en el tratamiento de las lesiones secundarias, así como de la conjuntivitis de base, generalmente asociada.

## **5.5.- Conjuntivitis por sequedad ocular**

La sequedad ocular es una causa frecuente de molestias oculares de difícil tratamiento, por lo que supone un importante reto para el oftalmólogo.

La estructura y la función de la película lagrimal se mantiene gracias a la interacción de los elementos secretores, distributivos y excretorios que componen el sistema lagrimal <sup>291</sup>. La ruptura de esta interacción provoca inestabilidad lagrimal y la ruptura de su estructura trilaminar (estrato mucoso, acuoso y lipídico), con lo que aumenta la evaporación y en consecuencia la osmolaridad lagrimal. Como resultado final, aparecen áreas de desecación, traumatismo conjuntival por rozamiento y estimulación de las terminaciones nerviosas con aparición de irritación conjuntival. Por otro lado, la hiperosmolaridad de la lágrima provoca una disminución de las células caliciformes <sup>292</sup>, y por consiguiente una disminución de la producción de mucina, lo que colabora a perpetuar el problema. A su vez, junto con la

## Introducción

hiposecreción acuosa disminuye la secreción de lisozima, lactoferrina e IgA, con lo que se incrementa el riesgo de sobreinfección secundaria (Fig. 9).

Fig. 9. Etiopatogenia de la queratoconjuntivitis sicca.

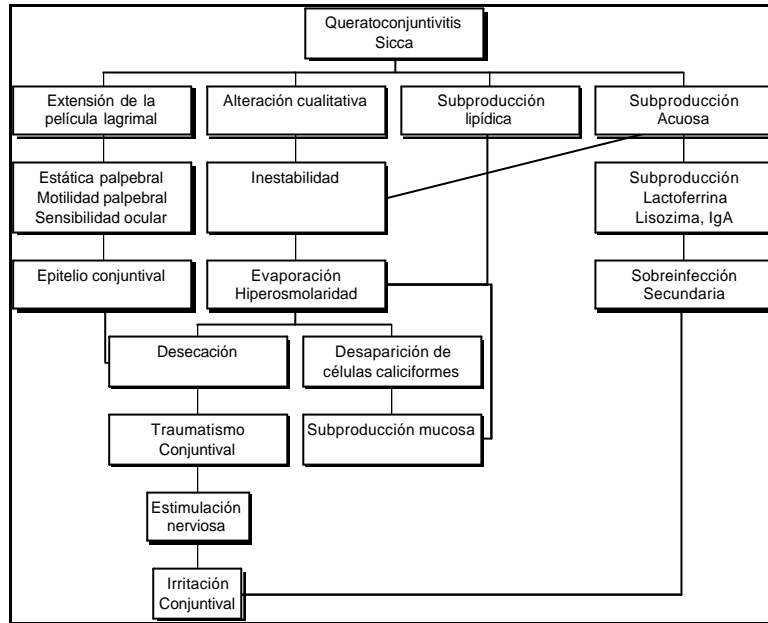


Tabla 33. Clasificación de los estados de deficiencia lagrimal y sus causas

Déficit Acuoso	<p><i>Disautonomía Familiar (síndrome de Riley-Day)</i></p> <p><i>Ausencia congénita de la glándula lagrimal</i></p> <p><i>Hipoplasia de las glándulas lacrimales</i></p> <p><i>Paresia congénita del VII par craneal</i></p> <p><i>Síndrome de Sjögren 1io y 2io.</i></p> <p><i>Artritis Reumatoide</i></p> <p><i>Esclerodermia</i></p> <p><i>Granulomatosis de Wegener</i></p> <p><i>Polimiositis</i></p> <p><i>Lupus Eritematoso Sistémico</i></p> <p><i>Tiroiditis crónica</i></p> <p><i>Papera</i></p> <p><i>Síndrome de Raynaud</i></p>
----------------	---

## Introducción

	<p><i>Infiltración: Linfoma, leucemia, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis.</i></p> <p><i>Traumatismo de la glándula lagrimal</i></p> <p><i>Irradiación</i></p> <p><i>Fármacos</i></p> <p><i>Atrofia senil de la glándula lagrimal</i></p>
<p>Déficit Mucoso</p> <p>(de la desecación ocular al alterar la estabilidad de la película lagrimal.</p>	<p><i>Déficit de vitamina A</i></p> <p><i>Penfigoide ocular</i></p> <p><i>Eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson)</i></p> <p><i>Tracoma</i></p> <p><i>Quemadura química</i></p> <p><i>Irradiación</i></p>
<p>Alteración Lipídica</p> <p>↑de la evaporación lagrimal.</p>	<p><i>Displasia ectodérmica anhidrótica congénita</i></p> <p><i>Lesiones extensas del reborde palpebral</i></p> <p><i>Disfunción seboreica de las glándulas de Meibomio</i></p> <p><i>Disfunción obstructiva de las glándulas de Meibomio</i></p>
<p>Alteración de la superficie y dinámica palpebral, extensión y evaporación</p> <p>Disrupción de la película lagrimal y desecación localizada</p>	<p><i>Malposición palpebral</i></p> <p><i>Alteraciones del parpadeo</i></p> <p><i>Tumoraciones</i></p> <p><i>Blefaritis</i></p> <p><i>Simbléfaron</i></p>
<p>Epiteliopatía</p>	<p><i>Irregularidades de la superficie corneal:</i></p> <p><i>Distrofias corneales, cicatrices y erosiones.</i></p> <p><i>Hipoestesia corneal: Queratitis herpética y neurotrófica, lesiones del V par craneal.</i></p> <p><i>Portadores de lentes de contacto</i></p> <p><i>Hipovitaminosis A, contaminación aérea.</i></p>

Basado en Clasificación de los estados de deficiencia lagrimal (Holly & Lemp<sup>293</sup>).

Entre los posibles factores etiológicos destacan (Tabla 33):

- **Fármacos** que disminuyen la producción lagrimal: antihistamínicos, antimuscarínicos, fenotiacinas, tiabendazol, anestésicos generales, diuréticos (clorotiazida, hidroclorotiazida, furosemida),  $\beta$ -bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, benzodiacepinas, antihipertensivos (metildopa, reserpina, inhibidores de la MAO) alcaloides de la belladona, efedrina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antiperspirantes.
- **Estados cicatriciales de la conjuntiva:** Tracoma, causticaciones, irradiación, eritema multiforme, penfigoide.
- **Infecciones:** Por adenovirus, tracoma, tuberculosis, HIV, sífilis, hepatitis B y C.

### - Clínica

Se trata de un cuadro bilateral asimétrico que se caracteriza por sensación de cuerpo extraño, irritación, picazón, quemazón, secreción mucosa, sensación de sequedad y parpadeo excesivo. La sintomatología en ambientes secos, con el aire acondicionado, con el polvo y el humo, y con el uso de lentes de contacto. Puede asociarse sequedad en otras mucosas. Pueden acompañarse de blefaritis. El menisco lagrimal está disminuido. Puede ser unilateral cuando la causa desencadenante afecta sólo a un lado (paresia facial, traumatismo, dacrioadenitis viral, irradiación local, etc.)<sup>291</sup>.

Las formas severas de queratoconjuntivitis sicca (QCS) pueden presentar erosiones puntiformes conjuntivales, corneales y queratitis filamentosa. Los filamentos están formados por láminas secas de células epiteliales descamadas mezcladas con mucina deshidratada, que se adhieren a las zonas lesionadas de la superficie corneal, produciendo dolor cada vez que son traccionados por el parpadeo<sup>291</sup>.

El *síndrome de Sjögren* se caracteriza clásicamente por la tríada de xerosis, xeroftalmía y artralgias. Cuando no se asocia con ninguna otra enfermedad se habla de *Sjögren primario*. Cuando se asocia con otra enfermedad reconocida se habla de *Sjögren secundario*. En este caso, puede existir afectación de gran cantidad de órganos como hígado, riñón, bazo, tracto digestivo, pulmón tiroides y glándulas adrenales<sup>294</sup>. Dada la gran frecuencia con que se afectan las glándulas salivales



## Introducción

labiales, su biopsia ha sido utilizada como método diagnóstico para este síndrome <sup>295</sup>. Este método también resulta útil en el diagnóstico de sarcoidosis <sup>296</sup>.

Tabla 34. Criterios de San Diego para el diagnóstico de síndrome de Sjögren <sup>297, 298</sup>.

<b>I.- Sd. de Sjögren 1<sup>o</sup></b>	a.- Criterios de xerofthalmía:  1.- Test de Schirmer < 8 mm en 5 minutos.  2.- Tinción positiva con rosa de Bengala o fluoresceína en córnea o conjuntiva para demostrar QCS.  b.- Criterios de xerosis:  1.- Disminución del flujo parotídeo.  2.- Biopsia de glándula salival menor (puntuación focal (2 basado en 4 lóbulos valorables).  c.- Evidencia de trastorno inmune sistémico:  1.- Factor reumatoide (1:320 o  2.- ANA (1:320 o  3.- Anticuerpos anti-SSA (Ro) o anti-SSB (La)
<b>II.- Sd. Sjögren 2<sup>o</sup></b>	I + criterios diagnósticos de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, esclerodermia o cirrosis biliar.
<b>III.- Exclusiones</b>	Sarcoidosis, linfoma preexistente, inmunodeficiencia adquirida y otras causas conocidas de QCS o de aumento de glándulas lagrimales.

Se ha observado que los pacientes con QCS asociada a síndrome de Sjögren tiene mayor riesgo de complicaciones severas como escleritis (incluso escleritis necrotizante), nódulos reumatoides esclerales, infiltrados corneales, infecciones secundarias y úlceras corneales estériles, que en ocasiones pueden conducir a la perforación ocular <sup>291</sup>, por lo que estos pacientes requieren un seguimiento especialmente estrecho.

Los pacientes afectados con este síndrome también presentan anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr con mayor frecuencia <sup>299</sup>, sin que esté claro el papel que el virus desempeña en este síndrome.

**- Diagnóstico**

El diagnóstico del síndrome de sequedad ocular depende de la sintomatología, de la biomicroscopía anterior (BMCA) y del resultado positivo de una o más de las pruebas utilizadas habitualmente para el diagnóstico de sequedad ocular:

**1.- Biomicroscopía anterior**

- Menisco lagrimal: Generalmente oscila entre 0,2 y 0,5 mm Si es  $\leq 0,1$  mm es altamente sugestivo de xeroftalmía.
- Presencia de detritos celulares o secreción mucosa en la película lagrimal.
- Queratitis punteada superficial, placas mucosas o queratitis filamentosa.

**2.- Test de Schirmer.**

Tras haber doblado un extremo de 5 mm de una tira de papel de filtro Whatman nº 41 de 5 x 35 mm, se coloca en la porción lateral del fondo de saco conjuntival, para evitar su roce con la córnea, y se instruye al paciente para que mantenga los ojos cerrados durante la prueba. Un humedecimiento inferior a 5 mm a los 5 minutos, 3 mm en caso de realizar la prueba con anestésico es altamente indicativo de hiposecreción acuosa y electrolítica. Entre 5 y 10 mm sugiere una hiposecreción relativa<sup>300</sup>.

El *test de Schirmer con anestésico* suprime la secreción refleja por estimulación de la conjuntiva por el papel de filtro, pero no la debida a la estimulación del reborde palpebral y de las pestañas<sup>291</sup>.

**3.- Tiempo de ruptura lagrimal (TRL)**

Analiza la estabilidad lagrimal. Se coloca una gota de fluoresceína en el ojo y se pide al paciente que no parpadee durante unos instantes. El TRL es el tiempo transcurrido entre el último parpadeo y la aparición de la primera isla de desecación en la superficie corneal. Su valor normal es de 30 segundos, considerándose anormal por debajo de 10 segundos.

#### ***4.- Osmolaridad lagrimal***

Se toma una muestra de lágrima con una micropipeta y se analiza con un osmómetro de punto de congelación. Los valores normales son de 312 mOsm/l, mientras que en el síndrome de sequedad ocular aumenta hasta 324 mOsm/l.

#### ***5.- Rosa de Bengala***

Se trata de un colorante vital que tiñe las células epiteliales desvitalizadas o queratinizadas, moco y filamentos que aparecen en el síndrome de sequedad ocular. Se utiliza una concentración del 1%. Utilizando la luz anerytra de la lámpara de hendidura, se valora la tinción del epitelio a nivel bulbar lateral, medial y corneal, según la escala de Van Bijsterveld<sup>301</sup>, puntuando cada zona del 1 al 3 sobre un total de 9. Un resultado total inferior a 3 indica sequedad ocular leve, de 4 a 5 sugiere sequedad ocular moderada y si es > 6 refleja sequedad ocular severa.

#### ***6.- Determinación de lisozima y lactoferrina en lágrima.***

La secreción de estas proteínas antibacterianas en la lágrima disminuye con la sequedad ocular. En la actualidad se pueden determinar con kits de pruebas especialmente diseñados para este uso<sup>295</sup>.

#### ***7.- Citología de impresión***

Se aplica un disco de filtro de acetato de celulosa contra la conjuntiva, se separa, se fija y se tiñe para observarlo al microscopio. Se observa metaplasia escamosa, queratinización y disminución de la densidad de células caliciformes. En los pacientes afectados de síndrome de Sjögren se han observado células inflamatorias.

#### ***8.- Test de dilución lagrimal***

Consiste en medir la velocidad de dilución de una gota de fluoresceína instilada en el saco conjuntival mediante fluorofotometría. Es una medida indirecta de la producción de lágrima.

#### ***- Tratamiento***

El objetivo del tratamiento es prevenir los daños oculares derivados de la xeroftalmía y reducir el malestar del paciente. Para ello deben perseguirse los siguientes objetivos:

- 1.- **Corregir quirúrgicamente** aquellos **factores anatómicos** que favorecen el cuadro de sequedad ocular (ectropión, entropión, lagofthalmía, simbléfaron, tumoraciones, etc.).
- 2.- **Conservar las lágrimas producidas** por el paciente evitando la evaporación mediante el *método de la cámara húmeda* <sup>302</sup>, y evitando el drenaje por la vía lagrimal mediante *oclusión de los puntos lagrimales* <sup>303, 304</sup>, inicialmente con métodos transitorios (tapones de colágeno o gelatina con una duración de 5 a 7 días) o reversibles (tapones de silicona, sutura, cirugía reversible del punto lagrimal, colas de cianoacrilato o laserterapia). Las oclusiones permanentes mediante electrocauterio y extirpación completa del mismo en los casos rebeldes <sup>291</sup>, deben reservarse para aquellos casos en que se observe un test de Schirmer repetido  $\leq 2\text{mm}$  y se evidencien lesiones en la superficie ocular <sup>291</sup>.
- 3.- **Aumentar la cantidad y calidad de la lágrima:** Parece que la *eledoisina* aumenta el volumen y el flujo lagrimal en las 2 horas siguientes a su aplicación tópica <sup>305</sup>. Otros fármacos mucolíticos como la *bromhexina* (35-45 mg/día por vía oral) y la *N-acetil cisteína* (vía local en solución al 20% <sup>291</sup> o general) también han sido utilizados para mejorar la calidad lagrimal <sup>50</sup>.
- 4.- **Tratar las complicaciones y enfermedades subyacente** que contribuya a la sequedad ocular (blefaritis, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren) y eliminar aquellos fármacos favorecedores del cuadro mientras sea posible. En el tratamiento de la blefaritis asociada resulta eficaz la higiene palpebral y el tratamiento con *doxiciclina* (50 mg/12 h vo.) durante 4 a 12 semanas, aunque no es bien conocido el mecanismo de acción <sup>291</sup>.
- 5.- **Disminuir la superficie de evaporación** mediante tarsorrafia <sup>306</sup>.
- 6.- **Aporte de lágrima artificial.** Es preferible prescribir lágrimas artificiales sin conservantes, para conseguir una mejor tolerancia a largo plazo <sup>291</sup>. La adición de polímeros de adsorción aumenta la vida media del producto y su tolerancia. Los insertos de lágrimas artificiales de liberación retardada (ocuser<sup>®</sup>) disminuyen la frecuencia de instilación de las gotas, pero producen visión borrosa. Las pomadas lubricantes son útiles para proteger el ojo en el período de descanso, ya que también producen visión borrosa. La aparición de los carbómeros en gel líquido (lacryvisc<sup>®</sup>, viscotears<sup>®</sup>) aporta una lubricación

## Introducción

prolongada (3 a 4 aplicaciones al día) disminuyendo los inconvenientes de la visión borrosa producida por las pomadas lubricantes.

### - Pauta Terapéutica

Adecuaremos el tratamiento al grado de sequedad ocular (Tabla 35 y Tabla 36).

*Tabla 35: Sistema de gradación del ojo seco<sup>291, 307</sup>.*

T. Schirmer	Rosa de Bengala				TRL
mm /5 min.	0	1	2	3	
6 - 12					>15
3 - 5					10 - 15
1 - 3					5 - 10
< 1					< 5
Osmolaridad	280 - 300	300 - 315	315 - 345	> 345	mOsm/l

## Introducción

Tabla 36: Pauta terapéutica en la QCS.

	<i>Clínica</i>	<i>Tratamiento</i>
<b>Grado I:</b> <span style="color: yellow;">■</span>	RB < 3/9 T. Schirmer: 5-10 mm/5'' Osm: 312-325 mOsm/l	- Lágrimas artificiales sin conservantes. - Pomada oftálmica lubricante por la noche.
<b>Grado II:</b> <span style="color: cyan;">■</span> (Además de I)	RB: 4/9 - 5/9 T. Schirmer: 2-5 mm/5'' Osm: 325-330 mOsm/l	-Insertos de hidroxipropil celulosa (liberación lenta). - Mucolíticos (bromhexina, N-acetil cisteína). -. Estimulantes de la secreción (eledoisina). -. Humidificadores. -. Oclusión del punto lagrimal transitoria.
<b>Grado III:</b> <span style="color: blue;">■</span> (Además de II)	RB > 6/9 T. Schirmer < 2/5'' Osm: > 330 mOsm/l.	-. Tarsorrafia - Oclusión del punto lagrimal permanente. -. Gafas de cámara húmeda. - Estrógenos (en mujeres menopáusicas con QCS <sup>291</sup> ).

RB: Rosa de Bengala. Osm: Osmolaridad. T: Test.

## 6.- CUADRO DIAGNÓSTICO DE LAS CONJUNTIVITIS FOLICULARES

Tabla 37: Conjuntivitis foliculares agudas.

	<i>Conjuntiva</i>	<i>Secreción</i>	<i>R. Conj.</i>	<i>Cornea</i>	<i>Ad. Preauric.</i>	<i>Citología</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Etiología</i>	<i>Evolución</i>	<i>Epidemiología</i>	<i>Complicaciones</i>
<i>QCE</i>	- Unilat. (1 s. bilat. asimétrica) - Iny + Q - Hemorragia Sc (PsMb que puede dejar cicatrices)	- AC. - PsMb (1/3 casos)	F (I>S) (P Cr raro)	-1: EPS (durante 3 s, tipos 8 y 19) -2: QES Focal del 7° al 13° d. -3:- QEP / IS (Opacidad Subepitelial de 7 a 20 d Pueden durar meses o años). - NO PANNUS.	90%	MN	- IFD - P. de la Inmunoperoxidasa (Sensible y específica en 1ª semana). - Titulación de Ac - Cultivo. celular. - PCR	Adenovirus 8,19 y 37	- 7-14 d - Af. ojo adelfo en 2 - 14 d.	20-40a V>M Incubación: 2 - 14 d. Contagio: 14 d. Mec. de Contagio: · Manos, ojos, v. respiratoria, fómites.	- Opacidades corneales (p. persistir de 2 a 4 m.). - Sequedad ocular.
<i>Fiebre Adeno-Faringo-Conjuntival.</i>	Iny + Q No cicatrices.	AC	F (P posible)	- 1° QPE - 2° Opacidad Subepitelial - NO PANNUS	90%	MN	- IFD - Titulación Ac - Culta	Adenovirus 3-7 (2, 6)	7-14 d	Colegio y piscinas Mec. de Contagio: - Vía respiratoria, agua de piscina	No
<i>Tracoma Agudo.</i>	- Dolor y FFb  - Cicatricial (líneas de ARLT)	MP	F (tarsal sup y limbar) P	QPE Pannus sup (o total) Fosetas de Herbert (F límbicos cicatrizados)	Si	- FAG: PMN - FCr: PMN = MN - ICB - Células de LEBER	- IFD - Ac lágrima/suero. - ELISA	Cl. trachomatis serotipos A-C	Incubación. 1-3 s	Incubación: 1-3 s Mec. Contagio: · Ojo-Ojo	- Sobreinfección. Bacteriana (Frecuente). - Retracción conjuntival. - Triquiasis, distriquiasis. - Entropión. - Queratitis seca.- Pannus.
<i>QC Inclusión del Adulto.</i>	ErC + Iny + Q No cicatricial.	MP (nunca Mb en el adulto).	F	- Micropannus sup. - QPE - Infiltrado. Subepitelial (dejan cicatriz).	Si	- FAG: PMN - FCr: PMN = MN - ICB	- IFD - ELISA - Titulación Ac	Cl. trachomatis D-K	3-12m sin tto.	Mec. de Contagio: · Venéreo · mano-ojo · Raro en piscinas (Cloro inhibe el crecimiento).	- Otitis Media 15%
<i>QC Inclusión neonatal.</i>	Cicatricial.	P + Mb	P (F si duración > 6 s.)	- QEp. fina. - Micropannus Sup.	Si > 6 s	MN + PMN ICB	- IFD - ELISA	Cl. trachomatis D-K	3-12m sin tto.	Mec. de Contagio: · Canal parto	Neumonitis
<i>1ª VHS</i>	- Unilateral. - Dolor y FFb Cicatricial.	- AC - PsMb (50%)	F	- Hipoestesia corneal - QPE - Dendritas (dura 1s.) - Af. estromal ocasional - Pannus muy infrecuente	Si	MN MNGig (PMN en Mb)	- Pruebas Serológicas - IFD	VHS I (II)	2 s	Mec. de Contagio: · vesícula - ojo	- Vesículas palpebrales. - Blefaritis Ulcerada.
<i>E. Newcastle</i>	- Unilateral. - Dolor y lagrimeo - ErC + Iny	AC	P o F (> tarsal inf)	- Rara afectación - QPE (+/-) - Infiltrados subepiteliales - NO PANNUS	Si	MN		V.E.N. (Paramyxovirus.)	7-10 d	Mec. de Contagio: - Gotitas de Pflüge. · Aves corral (Enf. Profesional)	No
<i>Conjuntivitis Hemorrágica Epidémica.</i>	- Aguda - Bilat. - Dolor, FFb, ErC - Q + Hemorragia Sc	AC +/-M	F	Q leve (+/-)	Si (+/-)	1° MN 2° PMN	Aislamiento del virus (1os días). - Pruebas serológicas.	Enterovirus 70 Coxsackie A21	< 10 d	Incubación: 24h. Mec. de Contagio: Mano-ojo Grandes epidemias en Asia, África y América)	- Uveítis Anterior Aguda - Radiculomielitis - Sin secuelas
<i>MNI</i>	- Aguda Hemorragia subconjuntival	Mb	F	- QEp - Microdendritas - Q. Numular (a todos los niveles de la córnea periférica. P. ser confluyente o vascularizada).	Sí	MN	- R. Paul-Bunnell - Linfocitosis atípica. - Título Ac séricos	VEB	2 - 3 s.	Incubación: 4 - 6 s. Mec. de Contagio: (Contacto repetido y prolongado) · Beso · Cubiertos, vajilla?	- Uveítis - Epiescleritis - Hemorragia retiniana. - Papilitis. - Edema retiniano.

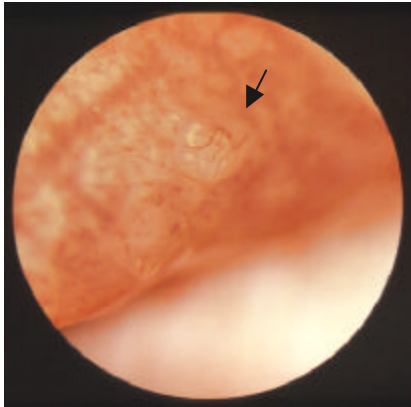
Tabla 38: Conjuntivitis foliculares crónicas.

	<i>Conjuntiva.</i>	<i>Secreción.</i>	<i>Reacción Conj.</i>	<i>Cornea</i>	<i>Ad. Preauricular</i>	<i>Citología.</i>	<i>Lab.</i>	<i>Etiología</i>	<i>Evolución.</i>	<i>Epidemiología.</i>	<i>Complicaciones</i>
<b>Mollusum Contagiosum.</b>	- Mollusum conjuntival o próximo. - R Pseudotrachoma Cicatricial.	AC	F	- QPE Sup - Pannus Sup.	No	MN	Inclusión. Cuerpos Eosinófilos en biopsia de nódulo marginal palpebral.	VMC (Poxvirus.)	Proceso autolimitado.	P. Incubación: 14-50 d Mec. Contagio: · Venéreo. · Contacto con Mollusum en cualquier zona. - Adolescentes	Oclusión del punto lagrimal.
<b>Medicamentos</b>	- Pseudotrachoma. - Queratinización - Deseccación	AC o M	F (IDU, atropina)	- QEP fina - Pseudodendrita - Queratinización - Pannus (No fosetas de Herbert)	No (IDU si)	L +Li + PMN		R. Tóxica a: · Gentamicina, Tobramicina, Cloramfenicol · Mióticos: Eserina, DFP · IDU, Ara-A · Conservantes	7-14 d.	Uso prolongado del fármaco.	Persistencia de . QPE semanas después de la interrupción del fármaco.
<b>C. Folicular Crónica de Axenfield D.</b>	Asintomática Cicatrices.	Escasa	F (fórnix y tarsal I>S)	No queratitis No Pannus	No	MN		Virus lento?	Autolimitada en 1-2 a	Orfanatos P. Incubación: 10d.	No
<b>C. Merrill-Thygeson</b>	Conj. subaguda insidiosa	Exudación moderada	F (fórnix > tarso)	- QPE sup. - Micropannus	No	MN sin inclusiones		Probable forma leve de trachoma.	Autolimitada en 4-5 m., sin cicatrices	Mec. Contagio: · Maquillaje de ojo. · No transmisible a conejos ni a monos	No
<b>Sd. Oculoglandular de Parinaud</b>	- Adenopatía + fiebre y MEG + Conj. Granulomatosa focal Puede ser necrosante Ulceras conj.	Depende de la etiología.	F rodeando a granulomas (fórnix y tarsal)	No (depende de la etiología)	Si (puede supurar)	MN + PMN	- Pruebas Cutáneas - Serología - Frotis: Gram, Giemsa, Ziehl-Neelsen. - Cultivo aerobio, anaerobio y hongos. - Rx tórax.	- E. por arañazo de gato. - Tularemia - Esporotricosis - Otras: Tbc, Lúes, MNI, rickettsiosis, coccidiomicosis, sarcoide.		Mec. Contagio: · Gatos · Garrapatas o tábanos · Carniceros · V. respiratoria · Tierra, vegetación, espinos. · Venérea.	No
<b>Moraxella</b>	Blefarconjuntivitis Angular	Moderada	F	Infiltrados marginales (+/-)	No	DBGN + fibrina + PMN	Cultivo.	M. Lacunata (Estreptococo, Haemophilus)	Subaguda.	Adolescentes., SW USA	No
	<i>Conjuntiva.</i>	<i>Secreción.</i>	<i>Reacción Conj.</i>	<i>Cornea</i>	<i>Ad. Preauricular</i>	<i>Citología.</i>	<i>Lab.</i>	<i>Etiología</i>	<i>Evolución.</i>	<i>Epidemiología.</i>	<i>Complicaciones</i>

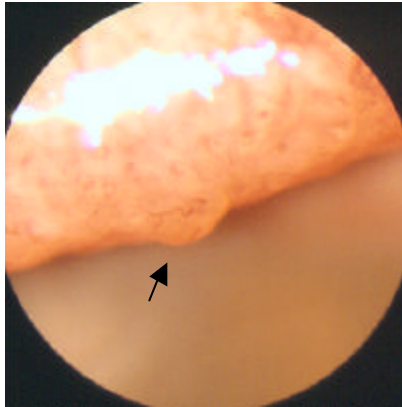


<b>Maquillaje</b>	Insidiosa. Restos Pigmento en F Tarso y fórnix.	AC	F	No	No	Gránulos de pigmento.	-	Inclusión de restos de maquillaje en F.	insidiosa	-	No
<b>Foliculosis Infantil.</b>	- No Inflamatoria. - Af. leve del párpado sup. - Excluye al Pliegue Semilunar	AC +/-M	F (Sup. e Inf.) (Sobresalen del fórnix y se desvanecen hacia el reborde palpebral).	No	Si (Puede asociar hiperplasia linfoide generalizada).	MN (+/-)	-	Cambio fisiológico de 3 a. a la Pubertad. (similar a amígdalas)	Autolimita do	Niños	No
<b>Enfermedad de Lyme</b>	- Eritema crónico migrans + Fiebre + Artralgias + MEG Conj. leve en fase precoz de la enfermedad (aparece en 11%)		F	- Queratitis dendritiforme			- Serología IgG e IgM	- Espiroqueta: Borrelia burgdoferi.	Transitoria	M. Contagio: - Picadura Ixodes Dammini  - Más frec. en otoño y verano.	- Iritis - Iridociclitis - Vasculitis y hemorragia retiniana - Papilitis - NOI - Coroiditis bilateral difusa. - DR Exudativo.
<b>Blefarconj. Rosácea.</b>	Pústula + Eritema + telangiectasias + rinofima		F	- Queratitis - Pannus	No			- Reacción tóxica a Ag. estafilocócicos o a material sebáceo anormal	6 s. con tratamiento .		

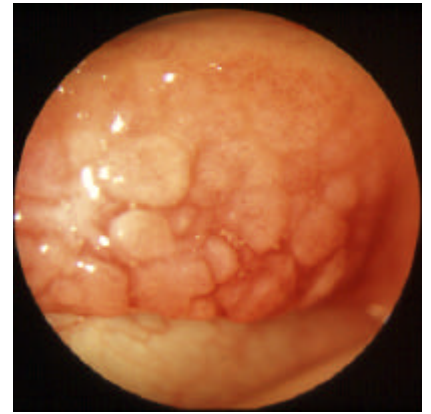




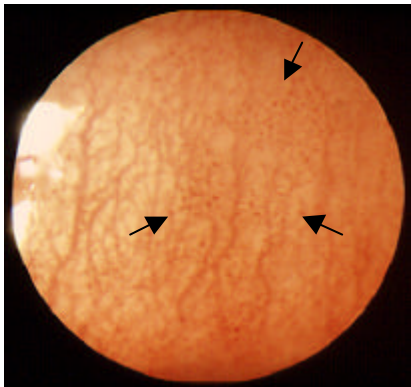
Folículos conjuntivales



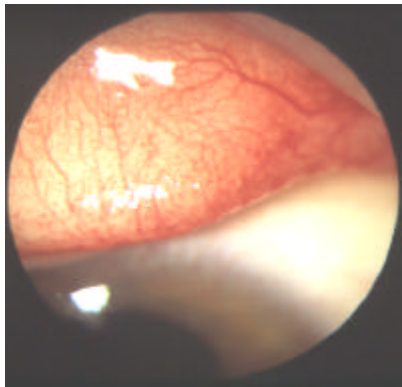
Folículo conjuntival



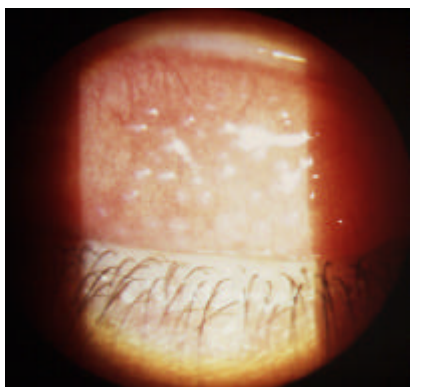
Papilas gigantes



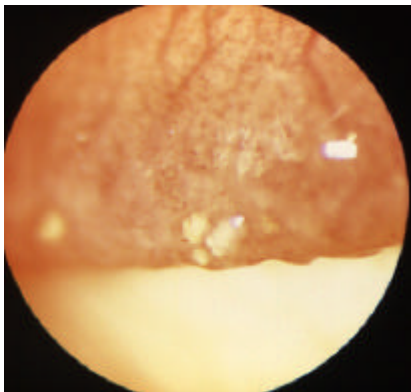
Petequias tarsales



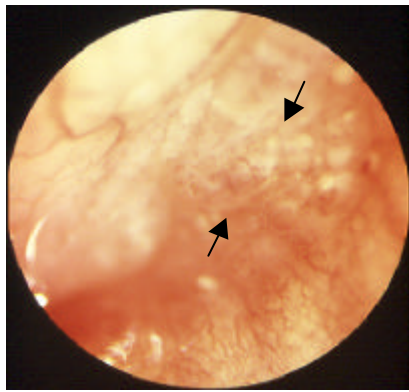
Conjuntivitis papilar



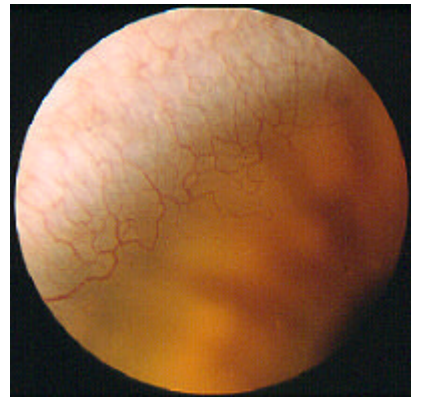
Conjuntivitis folicular



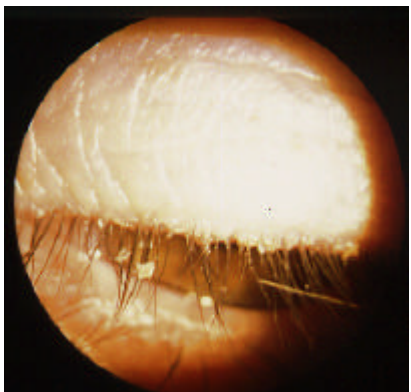
Concreciones calcáreas



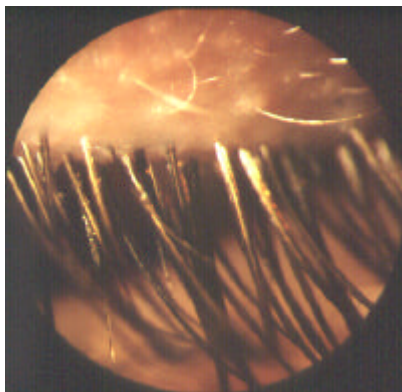
Quistes serosos



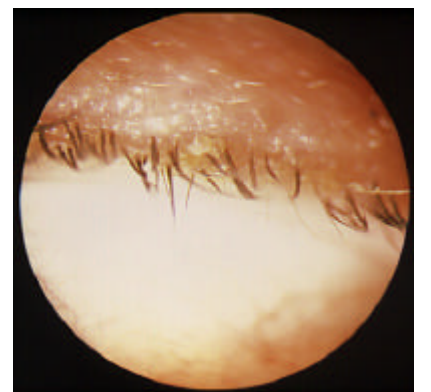
Pannus



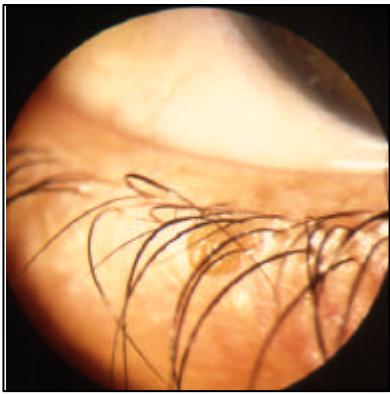
Blefaritis seborreica (Escamas)



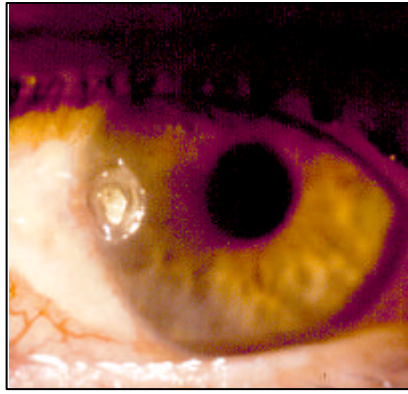
Blefaritis seborreica



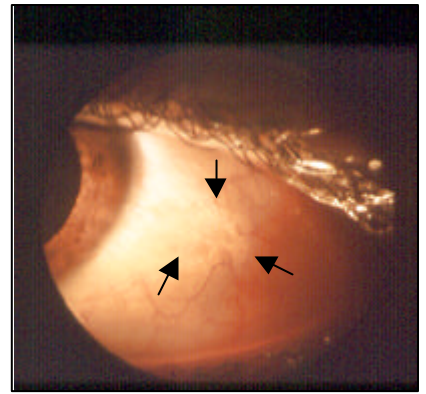
Blefaritis estafilocócica (Collarettes)



Molluscum contagiosum



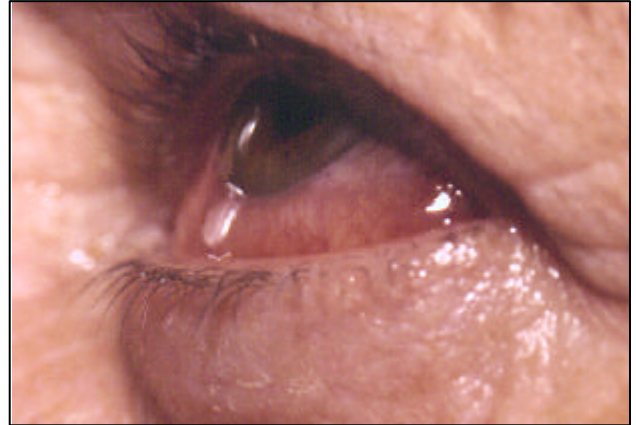
Úlcera de Dellen por pingüícula



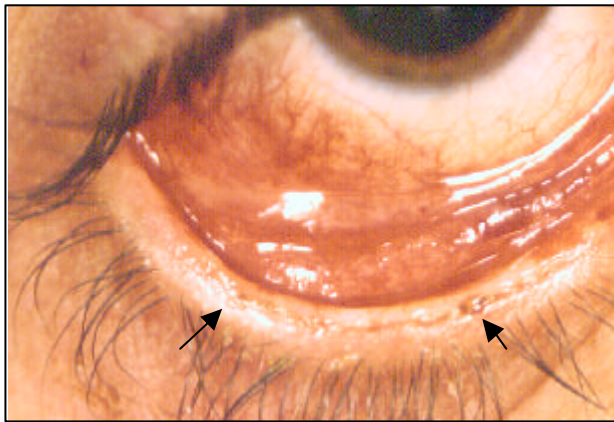
Puntos de Trantas



Granuloma piógeno conjuntival



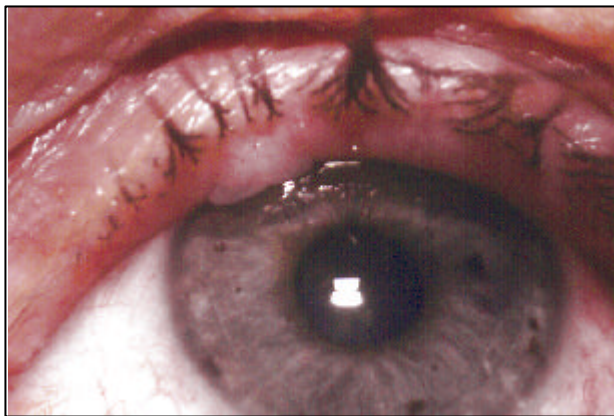
Quemosis conjuntival



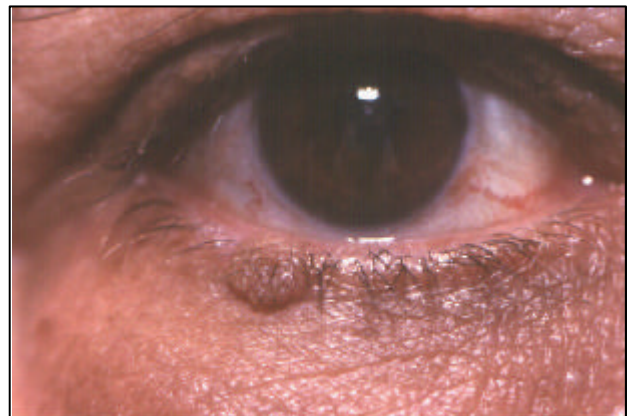
Blefaritis posterior



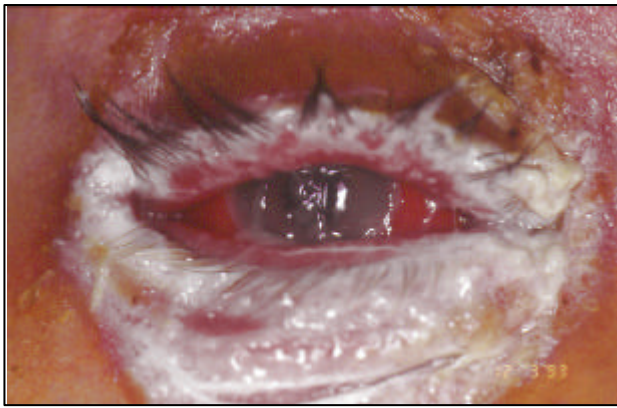
Úlcera de Dellen



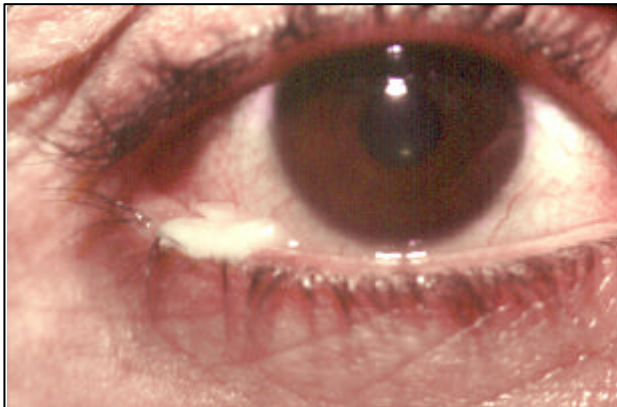
Papiloma en el reborde palpebral posterior



Papiloma de células escamosas

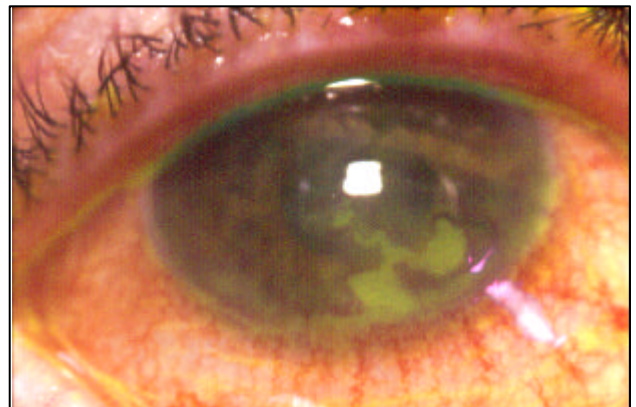
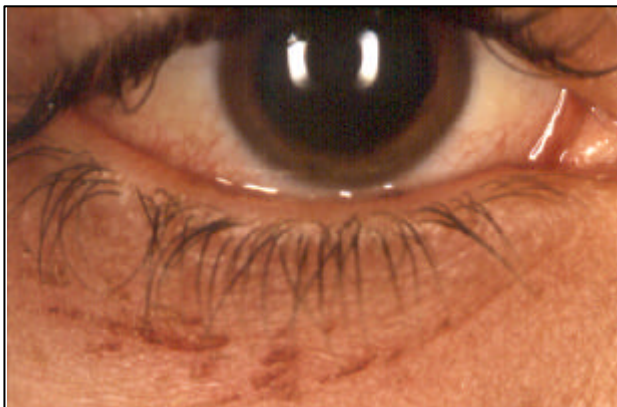


Conjuntivitis mixta micótica y bacteriana (Respuesta a colirio de povidona iodada al 5%)



Conjuntivitis bacteriana aguda

Queratoconjuntivitis epidémica hemorrágica (Pseudomembrana)



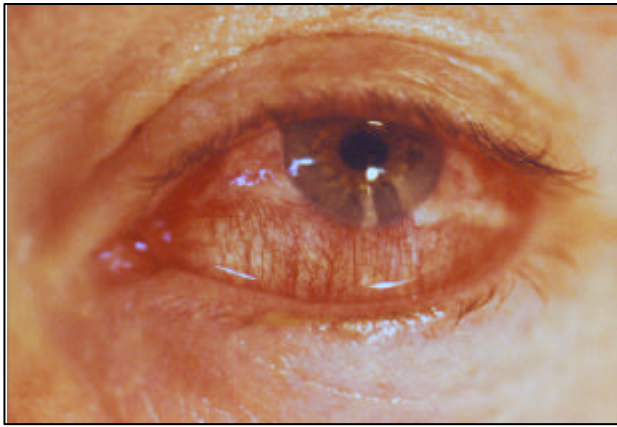
Conjuntivitis herpética

Dendrita herpética



Herpes zóster facial

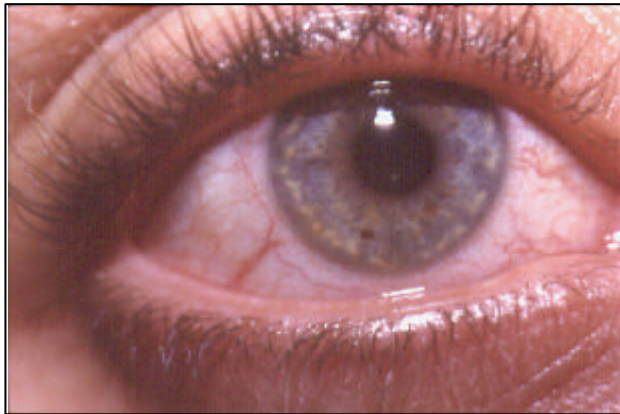
Pterigi6n interno y externo



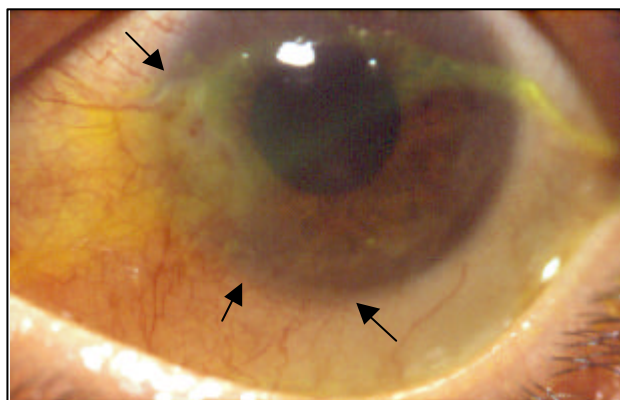
Conjuntivitis atópica de contacto por ciclopentolato



DCAC por colirio antibiótico (Pseudoptosis)



Conjuntivitis alérgica de tipo folicular por cosméticos



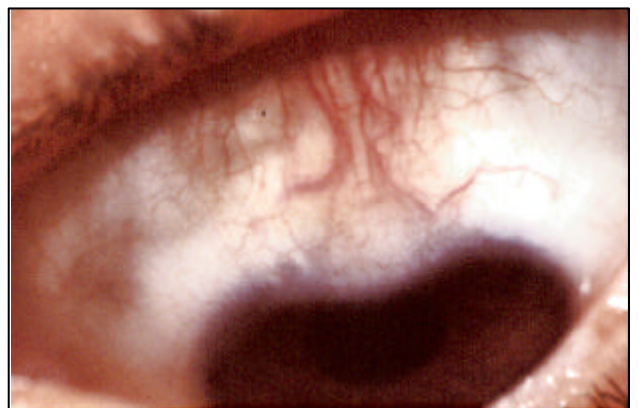
Pannus y pseudoepitelioma en queratoconjuntivitis atópica



QC Vernal con eczema palpebral leve



QC Vernal de tipo tarsal con secreción mucosa



QC Vernal de tipo limbar

**II.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO Y**  
**OBJETIVOS**

---

La conjuntivitis constituye una de las patologías oftalmológicas más frecuentes, y en la actualidad desconocemos la frecuencia de aparición y los tipos de conjuntivitis que observamos en nuestro medio. También desconocemos la flora conjuntival normal, qué gérmenes son más frecuentes y que antibióticos resultan más eficaces en su tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

Existe entre los profesionales la impresión no evaluada estadísticamente de que:

- 1.- La etiología alérgica de las conjuntivitis ha superado en frecuencia a la infecciosa.
- 2.- Ha disminuido la prevalencia de *tracoma* en nuestro medio.
- 3.- Existe una prevalencia de conjuntivitis diferente en los diferentes meses del año.
- 5.- El principal agente etiológico de las conjuntivitis bacterianas en nuestro medio es el estafilococo aureus.
- 6.- La flora bacteriana saprófita conjuntival en nuestro medio está constituida en su mayoría por gérmenes gram positivos.
- 7.- La flora bacteriana patógena más frecuente en nuestro medio está constituida por gérmenes gram positivos.

## **OBJETIVOS**

- 1.- Estimar la ***prevalencia de conjuntivitis*** en la población que acude a las Consultas de Oftalmología de nuestro centro (C.H. Ntra. Sra. de Candelaria y al Centro de Especialidades J.A. Rumeu Hardison).
  - Estudiar la proporción de conjuntivitis infecciosas y no-infecciosas en nuestro medio.
  - *Conjuntivitis Alérgicas:*
    - Estudio de la hipersensibilidad a diversos alérgenos en la población con conjuntivitis alérgica.



- 
- Relacionar conjuntivitis alérgica con las reacciones de hipersensibilidad conjuntival, cutánea y con los tests serológicos específicos en su caso.
  - Relacionar las manifestaciones clínicas con la concentración sanguínea de IgE específica para los alérgenos causantes, en su caso.
  - *Conjuntivitis Bacterianas:*
    - Estudio de la flora conjuntival normal en pacientes asintomáticos.
    - Identificación de los agentes bacterianos causantes de conjuntivitis más frecuentes en nuestro medio.
    - Estudio de Susceptibilidad frente a diferentes agentes antimicrobianos de dichos gérmenes.
- 2.- Elaboración de una *Clasificación* de las conjuntivitis.
- 3.- Elaboración de un *Protocolo diagnóstico-terapéutico* para las conjuntivitis.



### **III.- MATERIAL Y MÉTODO**

## **1.- Población del estudio**

- El total de pacientes afectados de conjuntivitis vistos en una de las consultas de Oftalmología del Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (Enero de 1993 a Diciembre de 1994) y en una de las consultas de Oftalmología del Centro de Especialidades J.A. Rumeu Hardisson (Enero de 1995 a Junio de 1996) fue de 290 pacientes. Se llegó a un diagnóstico etiológico en 207 casos.
- Estudio de la flora conjuntival normal en una población control de 260 pacientes asintomáticos que iban a ser intervenidos de cataratas.
- El total de pacientes afectados de conjuntivitis bacteriana confirmada por cultivo, vistos en las otras consultas de Oftalmología del Centro de Especialidades J.A. Rumeu Hardisson desde Enero de 1994 a Junio del 1996.

### **1.1.- Criterios diagnósticos de Conjuntivitis:**

El diagnóstico de conjuntivitis para la inclusión de los pacientes en el estudio se realizó según los criterios de Jarudi <sup>308</sup> modificados, presentando 2 o más de los siguientes síntomas oculares referidos espontáneamente por el paciente, con 2 o más signos conjuntivales principales, o con 1 signo principal y 2 secundarios:

-. **Síntomas:** Prurito, lagrimeo, fotofobia, quemosis, eritema conjuntival, secreción mucosa, purulenta mucopurulenta o espumosa, pegoteo matinal, sensación de cuerpo extraño, sensación de sequedad ocular, tumefacción palpebral asociada, disminución de agudeza visual, dolor.

-. **Signos:**

A.- *Principales:*

- *Conjuntiva:* Papilas, folículos, pseudofolículos, flictenulas, fibrosis subepitelial, atrofia conjuntival, inyección conjuntival bulbar, ciliar o mixta; quemosis, petequias, concreciones calcáreas.
- *Secreción:* Acuosa, mucosa, purulenta ( amarillenta o verdosa ), mucopurulenta, membranosa, espumosa, filamentosa.

B.- *Secundarios:*

- *Palpebrales*: Vesículas y ulceraciones, eritema o presencia de escamas a nivel del reborde palpebral.
- *Córnea*: Edema, erosión, queratitis puntata, úlcera marginal, úlcera central, pannus, microabscesos, puntos de Trantas, infiltrado marginal, anillo de Wessely.
- *Adenopatía preauricular*.
- *Periorbitarios*: Edema, eritema, hipersensibilidad.

### **1.2.- Criterios clasificadores de tipo de Conjuntivitis:**

- ***Conjuntivitis bacteriana***: Conjuntivitis con cultivo conjuntival positivo según criterios de Leibowitz <sup>39</sup>.
- ***Conjuntivitis vírica*** <sup>88</sup>:
  - Contexto epidemiológico.
  - Antecedente de cuadro vírico eruptivo (rubéola, varicela, herpes zona) , de vías respiratorias altas o sistémico (síndrome gripal).
  - Clínica: Conjuntivitis folicular o pseudofolicular, petequias conjuntivales, ulceraciones conjuntivales, secreción seromucosa o mucopurulenta si existe sobreinfección bacteriana, adenopatía preauricular, queratitis punteada epitelial, infiltrados subepiteliales o ulceración corneal (quemosis, edema palpebral, hemorragia conjuntival, presencia de verrugas o *Molluscum contagiosum*).
  - Evolución: Inicialmente unilateral para hacerse bilateral asimétrica en el transcurso de varios días.
- ***Conjuntivitis alérgica***:
  - Pruebas alérgicas positivas (Pruebas cutáneas, test de provocación conjuntival o IgE específica).
  - Antecedentes de atopia familiar o personal, aparición del cuadro conjuntival bajo condiciones concretas y reproducibles, carácter estacional o perenne de la conjuntivitis, el porte de lentes de contacto.
  - Clínica: Bilateral, fotofobia, quemosis, edema palpebral, secreción serosa o mucosa, reacción papilar o folicular

- **Dermatoconjuntivitis de contacto:** Desencadenamiento del cuadro en las 24-48 horas siguientes a la exposición con un contactante y mejoría del cuadro tras la supresión del mismo.
- **Blefarconjuntivitis:** Cuadro de conjuntivitis con signos inflamatorios del reborde palpebral <sup>43</sup>.

Tabla 39: Signos clínicos de blefaritis.

<i>Estafilocócica</i>	<i>Seborreica</i>	<i>Meibomitis</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collaretes</li> <li>• Rotura pestañas</li> <li>• Ulceración</li> <li>• Madarosis</li> <li>• Poliosis</li> <li>• Foliculitis</li> <li>• Orzuelo externo</li> <li>• Chalacios múltiples</li> <li>• Conjuntivitis crónica</li> <li>• Blefarconjuntivitis angular</li> <li>• Queratitis epitelial punteada</li> <li>• Infiltrados marginales corneales</li> <li>• Dermatitis infecciosa eccematoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dermatitis seborreica</i> (cuero cabelludo, párpados, cejas, zona glabellar, surco nasogeniano)</li> <li>• Eritema del reborde palpebral</li> <li>• Costras amarillentas grasientas</li> <li>• Escamas secas (sin eritema acompañante)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación y engrosamiento de los orificios de las glándulas de Meibomio</li> <li>• Obstrucción de los mismos por tapones de queratina (<i>Meibomitis obstructiva</i>)</li> <li>• Secreción espumosa</li> </ul>

- **Conjuntivitis irritativa:** Historia de exposición a irritantes físicos o químicos con negatividad de otras pruebas diagnósticas.
- **Conjuntivitis por parásitos:** Por visualización de los mismos.

### **1.3.- Criterios de inclusión:**

Se incluyó en el protocolo de estudio a los pacientes vistos en la Consulta del Servicio de Oftalmología del Hospital Nuestra Señora de Candelaria y del Centro de Especialidades de J.A. Rumeu Hardisson, que cumplieran los siguientes criterios:

- Acudir por primera vez al Servicio de Oftalmología.

- Padecer conjuntivitis o rinoconjuntivitis documentada por criterios clínicos.

#### **1.4.- Criterios de exclusión:**

##### **a.- Absolutos**

- Aquellos pacientes que ya habían sido diagnosticados o tratados de conjuntivitis anteriormente.

##### **b.- Relativos**

- Edad: No se estableció un límite de edad, sin embargo existe una parte de la población que es tratada por los pediatras y por la Consulta de Alergología sin ser remitida.
- En igual modo el estudio implicó diferentes exploraciones incluidas determinaciones analíticas con extracción de sangre, toma de muestras conjuntivales y pruebas alérgicas. Si por su edad, desarrollo o enfermedades intercurrentes se estimó que alguna de las pruebas puede representar un riesgo se excluyó por completo.
- Inadecuada colaboración para el estudio.

## **2.- Diseño**

Estudio observacional transversal (Sólo estudiamos un momento de la historia clínica de los pacientes y no su evolución).

## **3.- Fases del estudio**

Estudio rutinario a todos y cada uno de los pacientes que acudieron por primera vez a la consulta por padecer conjuntivitis, y que cumplían los criterios de inclusión mediante:

### **3.1.- Datos demográficos:**

- 1.- Identificación del paciente: N° de la Seguridad Social y N° de historia clínica.
- 2.- Edad
- 3.- Sexo

### **3.2.- Historia clínica:**

En ella se analiza:

- 1.- *Sintomatología ocular* que permita establecer el diagnóstico clínico inequívoco de conjuntivitis, tiempo de evolución de su enfermedad, anamnesis que sugería un factor alergénico (sintomatología perenne o estacional, empeoramiento domiciliario...).
- 2.- *Sintomatología sistémica* desarrollada de forma simultánea o próxima al cuadro de conjuntivitis.
- 3.- *Antecedentes familiares* de atopia.
- 4.- *Antecedentes personales* de procesos oftalmológicos y/o alérgicos.
- 5.- *Profesión* actual y anterior sobre todo aquellas que puedan influir en una exposición laboral a alérgenos. Se considera en estas el trabajo en contacto con zonas de almacenamiento de granos o paja y en general todo trabajo en zona agrícola que tenga relación con almacenamiento de alimentos.
- 6.- *Entorno* en que se desenvuelve el paciente, y con los que se puede establecer una relación temporal con la aparición de la sintomatología.
- 7.- *Tiempo de evolución* del proceso.
- 8.- *Curso clínico*: Agudo, subagudo, crónico, estacional o perenne.

### **3.3.- Exploración oftalmológica:**

- 1.- *Biomicroscopía anterior*: Explorando, con luz blanca y anérita a gran aumento, la conjuntiva (bulbares, tarsales y fondos de saco), la córnea y el reborde palpebral.
- 2.- *Palpación* para detectar la presencia de adenopatías preauriculares y submandibulares.

### **3.4.- Pruebas de laboratorio:**

- 1.- *Frotis, eosinofilia y cultivo conjuntival* con identificación de gérmenes y test de susceptibilidad.
- 2.- *Inmunofluorescencia directa* (IFD) o *aglutinación directa* para clamidia.



3.- *Pruebas alérgicas*: Se realizaron en la Consulta de Alergología del C.H. Ntra. Sra. de Candelaria cuando el cultivo conjuntival es negativo o cuando, pese a ser positivo, existe una alta sospecha de enfermedad alérgica basándose en la historia clínica.

- Batería de *pruebas cutáneas*:
  - Controles positivos y negativo
  - Ácaros:
    - *D. pteronyssinus*, *D. farinae*.
    - Ácaros de almacenamiento: *Blomia tropicalis*, *L. destructor*, *T. putrescentiae*, *A. siro*, *B. kulagini*, *E. maynei*, *C. arcuatus*, *G. fusca*.
  - Pólenes de gramíneas, *artemisia*, *parietaria*.
  - Epitelio de perro, gato, plumas.
  - Hongos: *alternaria*, *aspergillus*, *mucor*, *penicillium* y *cladosporium*.
  - Otros que por los datos de historia clínica se estimaron relevantes:
    - Alimentos.
    - Otros pólenes.
    - Medicamentos.
    - Otros (alergenos profesionales,...).
- *Pruebas especiales*: Test de provocación conjuntival (TPC).
- *Pruebas in vitro*:
  - Determinación de IgE e IgA en lágrima.
  - Determinaciones en sangre:
    - Hemograma.
    - IgE total.
    - IgE específica sérica (CLA, CAP-RAST) para aquellos alergenos que son positivos en las pruebas cutáneas, o en el

test de provocación conjuntival o bien existe una alta sospecha por la historia clínica.

- IgG, IgM e IgA séricas.
- IgA secretora salival.

## **4.- Metodología de laboratorio:**

### **4.1.- Cultivo conjuntival**

#### **-. Material:**

- Bastoncillos estériles (Torunda de algodón o de alginato).
- Medios de cultivo:
  - Agar sangre.
  - Mc Conkey agar.
  - Agar chocolate.
  - Sabouraud agar.
  - Tioglicolato caldo.
  - Brucella agar en medio anaerobio (para gérmenes anaerobios).

#### **-. Condiciones previas:**

El paciente interrumpió cualquier tratamiento que pudiese interferir el resultado del cultivo 24 horas antes.

#### **-. Metodología:**

- 1.- Humedecer el extremo de algodón del hisopo en suero fisiológico estéril.
- 2.- Frotar o hacer rodar el extremo del hisopo sobre la conjuntiva tarsal.
- 3.- Trazar las líneas de siembra sobre los medios de cultivo, dibujando las letras CD o CI sobre la base de la placa de Petri según se trate de la conjuntiva del ojo derecho o izquierdo.
- 4.- Pasar el mismo hisopo por la base de las pestañas y piel del canto interno.

- 5.- Trazar las líneas de siembra sobre los medios de cultivo dibujando las letras PD o PI sobre la base de la placa de Petri según se trate del párpado derecho o izquierdo.
- 6.- Marcar los medios de cultivo con los datos del paciente.
- 7.- Introducir los medios de cultivo en la estufa a 35°C en atmósfera de CO<sub>2</sub>.(3-10%) y mantenerlos durante 48 horas. El tioglicolato se mantiene durante 7 días para permitir el aislamiento de los gérmenes de crecimiento lento. El medio de Sabouraud debe sellarse y mantenerse a 30°C o a temperatura ambiente y mantenidos de 4 a 6 semanas. El agar Brucella para gérmenes anaerobios se mantiene durante 48-72 horas en medio anaerobio.

**- Identificación de Género y Especie:**

- 1.- Según metodología convencional del laboratorio de Microbiología, complementando con la utilización de sistemas de identificación API-20 E; API-20 A y API-20 S (Analytab Products, Plinvex, N.Y.).
- 2.- Sistemas semiautomatizados y automatizados para identificación: ATB-1520 (Biomerieux) y AutoMicrobic System (Vitek-System).

**- Test de Susceptibilidad:**

Es importante realizar una consideración en relación con la eficacia de los antibióticos a nivel conjuntival cuando se han demostrado eficaces *in vitro*. La eficacia de un antibiótico se ve modulada en razón de la farmacodinámica del mismo cuando es utilizado en colirio. En el momento de la instilación del colirio, la concentración del antibiótico es de 500 a 50.000 veces superior a la obtenida con su administración por vía general <sup>309</sup>, de forma que las cepas consideradas como intermedias pueden ser sensibles a estas concentraciones.

Por otro lado, la duración del efecto del antibiótico dependerá de que se mantenga su concentración mínima inhibitoria (CMI), la cual depende, a su vez, de la dilución del antibiótico y de su lavado en las lágrimas. El índice de renovación del *mare lacrimale* es para González de la Rosa *et col* <sup>310</sup> del 10% cada minuto. Es decir, que cada 10 minutos se renueva el 100% del mismo. Es necesario pues, que los antibióticos estén formulados de forma que persistan más tiempo en la conjuntiva. La administración del

antibiótico en forma de gel o de pomada permite un mayor persistencia del antibiótico, manteniéndose en concentraciones eficaces durante más tiempo.

En general, aquellos antibióticos que tienen una CMI mas baja pueden mantenerse eficaces durante un período de tiempo más largo, siendo, por ejemplo, de hasta 4 horas para las quinolonas <sup>309</sup>.

Hemos determinado la susceptibilidad antibiótica mediante:

- 1.- Método de difusión disco-placa, siguiendo criterios NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) para la mayoría de miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus* y *Streptococcus no Enterococcus*. Se utilizan como cepas controles: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2853.
- 2.- Sistemas automatizados para test de susceptibilidad:
  - ATB 1520 (Biomerieux).
  - Automicrobic System (Vitek-System).

Se testaron 2 perfiles de antibióticos:

- 1.- Perfil de antibióticos existentes en colirio o pomada oftalmológica comercializado y disponibles en disco de difusión para test de susceptibilidad estandarizado (NCCLS):
  - Gentamicina, tobramicina, neomicina, tetraciclinas, eritromicina, cotrimoxazol, rifampicina, cloramfenicol, norfloxacino y ciprofloxacino.
- 2.- Perfil de antibióticos que pueden utilizarse como colirio reforzado elaborado en farmacia o por vía subconjuntival o sistémica, como tratamiento coadyuvante en pacientes de riesgo o bien de las complicaciones asociadas <sup>311</sup>:
  - Penicilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, cefalotina, vancomicina, clindamicina.
  - Otros: Oxacilina, azlocilina, ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefotaxima, netilmicina, amikacina, aztreonam, imipenem.

Antibióticos evaluados en función del tipo de germen:

- *Staphylococcus aureus*:
  - Penicilina, ampicilina, oxacilina, cefalotina, gentamicina, tobramicina, amikacina, tetraciclinas, eritromicina, trimetoprim, vancomicina, rifampicina, cloramfenicol, clindamicina, norfloxacino y ciprofloxacino.
- *Staphylococcus plasmocoagulasa negativos (SCN)*:
  - Penicilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, oxacilina, cefalotina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina, tetraciclinas, eritromicina, trimetoprim, vancomicina, rifampicina, cloramfenicol, clindamicina, norfloxacino y ciprofloxacino.
- *Streptococcus sp.*:
  - Penicilina (Para *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus agalactiae*), ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, oxacilina, cefalotina, cefotaxima, gentamicina (para *Enterococcus sp.*), eritromicina, trimetoprim, rifampicina, vancomicina, cloramfenicol, clindamicina, norfloxacino, ciprofloxacino.
- *Haemophilus sp.*:
  - Penicilina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, cefalotina, cefotaxima, gentamicina, tobramicina, netilmicina, tetraciclinas, eritromicina, trimetoprim, rifampicina, cloramfenicol, norfloxacino.
- *Pseudomonas sp.*:
  - Azlocilina, ticarcilina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina, norfloxacino, ciprofloxacino, aztreonam, imipenem.
- *Enterobacteriaceae* y *Acinetobacter sp.*:
  - Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina clavulánico, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, tobramicina, netilmicina, amikacina, tetraciclinas, cotrimoxazol, rifampicina, cloramfenicol, norfloxacino, ciprofloxacino, ticarcilina, azlocilina.

**- Valoración de los resultados:**

A fin de descartar como posibles agentes etiológicos aquellos gérmenes que colonizan permanentemente la zona, o bien, los que se hallan en tan baja concentración que no justifican el cuadro, se valoraron los resultados comparando ambos ojos de forma cualitativa y cuantitativa.

Los casos etiquetados como *Staphylococcus epidermidis*, fueron analizados cualitativa y cuantitativamente según la técnica de Cagle & Abshire modificada <sup>312</sup> y utilizada por Leibowitz <sup>39</sup>, valorando como positivos aquellos casos que cursaban con más de 100 UFC, y fueron agrupados como *Staphylococcus coagulasa negativos (SCN)*.

**4.2.- Citología conjuntival**

**- Material:**

- Microscopio óptico.
- Portaobjetos para microscopio limpio.
- Anestésico tópico.
- Marcador indeleble.
- Espátula de platino (Kimura o de Lindner).
- Fijador (Metanol absoluto).
- Tinciones de Gram y Giemsa.

**- Condiciones previas:**

No se precisa ninguna condición especial.

**- Metodología:**

- 1.- Instilar una gota de colirio anestésico en el fondo de saco conjuntival.
- 2.- Raspar con el filo de la espátula de platino el área más inflamada de la conjuntiva, ya sea en la conjuntiva bulbar o tarsal, ejerciendo presión suficiente para blanquear la conjuntiva sin que sangre.
- 3.- Extender de forma uniforme el material obtenido sobre el portaobjetos, de forma que el material para estudio sea claramente visible.

4.- Secado del material al aire o fijado con metanol absoluto.

5.- Proceder a la tinción de la muestra.

- Fijar con metanol durante 5 minutos y dejar secar al aire.
- Inundar la preparación con cristal violeta durante 1 minuto.
- Aclarar con agua abundante.
- Inundar la preparación con solución yodada de Gram durante 1 minuto.
- Aclarar con agua abundante.
- Decolorar con solución decolorante hasta que el color se estabiliza.
- Aclarar con agua abundante.
- Inundar la preparación con safranina durante 30 segundos.
- Aclarar con agua abundante y dejar secar al aire.

6.- Estudio bajo microscopio.

### **4.3.- Pruebas para Chlamydia**

#### **a.- Inmunofluorescencia directa para Chlamydia:**

##### **-. Material:**

- Microscopio de inmunofluorescencia (x 40).
- Portaobjetos para microscopio limpio con círculo en su zona central.
- Anestésico tópico.
- Marcador indeleble.
- Espátula de platino (Kimura o de Lindner) o torunda estéril de algodón o dacron.
- Reactivos:
  - Reactivo 1: Anticuerpos monoclonales (ratón)
  - Reactivo 2: PBS (Fosfato salino tamponado) pH = 7,2.
  - Reactivo 3: Medio de montaje para IF (Azida de sodio: 1g/l).
- Fijador: Acetona.
- Porta de control con células de mamíferos con cuerpos clamidiales (Control +) y sin cuerpos clamidiales (Control -).

**- Condiciones previas:**

Limpiar todas las secreciones que pudiesen dificultar la interpretación de los resultados.

**- Metodología:**

***- Toma de la muestra:***

La toma de la muestra es la misma que la descrita para realizar la citología conjuntival.

- 1.- Frotar la superficie interna de los dos párpados para arrancar células. Eliminar las muestras hemorrágicas o purulentas.
- 2.- Hacer rodar la torunda sobre la superficie del círculo.
- 3.- Secar por completo al aire ambiental
- 4.- Verificar la presencia de la extensión.
- 5.- Fijar la muestra poniendo unas gotas de acetona sobre el círculo y dejando que se evapore.
- 6.- Escribir sobre el porta el nombre del paciente, la fecha y el tipo de muestra.
- 7.- Teñir inmediatamente o conservar el porta a 2-8 °C (hasta 7 días) o a - 20°C si se quiere conservar más tiempo.

***- Tinción:***

- 1.- Dejar los reactivos, el porta de control y los portas de muestras durante 15 minutos a temperatura ambiente.
- 2.- Poner una gota de reactivo 1 en los círculos de los portas.
- 3.- Incubar durante 15 minutos en cámara húmeda a temperatura ambiente.
- 4.- Eliminar el exceso de reactivo golpeando suavemente el borde de los portas sobre un papel de filtro.
- 5.- Lavar los portas con reactivo 2 (PBS) 2 veces en 5 minutos.
- 6.- Escurrir los portas golpeando suavemente el borde de los portas sobre un papel de filtro, añadir el reactivo 3 y poner un cubreobjetos.

***- Lectura:***

Se debe realizar a la hora de la tinción. Si se desea retrasar la lectura, se debe conservar la preparación a 2-8°C.



En el control se observan células epiteliales rosadas en el círculo (-) y de 10 a 20 cuerpos clamidiales fluorescentes en el círculo (+).

**- Valoración de los resultados:**

<b>Positivo</b>	Presencia de cuerpos clamidiales fluorescentes característicos (elementales o reticulados).
<b>Negativo</b>	Ningún cuerpo clamidial con presencia de 50 ó más células epiteliales.
<b>Ininterpretable</b>	Muestra sin cuerpos clamidiales y con menos de 50 células epiteliales, o con presencia de hematíes o leucocitos.

**b.- Aglutinación Directa con látex para Chlamydia (Clearview Chlamydia):**

Método de inmunoensayo rápido para detección de *Chlamydia trachomatis* mediante aglutinación directa con látex.

**-. Material:**

- Anestésico tópico.
- Marcador indeleble.
- Espátula de platino (Kimura o de Lindner) o torunda estéril de algodón o dacron.
- Unidad de Prueba Chlamydia Clearview con ventana de muestra, ventana de resultados y ventana de control.
- Reactivos:
  - Reactivo 1: Buffer de extracción con azida sódica 0,1%.
  - Reactivo 2: Control positivo conteniendo antígenos no infectivos de *Chlamydia* obtenidos de cultivo “*in vitro*”, mediante azida sódica 0,1%.
- Tubo de extracción.
- Unidad calefactora Clearview.
- Reloj o cronómetro.
- Cuentagotas.

**- Fundamento:**

Tras extraer los antígenos de clamidia por calentamiento de la muestra a 80°C junto con el reactivo 1, se añade el extracto a la ventana de muestra de la unidad de prueba Clearview Chlamydia, en donde reacciona con las partículas de látex marcadas con anticuerpos monoclonales frente al liposacárido género-específico de *Chlamydia*, contenidas en una tira absorbente. La tira absorbente situada bajo la ventana de resultados, contiene una raya de anticuerpos monoclonales anticlamidia inmovilizados, de forma que cuando se forma una línea en esta ventana, indica que la muestra contiene antígenos de clamidia.

**- Metodología:**

Dejar los reactivos y los hisopos a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de comenzar el ensayo.

- 1.- Comprobar que el calefactor está a 80°C +/- 2°C.
- 2.- Recoger la muestra conjuntival tal y como se describe en el apartado anterior.
- 3.- Añadir 0,6 ml de reactivo 1 en el tubo de extracción, introducir el hisopo que contiene la muestra y agitar.
- 4.- Colocar el tubo de extracción con el hisopo en el calefactor durante 10 a 12 minutos.
- 5.- Escurrir el líquido del hisopo presionando entre los dedos índice y pulgar.
- 6.- Desechar el hisopo.
- 7.- Dejar enfriar la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos, debiendo realizarse la prueba en las 3 horas siguientes.
- 8.- Aplicar 5 gotas del extracto en la ventana de muestra y 5 gotas del reactivo 2 en la ventana de control.
- 9.- Leer los resultados a los 15 minutos (permanecen estables durante 20 minutos).

**Valoración de los resultados:**

La aparición de una línea en la ventana control indica el correcto funcionamiento de la prueba. La aparición de una línea en la ventana de resultados indica la posibilidad de la prueba, independientemente de su intensidad con respecto al control. Si no aparece una

línea en la ventana control, indica que la prueba no ha funcionado correctamente y debe repetirse la prueba. Si no aparece la línea en la ventana de resultados y si aparece en la de control, significa que la prueba es negativa.

#### **4.4.- Pruebas alérgicas “in vivo”**

##### **a.- Test cutáneos:**

###### **- Tipos de Técnicas:**

- ***Epicutáneas:*** El alérgeno se coloca sobre la piel previamente escarificada (*cutirreacción*), o intacta puncionando a través de la gota de extracto (*Prick-test*)
- ***Intradérmica:*** El alérgeno se inyecta en la piel mediante aguja.

###### **- Unidades de valoración de los extractos alérgicos:**

- Métodos físico-químicos: Sólo muestran la cantidad de extracto.
  - *Peso/volumen:* gr/100 ml.
  - *Unidad Noon:* Cantidad de material antigénico extraído de un microgramo de polen seco.
  - *Unidad de nitrógeno proteico (PNU):* Indica el contenido de nitrógeno proteico de un extracto alérgico. Un miligramo de nitrógeno proteico equivale a 100.000 PNU (representa aproximadamente 6,25 mg de proteína).
- Métodos biológicos: Valora la respuesta que produce una determinada concentración de extracto alérgico.
  - *Unidades biológicas HEP:* 1 HEP/ml o 1000 unidades biológicas por ml, producen, por prick-test en individuos sensibilizados, una respuesta equivalente a la de un prick-test de clorhidrato de histamina a la concentración de 1 mg/ml (1/1.000).
  - *Unidad Biológica Nórdica (BU):* 100 BU/ml producen una pápula de 75 mm<sup>2</sup> por prick-test en individuos sensibilizados.
  - *Unidad Alérgica Americana (AU/AUR):* 200 AU/ml producen, por prick-test en individuos sensibilizados, una respuesta igual a la producida por la histamina a una concentración de 10 mg/ml (1/100).

**- Material:**

- 1.- Rotulador para piel.
- 2.- Papulímetro.
- 3.- Lanceta distribuida por Bayer-HSD con punta de 1 mm y topes laterales.
- 4.- Cronómetro.
- 5.- Control positivo: Dicloruro de histamina 10 mg/ml, equivalente a 6,14 mg/ml de histamina base.
- 6.- Control negativo: Solución glicerosalina con glicerina 50% y fenol 0,5%.
- 7.- Alergenos en solución glicerinada 50% y fenol 0,4%:
  - *D. pteronyssinus* estandarizado a 112,9/ml UBE con una concentración de 42% de alergeno mayoritario equivalente a 426 mg/ml.
  - *D. farinae* estandarizado a 43,250 UBE/ml, con una concentración de alergeno mayoritario 33,1%, equivalente a 67,3 mg/ml.
  - Gramíneas - Pólenes III-IV: 100 BU/ml (10 mg/ml).
  - Artemisia: 100 BU/ml (180 mg/ml).
  - Parietaria: 100 BU/ml (6 µg/ml).
  - Plantago: 100 BU/ml.
  - Alternaria: 100 BU/ml.
  - Cladosporium: 5% P/V.
  - Penicillium: 5% P/V.
  - Mucor mucedo: 5% P/V.
  - Aspergillus fumigatus: 5% P/V.
  - Epitelio de gato: 100 BU/ml (40 µg/ml).
  - Epitelio de perro: 100 BU/ml (40 µg/ml).
  - Plumaz: Gallina, periquito, canario y paloma (1 mg/ml).
  - Otros
- 8.- Disponer de un equipo de urgencias con:
  - Torniquete elástico.
  - Laringoscopio.
  - Sondaz laringotraqueales de varios calibres.

- Balón de resucitación manual.
- Jeringa cargada con adrenalina 1/1.000.
- Beta-adrenérgicos inyectables o presurizados.
- Vasoconstrictores.
- Teofilina.
- Antihistamínicos inyectables.
- Oxígeno.
- Sistema con fluidos para perfusión intravenosa.

**-. *Condiciones previas:***

- No se deben realizar en pacientes con síntomas agudos.
- La zona del antebrazo donde se realizaba debía estar libre de lesiones.
- Interrupción previa de toda medicación que pudiese interferir el test:
  - Anti-H1 desde 72 horas antes excepto: astemizol, ketotifeno o hidroxicina que fue 30 días y terfenadina 21 días.
  - b2-inhalados de corta duración 12 horas.
  - b2-inhalados de larga duración 48 horas.
  - Teofilinas de liberación retardada: 72 horas.
  - Teofilinas de corta duración: 12 horas.

**-. *Metodología:***

- 1.- Limpieza de la cara anterior del antebrazo con alcohol etílico de 70° y secado.
- 2.- Se deposita en el margen externo los alergenos antes indicados y controles positivo y negativo.
- 3.- Con una lanceta y a través de la gota de alergen se presiona la piel en un ángulo de 90 ° con la superficie cutánea.
- 4.- Lectura a los 15 minutos. Se delimita la pápula producida por el alergen con un rotulador, trasladándose a una hoja de registro, por medio de una cinta adhesiva transparente.

**-. Valoración de los resultados:**

- 1.- **Lectura inmediata:** entre diez y quince minutos después de su realización. Se considera positivo cuando la pápula es superior en 3 mm al control negativo <sup>313,</sup>  
<sup>314</sup>.
- 2.- **Aparición de reacción tardía (reacción dual):** algunos individuos alérgicos, con prueba cutánea de respuesta inmediata positiva, presentan, algunas horas después, otra segunda respuesta de tipo inflamatorio, caracterizada por edema y eritema difusos, prurito y calor. Suele iniciarse hacia las cuatro horas de realizada la prueba y alcanza un máximo a las seis u ocho horas. Existen suficientes datos que apoyan que los anticuerpos IgE también están involucrados en este tipo de respuesta.
- 3.- Una prueba positiva sólo indica que existen anticuerpos específicos para un alérgeno determinado, pudiendo no existir clínica relacionada en aproximadamente un 10% de los casos.

**b.- Test de provocación conjuntival:**

**-. Material:**

- Extractos alérgicos estandarizados biológicamente en concentraciones crecientes de 0,1, 1, 10 y 100 HEP/ml. de:
  - *D. pteronyssinus*.
  - *D. farinae*
  - *Artemisia*
  - *Parietaria*
  - *Plantago*
  - *Alternaria*
  - *Epitelio de perro*
  - *Epitelio de gato*
  - Otros.

Estos extractos no contienen conservante, por ello una vez preparados debían ser utilizados en el plazo de una semana, durante el cual se conservaban en nevera. Transcurrido este tiempo la fracción no utilizada se desechaba.

- Gotero para su administración conjuntival.

**-. Condiciones previas:**

- Consentimiento informado del paciente o familiar
- Paciente en situación asintomática
- Interrupción de toda mediación que pudiese interferir el test:
  - Anti-H1 desde 72 horas antes excepto: astemizol, ketotifeno o hidroxicina que fue un mes y terfenadina 21 días.
  - Cromoglicato sódico ocular o nasal: 72 horas
  - Esteroides inhalados nasales: 1 semana
  - b2-inhalados de corta duración 12 horas
  - b2-inhalados de larga duración 48 horas
  - Teofilinas de liberación retardada: 72 horas
  - Teofilinas de corta duración: 12 horas.

**-. Metodología:**

Se testa el alérgeno en diluciones progresivas. Como control se utiliza suero fisiológico.

	<i>VIAL 1</i>	<i>VIAL 2</i>	<i>VIAL 3</i>	<i>VIAL 4</i>
CONCENTRACIÓN	0.1 HEP /ml	1 HEP/ml	10 HEP/ml	100 HEP/ml

Se ha realizado según el método propuesto por Stefano Bonini<sup>315</sup>. Para su realización se administraba en el saco conjuntival 10 ml de la concentración menor del alérgeno. En el ojo contralateral se administra el mismo volumen del diluyente empleado en la preparación de las diferentes concentraciones (albúmina humana en solución salina).

La lectura se realizó a los 15-20 minutos. Si transcurrido este tiempo el test era negativo se administraba en el mismo ojo la siguiente concentración e igualmente en el ojo contralateral el mismo volumen de la solución diluyente. El test se finalizaba cuando se obtenía un resultado positivo o se alcanzaba la máxima concentración de ese alérgeno.

**- Valoración de los resultados:**

Se consideró como POSITIVA la presencia en el ojo donde se administró el alérgeno de signos de irritación conjuntival consistentes en prurito, eritema, inflamación y lagrimeo y, en el ojo en que se administraba el diluyente la ausencia de estos signos. En caso de presentarse signos de positividad en ambos ojos se consideró su resultado como nulo

Nunca se realizó provocación con más de un alérgeno en el mismo día. Cuando se obtuvo un resultado positivo y fue necesario realizar provocación con otro alérgeno en el mismo paciente, se esperó un mínimo de una semana antes de realizar la nueva provocación.

**4.5.- Pruebas alérgicas “in vitro”**

**a.- IgE total:**

Se utilizó el **método DELFIA** de IgE total en fase sólida. Método de dos emplazamientos fluoroinmunométricos en los que dos anticuerpos monoclonales (procedentes de monos) se dirigen contra dos determinantes antigénicos separados de la molécula de IgE. Los estándares o muestras que contengan IgE reaccionan primero con anticuerpos monoclonales inmovilizados, dirigidos contra el lugar antigénico específico de la cadena épsilon. Anticuerpos unidos a Europio dirigidos contra los diferentes lugares antigénicos de la cadena de la IgE reaccionan con el "bound" (ligado) IgE.

La solución acrecentadora disocia los iones europio del anticuerpo dentro de la solución donde ellos producen quelatos altamente fluorescentes con los componentes de la solución acrecentadora. A continuación puede medirse la fluorescencia, que es proporcional a la concentración de IgE de la muestra. Para clasificar los resultados la fluorescencia de las muestras se compara con la de los sueros de referencia testados en paralelo.

Precisión: Se obtuvieron los siguientes coeficientes de correlación (Cada muestra se valoró en 6 réplicas y en 6 ocasiones diferentes):



---

Niveles séricos	Coeficientes de variación (%)	
	Entre ensayos	Intra ensayos
10	10	4
65	8	3
800	10	9

Límite de detección: 0,5 U/ml, que se define como el valor de la media  $\pm 2$ DS.

Recuperación: La media de recuperación es  $102 \pm 13\%$ .

Reactividad cruzada: No se obtuvo reacción cruzada a las concentraciones fisiológicas con IgA, IgD, IgG e IgM.

**-. Material:**

- 1.- Estándares de IgE: el kit contiene cinco estándares de 0 U/ml, 1 U/ml, 10 U/ml, 100 U/ml y 1000 U/ml.
- 2.- Control: procedente de suero humano con una concentración de IgE indicada en el vial.
- 3.- Solución stock de trazador Anti-IgE-EU (monoclonal de ratón).
- 4.- Solución acrecentadora.
- 5.- Plato con 8 tiras de 12 pocillos cada una, revestidas con anticuerpos monoclonales de ratón.

**-. Metodología:**

- 1.- Preparación de los reactivos
  - Solución de lavado: el contenido del frasco se reconstituye con 960 ml de agua destilada.
  - Trazador Anti-IgE-EU: Se añade por cada 3 ml de buffer 30 ml de solución base trazadora. Se prepara en la primera hora antes de su uso.
  - Se realiza una curva estándar por duplicado de cada ensayo.  
(Todos los reactivos y muestras deben estar a temperatura ambiente).
- 2.- Seleccionar el número de tiras que se va a utilizar
- 3.- Lavar las tiras en la unidad de lavado utilizando el programa de prelavado.

- 4.- Pipetear 25 ml de cada uno de los estándares por duplicado en los diez primeros pocillos de la primera tira, a continuación se pipetea por duplicado el control y el resto de las muestras.
- 5.- Se coloca la bandeja en la unidad de dispensación y se añaden 200 ml de buffer a cada pocillo.
- 6.- Agitar lentamente durante una hora a temperatura ambiente.
- 7.- Se lleva la bandeja a la unidad de lavado donde se aspira el contenido de los pocillos y se practica el primer lavado.
- 8.- Se añade 200 ml de trazador Anti-IgE-Eu en cada pocillo haciendo uso del dispensador.
- 9.- Agitar lentamente durante una hora a temperatura ambiente.
- 10.- Aspirar y realizar el segundo lavado en la unidad de lavado.
- 11.- Añadir por medio de la unidad de dispensación 200 ml de la solución acrecentadora en cada pocillo.
- 12.- Agitar lentamente durante 5 minutos a temperatura ambiente y dejar reposar 10-15 minutos.
- 13.- Leer la fluorescencia en el fluorímetro.
- 14.- Cálculo de datos a través del ordenador.

**- Análisis de los resultados:**

*Tabla 40: Valores normales por edades de las diferentes inmunoglobulinas en suero y saliva.*

<i>Valores Normales por Edad</i>	<i>IgE KU/l</i>	<i>IgM mg/dl</i>	<i>IgG mg/dl</i>	<i>IgA Suero mg/dl</i>	<i>IgA secretora saliva mg/dl</i>
≤ 3 mese	< 11	16-169	317-871	3-67	4-18
≤ 6 meses	< 19	21-123	150-1010	5-92	4-18
≤ 2 años	< 46	41-235	337-1232	15-120	4-18
≤ 6 años	< 103	55-224	521-1413	26-213	4-18
≤ 9 años	< 250	57-238	698-1569	33-262	4-18
≤ 16 años	< 129	20-291	662-1634	68-302	4-18
Adultos	< 100	63-277	723-1685	70-382	4-18

**b.- IgE Específica mediante RAST**

Técnica de **Phadezym RAST (Radio Allergo Sorbent Test)** de Pharmacia <sup>316</sup>.

Se ensayaron sólo los alérgenos dudosos por prick-test o para verificar una reacción positiva o negativa obtenida por este método.

**.- Material:**

**.- Equipo**

- Espectrofotómetro: Spectrophotometer 515S - PERKIN ELMER.

**.- Reactivos**

- Solución de desarrollo (Phadezym RAST tracer): O-nitrofenil-Beta-galactosidasa (sustrato), y glutathione (reductor).
- Solución de parado: 4,2 g de carbonato de sodio en 100 ml de agua destilada.
- Solución de lavado del kit:

ClNa	9 g
Tween 20 al 0,05 %	16 ml
Agua destilada	hasta 1 l

- Cuatro sueros de referencia:
  - Suero A: con concentración de 17.5 PRU/ml (Phadebas RAST Unit/ml).
  - Suero B: 3.5 PRU/ml
  - Suero C: 0.7 PRU/ml
  - Suero D: 0.35 PRU/ml
- Reactivos Phadezym RAST reference.
- Discos de referencia.

**.- Fundamento:**

El suero a analizar se incubó con un alérgeno que está unido a una fase sólida (disco de celulosa). Si la muestra contiene IgE específica frente a ese alérgeno, se unirá al disco. Después de lavar, para eliminar todas las sustancias no unidas, se añade un anticuerpo monoclonal conjugado con una enzima, una peroxidasa, que reconoce sólo a la IgE unida a la fase sólida, formándose un complejo alérgeno-IgE-anti-IgE-Beta-

galactosidasa. Ahora para eliminar el conjugado no unido a la fase sólida, se realiza un nuevo lavado. El enzima inmovilizado en el complejo, se detecta mediante incubación con un sustrato ( $H_2O_2$ / OPD). De la actividad que la enzima desarrolla sobre el sustrato se obtiene un producto coloreado, la intensidad del color se lee en el espectrofotómetro, y es directamente proporcional a la cantidad de IgE específica presente en el suero.

**- Método:**

- 1.- Hacer una curva de referencia, colocando 4 discos de referencia en 4 tubos, y añadiendo sobre cada uno de ellos 50  $\mu$ l de los sueros de referencia (A, B, C, y D).
- 2.- Se coloca un disco del alérgeno a investigar y se le añaden 50  $\mu$ l del suero a testar.
- 3.- Se tapan los tubos y se incuban 3 horas a temperatura ambiente.
- 4.- A continuación se lavan 3 veces con la solución de lavado y se dejan secar bien los discos.
- 5.- Se añaden 50  $\mu$ l de conjugado (anti-IgE-Beta-galactosidasa) sobre cada uno de los discos. Se tapan los tubos y se incuban a 4°C durante toda la noche.
- 6.- Se lavan de nuevo 3 veces con la solución de lavado y se añaden 200  $\mu$ l de la solución de desarrollo en cada tubo, y otros 200  $\mu$ l, en dos tubos limpios sin discos ni suero, para realizar los blancos de lectura.
- 7.- Se tapan de nuevo y se incuban durante 2 horas a 37°C; posteriormente se añade 1 ml de la solución de parado y se mezcla bien.
- 8.- Ahora medimos en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 420 nm, ajustando el cero con los blancos.

**- Análisis de los resultados:**

Se expresan en PRU/ml (Phadebas RAST Unit/ml) en base a la curva de referencia, que se obtiene enfrentando discos de referencia (betula) a sueros humanos de referencia (anti-betula); con dicha curva, se calcula el valor de cada una de las muestras en estudio. Si la curva no posee un buen coeficiente de regresión deberá desecharse y se realizará de nuevo.

Cada uno de los sueros de referencia define un rango de valores (clases, de 0 a 4), que nos indican el nivel de IgE específica que posee el paciente:

- **Clase 0:** respuesta inferior a 0.35 PRU/ml, lo que significa que **no se detectan** anticuerpos.
- **Clase 1:** respuesta entre 0.35 y 0.7 PRU/ml, que se corresponde con un nivel **bajo** de anticuerpos.
- **Clase 2:** respuesta entre 0.7 y 3.5 PRU/ml, nivel **moderado** de anticuerpos.
- **Clase 3:** respuesta entre 3.5 y 17.5 PRU/ml, nivel **alto** de anticuerpos.
- **Clase 4:** respuesta superior a 17.5 PRU/ml, nivel **muy alto** de anticuerpos.

Se consideró un resultado como positivo cuando fue igual o superior a clase 2 (entre 0.7 y 3.5 PRU/ml).

**c.- IgE específica mediante CAP System Fluorenzimoanálisis:**

La determinación de IgE específica también se realizó en algunos casos por el método **CAP System Fluorenzimoanálisis** de Pharmacia <sup>317</sup>:

**-. Material:**

**- Equipo**

- Pharmacia Cap System - microplato de ensayo.
- Pharmacia Cap System - microplato de lectura.
- Bandejas transportadoras de los microplatos.
- Lavador - 96 (PHARMACIA).
- Instrumento de posicionamiento (Positioning guide - 96 de PHARMACIA).
- Fluorocount - 96 (PHARMACIA).
- Ordenador e Impresora.
- Distribuidor de InmunoCAP.
- Jeringuilla dispensadora modelo 8100 - NICHIRYO.
- Soporte de tubos portadores de InmunoCAP.
- Peine de transferencia de cartuchos.

- Pipeta de precisión de 50 µl.

**- Reactivos**

- Kit Pharmacia CAP System para 96 determinaciones.
- Estándares.
- Controles.
- CAP alérgenos: tubos portadores de los distintos alérgenos.

**- Fundamento:**

El alérgeno en cuestión está acoplado por unión covalente en el InmunoCAP, y reacciona con la IgE específica presente en el suero del paciente. Tras lavado para eliminar las IgE no específicas, se añaden anticuerpos anti-IgE marcados con una enzima formándose un complejo. Tras incubación, las anti-IgE-enzima no ligadas se eliminan por lavado, y el complejo ligado se incuba con una sustancia de desarrollo. Tras inhibición de la reacción, se mide la fluorescencia del eluido en el FluoroCount 96 TM; a mayor fluorescencia, mayor es la cantidad de IgE específica presente en el suero del paciente.

Los resultados se obtienen comparando la fluorescencia de las muestras de los pacientes con la de los sueros de referencia testados paralelamente.

El límite de detección (sensibilidad) de la técnica es de 0.35 kU/l. No se describe reactividad cruzada (especificidad) a concentraciones fisiológicas de IgA, IgD, IgG, e IgM.

El Kit dispone de:

1.- Reactivos fluoroinmunológicos:

- Enzima-anti-IgE, Beta-galactosidasa (antisuero monoclonal de conejo/topo). Color azul.
- Aditivo para la solución de lavado y solución de lavado concentrada.
- Solución de desarrollo: 4-metilumbeliferril-Beta-galactosido.
- Solución Stop.

2.- Estándares:

- Anti-IgE CAP (antisuero de oveja). Transportadores de 16 unidades.
- Estándares de IgE a concentraciones de: 0.35, 0.7, 3.5, 17.5, 50, y 100 kU/l.

3.- InmunoCAP:

- CAP alergenicos: en tubos portadores de 16 o 10 InmunoCAP.

4.- Controles:

- Se utilizaron controles de IgE específica de Pharmacia.

**-. Método:**

- 1.- Con el ordenador IBM (Phamas TM) procesamos los datos de los pacientes y se crean las hojas de trabajo. Mediante la guía de posicionamiento se procede a la repartición en los microplatos de los InmunoCAP y de los sueros.
- 2.- Se reconstituyen los controles, a ser posible el día anterior.
- 3.- Reconstituimos la solución de lavado, mezclando los dos reactivos de lavado del Kit, y completando hasta 500 ml con agua destilada.
- 4.- Preparar la bandeja con dos microplatos de ensayo, uno en medio y otro a la izquierda; colocar el microplato de lectura con su tirador a la derecha, y poner por encima la parrilla de elución; colocar la bandeja en la guía de posicionamiento 96.
- 5.- Con la ayuda del dispensador de InmunoCAP, ir poniendo en el microplato de en medio, primero los CAP Anti-IgE para los estándares, y los InmunoCAP-alergenicos apropiados para las muestras y los controles.
- 6.- En el microplato de la izquierda, pipetear 50  $\mu$ l de cada uno de los estándares por duplicado, de los controles, y de las muestras.
- 7.- Accionar el Lavador AW 96, con la solución de lavado, y hacer un rinse.
- 8.- Cargar la bandeja en el lavador, y hacer un prelavado de los InmunoCAP con la bandeja en posición 1.
- 9.- Transferir con la ayuda del peine, los InmunoCAP línea a línea al microplato de la izquierda, donde se encuentran las muestras. Cuando esté completa la primera tira, empezar a descontar el tiempo e incubar durante 30 minutos; antes de que

- termine la incubación, dispensar en cada pocillo del microplato central, 50  $\mu$ l de Enzima-anti-IgE.
- 10.- Al terminar la incubación lavar los InmunoCAP en el lavador, posición 2, “lavado de las muestras”.
  - 11.- Transferir los InmunoCAP, línea a línea, al microplato central con la ayuda del peine. Cuando se transfiera la primera línea empezar a contar el tiempo de incubación, que son 150 minutos, “incubación del conjugado”.
  - 12.- Lavar los InmunoCAP en el lavador, posición 1, “lavado del conjugado”.
  - 13.- Ahora se pipetea 50  $\mu$ l de la solución de desarrollo en cada pocillo del microplato de la izquierda, y se transfiere con la ayuda del peine los InmunoCAP línea a línea desde el microplato del centro al de la izquierda; dicha transferencia debe hacerse a un ritmo regular de 15 s (intervalos de tiempo del lavador). Dejar incubar durante 10 minutos.
  - 14.- Dos o tres minutos antes de terminar la incubación, transferir los InmunoCAP, línea a línea a la parrilla de elución, a la derecha de la bandeja.
  - 15.- Verter la solución Stop en el bloque de espaciado del lavador y poner la bandeja en el lavador para proceder a la dispensación en cada InmunoCAP de la solución Stop. Cuando toda la solución Stop ha sido dispensada, el AW 96 emite una señal sonora, sacar entonces la bandeja con cuidado y dejar en reposo unos 2 minutos hasta que la elución de los InmunoCAP haya terminado; ahora retirar cuidadosamente el microplato de lectura con el tirador.
  - 16.- Medir la fluorescencia del eluyente de cada pocillo en el Fluorocontador 96 conforme las instrucciones del manual de uso.

**- Análisis de los resultados:**

Los resultados se clasifican en clases de 0 a 6 de la siguiente manera:

- **Clase 0:** respuesta inferior a 0.35 KU/ml, lo que significa **ausencia** de Anti-IgE específica del alérgeno.
- **Clase 1:** respuesta entre 0.35 y 0.7 KU/ml, que se corresponde con una tasa **baja** de Anti-IgE específica del alérgeno.



- **Clase 2:** respuesta entre 0.7 y 3.5 KU/ml, tasa **moderada** de Anti-IgE específica del alérgeno.
- **Clase 3:** respuesta entre 3.5 y 17.5 KU/ml, tasa **elevada** de Anti-IgE específica del alérgeno.
- **Clase 4** respuesta entre 17.5 y 50 KU/ml, tasa **muy elevada** de Anti-IgE específica del alérgeno.
- **Clase 5:** respuesta entre 50 y 100 KU/ml, tasa **muy elevada** de Anti-IgE específica del alérgeno.
- **Clase 6:** respuesta superior a 100 KU/ml, tasa **muy elevada** de Anti-IgE específica del alérgeno.

Se consideró un resultado como positivo cuando fue igual o superior a clase 2 (entre 0.7 y 3.5 KU/ml).

**d.- IgE Total y Específica mediante DHS CLA Allergy Test (BAYER).**

El DHS-CLA Allergy Test se basa en una modificación no isotópica del RAST, y permite una determinación simultánea de los niveles de IgE para un gran número de alérgenos, así como la determinación semicuantitativa de la concentración de IgE total.

Se realizó sólo en los pacientes que dieron una reacción dudosa por prick-test o para verificar una reacción dudosa, positiva o negativa obtenida RAST o CAP.

**-. Material:**

***1) Equipo***

- Kit de *CLA-pettes*, que contiene:
  - 10 *CLA-pettes*.
  - 1 botella de 50 ml de buffer de lavado concentrado.
  - 10 vasitos desechables.
  - 10 tapones superiores y 10 tapones inferiores para las *CLA-pettes*.
  - 10 hojas de resultados, una tarjeta de lectura, 1 manual de instrucciones, y 3 hojas de planificación.
- Densitómetro.

- Fotocassette.
- Dispensador de buffer de lavado, y dispensador del fotorreactivo.

## 2) *Reactivos*

- Anticuerpo marcado:
  - Vial 1: diluyente para anticuerpo. PBS 0.01M, a pH 7.2,conteniendo estabilizadores proteicos y un 0.01% de timerosal como conservante.
  - Vial 2: anticuerpo concentrado. Anti-IgE humana marcada enzimáticamente en una solución 0.01M de PBS, pH 7.2, con estabilizadores proteicos y 0.01% de timerosal como conservante.
- Fotorreactivos:
  - Fotorreactivo A: Reactivo luminiscente en una solución 25 mM de NaOH.
  - Fotorreactivo B: 0.05M de Buffer borato, pH 9.4.
  - Fotorreactivo C: reactivo de tinción.
  - Fotorreactivo D: peróxido de hidrógeno.
- Unidad de película: una caja de Type 57 Polaroid<sup>®</sup> Land Film.

### **-. *Fundamento:***

El DHS-CLA Allergy Test emplea una pequeña pipeta de plástico desechable llamada *CLA-pette*, la cual contiene pequeños filamentos de celulosa con el alérgeno acoplado covalentemente. Además contiene un control negativo, un control positivo, y un filamento con anti-IgE humana para medir la concentración de IgE total en el suero del paciente.

Para hacer la prueba se llena la *CLA-pette* con suero del paciente y se incuba para la que la IgE se una a las tiras de celulosa marcadas. Tras la incubación del suero la *CLA-pette* se lava y se llena con una solución de Anticuerpo marcado enzimáticamente. Finalmente se añade una mezcla fotorreactiva y la *CLA-pette* es expuesta a una película Polaroid. La luz emitida en la reacción entre el anticuerpo marcado con la mezcla fotorreactiva impresiona la película; en la fotografía resultante, una banda blanca corresponde a una reacción positiva. La transmitancia de cada banda se mide utilizando

el densitómetro CLA. El grado de transmitancia es directamente proporcional a la IgE total y específica en el suero del paciente.

El control negativo de la *CLA-pette* mide la reacción inespecífica en la muestra de cada paciente. Los niveles de IgE total y específica del paciente, menos la reacción inespecífica, son automáticamente calculados en el densitómetro para determinar la clasificación de cada respuesta.

**-. Método:**

Marcar cada CLA-pette con la identificación de cada paciente.

***Fase 1. Incubación del suero.***

- 1.- Colocar aproximadamente 2 ml de la muestra de suero en un vasito desechable.
- 2.- Ensamblar la jeringuilla al orificio superior de la *CLA-pette* correspondiente.
- 3.- Introducir el extremo inferior de la *CLA-pette* en el suero y extraer lentamente el émbolo de la jeringuilla hasta que el suero llene completamente la *CLA-pette*, colocarle el tapón inferior, y quitar la jeringuilla y colocarle el tapón superior. A continuación se dejan incubando las *CLA-pettes* con el suero durante 16 - 24 horas, a temperatura ambiente.

***Fase 2. Incubación del anticuerpo.***

- 1.- Quitar los tapones inferior y superior dejando caer el suero.
- 2.- Ahora se lavan 3 veces cada *CLA-pette* mediante el dispensador acoplado a la parte superior, con 10 ml del buffer diluido ( los 50 ml de buffer de lavado concentrado se mezclan con 950 ml de agua destilada desionizada).
- 3.- Poner aproximadamente 1.5 ml de la mezcla reactiva del anticuerpo, por cada *CLA-pette* a testar, e incubar a temperatura ambiente durante 4 horas ( $\pm$  15 minutos).
- 4.- Extraer el reactivo y lavar 3 veces cada *CLA-pette*.

***Fase 3. Exposición de la película.***

- 1.- Colocar la película en el fotocassette.

- 2.- Preparar la mezcla fotorreactiva mezclando los fotorreactivos A, B, C, D, y acoplado la jeringa al orificio superior llenar cada *CLA-pette*, taparlas colocando el tapón y limpiarles la superficie externa con un paño seco.
- 3.- Cargar las *CLA-pettes* numeradas con la cara de los filamentos hacia fuera en las correspondientes aberturas numeradas en blanco de la tapa del fotocassette, cerrarlo y colocarlo en posición vertical para eliminar las posibles burbujas y evitar las fugas de líquido sobre la película.
- 4.- Exponer la película durante el tiempo óptimo indicado para cada lote, colocar la palanca del fotocassette en la posición “P” (proceso) y extraer rápidamente la película, dejándola en proceso durante 30 - 60 segundos; a continuación retirar las solapas del sobre de la película y rasgar el sobre hasta el tope metálico de abajo, retirando el positivo y desechando el sobre y el negativo.
- 5.- Escribir los números asignados de izquierda a derecha, encima de las perforaciones de la parte inferior de la fotografía.
- 6.- Cubrir la fotografía con el protector (Film Coater) y dejar secar de 10 a 15 minutos.
- 7.- Colocar la fotografía en la cortadora y dividir la fotografía en perfiles individuales; colocar cada perfil en una tarjeta de lectura, alineando la banda superior marcada con “P”.

#### ***Fase 4. Resultados.***

Introducir la tarjeta de lectura en el densitómetro por el extremo indicado por la flecha, y presionar suavemente hasta que el alimentador sujete la tarjeta. El densitómetro lee automáticamente cada perfil e imprime la calificación de cada banda.

El densitómetro mide la transmitancia (en voltios) de la banda blanca correspondiente a cada filamento. Para calcular el nivel de IgE, obtiene automáticamente la diferencia entre el control negativo y el alérgeno a testar o la banda de IgE total; la diferencia entre los voltios de la tira no reactiva y el control negativo es menor de 0.06 voltios.

**- Análisis de los resultados:**

La clasificación de las respuestas de IgE específica, e IgE Total del paciente se basa en los siguientes niveles:

Tabla 41: Valoración del DHS CLA Allergy Test.

<i>Clase DHS-CLA</i>	<i>Voltios netos</i>	<i>Concentración IgE específica</i>	<i>Concentración IgE Total</i>
0	<0.06	No detectable	Muy baja
0= (1/0)	0.06-0.18	Muy baja	Baja
1	0.18-0.67	Baja	Baja - moderada
2	0.67-1.9	Moderada	Moderada - Alta
3	1.9-3.5	Alta	Alta
4	>3.5	Muy alta	Muy Alta

**e.- IgE e IgA en lágrima e IgA secretora salival:**

**- Material:**

- Micropipetas de 5, 10 ó 20 µl.
- Cebollas.
- Tubo de Ensayo.
- Sistema de determinación de IgE por RIA (sistema Coat-a-Count Total IgE IRMA de DPC)
- Sistema de determinación de IgA por turbidimetría (Turbiquant).

**- Condiciones previas:**

Interrupción de toda medicación que pueda alterar los resultados según la tabla 24.

**- Metodología:**

- 1.- Provocar lagrimeo abundante mediante irritación con cebolla durante 30 a 45 minutos.
- 2.- Recoger 50 µl de lágrimas mediante la micropipeta, que se recogen en un tubo de ensayo.
- 3.- Determinación de inmunoglobulinas en lágrima mediante radioinmunoanálisis con I<sup>125</sup> (IgE) y mediante turbidimetría (IgA).

**- Análisis de los resultados:**

Tabla 42: Inmunoglobulinas en lágrima en las inflamaciones oculares <sup>318</sup>.

<i>Conjuntivitis</i>	<i>IgE</i>	<i>IgA</i>	<i>IgG</i>	<i>IgM</i>
Alérgica <sup>319</sup>	LE	N	LE	ND
Vernal <sup>319</sup>	E	N	E	E
Papilar gigante <sup>320</sup>	E	N	E	E
Adenovírica <sup>321</sup>		N	E	LE
Bacteriana <sup>322</sup>		E	LE	OE
Blefarconjuntivitis <sup>322</sup>		E	OE	ND

(E: Elevada; LE: Ligeramente elevada; OE: Ocasionalmente elevada; ND: No detectada; N: normal)

	<i>IgE</i>	<i>IgA en lágrima</i>	<i>IgA salival</i>
0Negativo	≤ 10 U/ml	2-20 mg/dl	3-30 mg/dl
Positivo	> 10 U/ml	> 20 mg/dl	> 30 mg/dl

## **5.- Método estadístico**

La recogida de datos y el análisis posterior se llevó a cabo con el programa RSigma (HORUS), en un ordenador tipo IBM PC compatible con procesador Pentium 90.

### **5.1: Justificación del tamaño de la muestra:**

El tamaño de la muestra en la que se llegó a un diagnóstico (n= 207) nos permite garantizar un intervalo de confianza de + 0,1% con nivel de significación  $\alpha = 0,01$  (nivel de confianza del 99%), para los resultados referidos al total de pacientes captados (290), considerando que los porcentajes extremos de las diferentes categorías están entre 1 y 50 .

Lo anterior queda justificado considerando el valor que puede alcanzar en los casos más altos dichos porcentajes (50%) y usando como estimación de los márgenes de error:

$$n = p \cdot q (Z_{\alpha/\epsilon})^2$$

Donde:

p = probabilidad de presentarse el suceso

q = es su complementario (1-p), es decir la probabilidad que no suceda

$Z_{\alpha}$  = valor de la tabla de la normal correspondiente a un nivel de confianza (1- $\alpha$ ).

Para un 99 % de seguridad tiene como valor 1,92

$\epsilon$  = Magnitud o precisión del intervalo de confianza o error de muestreo máxima que se tolera

Despejando  $\epsilon$ :

$$e = \sqrt{\frac{Z_{\alpha} \cdot p(1-p)}{n}}$$

Para P=50%:

$$e = \sqrt{\frac{1,92 \cdot 50 \cdot 50}{207}} = 4,81$$

Para P=1%:

$$e = \sqrt{\frac{1,92 \cdot 1 \cdot 99}{207}} = 0,95$$

Obtuvimos un error estándar  $\varepsilon = 0,95$  para las categorías que representen un 1% de la muestra, y un  $\varepsilon = 4,81$  para las categorías que representen un 50%.

Estos márgenes de error se ven reducidos cuanto más alejado del 50% sea el valor de las categorías estudiadas con respecto del total de la muestra.

## **5.2 Análisis estadístico:**

Las variables cuantitativas se han descrito mediante el índice de centralización (media aritmética) acompañado de un índice de dispersión (desviación estándar) además de los valores máximo y mínimo.

Las variables cualitativas se describen mediante n° de casos, frecuencias absolutas (% de casos) y relativas (% de respuestas) en porcentajes.

Las variables cualitativas se analizan mediante  $\text{Chi}^2$ , utilizando la prueba exacta de Fisher en los casos en que fue necesario. Las variables cuantitativas se analizan mediante t de Student.

Se emplearon pruebas no paramétricas (Mc Nemar o Wilcoxon) para establecer el grado de acierto entre los diagnósticos de sospecha y los diagnósticos finales.

Los tests estadísticos fueron aplicados con un 5% de significación estadística ( $P < 0,05$ ).



## **IV.- RESULTADOS**

**1.- MUESTRA:****1.1.- Datos demográficos****- Edad**

Tabla 43: Edad media de los diferentes grupos muestrales de estudio.

	<i>Conjuntivitis en Consulta</i>	<i>Conjuntivitis en Consulta con Diagnóstico Final</i>	<i>Conjuntivitis Bacterianas en Ambulatorio</i>	<i>Flora</i>
Edad	39,69 +/- 22,04	38,90 +/- 22,57	42,07 +/- 34,77	66,82 +/- 15,22
Rango	0,06 a 96	0,1 - 82	0,1 a 96	10 - 87
n	290	207	80	260

No se observan diferencias significativas entre las edades de los 3 primeros grupos, y sí con el grupo tomado para hallar la flora conjuntival normal. Ello se debe a que este grupo fue tomado de los pacientes que iban a ser intervenidos de cataratas, que es un grupo de edad superior a la población normal.

**- Sexo:**

Tabla 44: Distribución por sexo.

	<i>Conjuntivitis en Consulta</i>	<i>Conjuntivitis en Consulta con Diagnóstico Final</i>	<i>Conjuntivitis Bacterianas en Ambulatorio</i>	<i>Flora</i>
Varones	127	96	38	126
Mujeres	163	111	42	134
n	290	207	80	260

No se observan diferencias significativas en la distribución por sexos observada en las diferentes muestras.

### **1.1.1.- Casos sin diagnóstico final**

En 83 casos no se llegó a un diagnóstico etiológico final, al haberse observado pruebas microbiológicas y alergológicas negativas (14 casos, 4,82%) o por no haber completado las pruebas (69 casos, 23,79%).

#### **- Edad**

Tabla 45: Edad media en grupo sin diagnóstico final.

	<i>Conjuntivitis en Consulta sin diagnóstico final</i>
Edad	40,91 +/- 20.53
Rango	0,063 a 96
n	83

No existen diferencias significativas con los otros grupos, salvo con el grupo tomado para hallar la flora conjuntival.

#### **- Sexo**

Tabla 46: Distribución por sexo en grupo sin diagnóstico final.

	<i>Conjuntivitis en Consulta sin diagnóstico final</i>
<i>Varones</i>	31
<i>Mujeres</i>	52
<i>n</i>	83

No existen diferencias significativas con los otros grupos estudiados.

**- Diagnóstico de sospecha en los casos sin diagnóstico final**

En dos de los 83 casos no se estableció un diagnóstico de sospecha (n=81). Entre los diagnósticos de sospecha realizados predominó la conjuntivitis atópica simple (50,61%), seguida de la conjuntivitis bacteriana (18,51%), la dermatconjuntivitis alérgica de contacto (DCAC) (11,11%) y la blefaroconjuntivitis estafilocócica (BC-estafilocócica) (9,63%).

Tabla 47: Diagnóstico de sospecha en grupo sin diagnóstico final.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Bacteriana	15	18,07	18,52
BC- estafilocócica	8	9,64	9,88
QC- inclusión	1	1,20	1,23
Atópica simple	42	50,60	51,85
DCAC	9	10,84	11,11
QC_ atópica	6	7,23	7,41
Irritativa	1	1,20	1,23
Meibomitis	1	1,20	1,23
<b>Total</b>	<b>83</b>	<b>100,00</b>	<b>102,47</b>

n=81

Tabla 48: Frecuencia de diagnósticos de sospecha agrupados en los pacientes vistos en consultas.

Grupo	FA	%Casos	Tipo	FA	%Rtas.	%Casos
Mixtas	2	2,47	Mixtas	2	2,38	2,47
Infecciosas	22	27,16	Bacterianas	0	0,00	0,00
			Víricas	22	26,19	27,16
			Clamidia	0	0,00	0,00
			Parásitos	1	1,19	1,23
			Hongos	0	0,00	0,00
			Mixtas Infecciosas	0	0,00	0,00
No-infecciosas	57	70,37	Alérgicas	54	64,29	66,67
			No-alérgicas	1	1,19	1,23
			Mixtas No-infecciosas	1	1,19	1,23
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100,00</b>	<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>96,43</b>	<b>100,00</b>

Existen diferencias significativas entre las frecuencias de diagnósticos observadas en este grupo y los diagnósticos de sospecha en las conjuntivitis en las que se llegó a un diagnóstico final. La proporción de conjuntivitis alérgicas en el grupo de conjuntivitis sin diagnóstico final es significativamente superior.

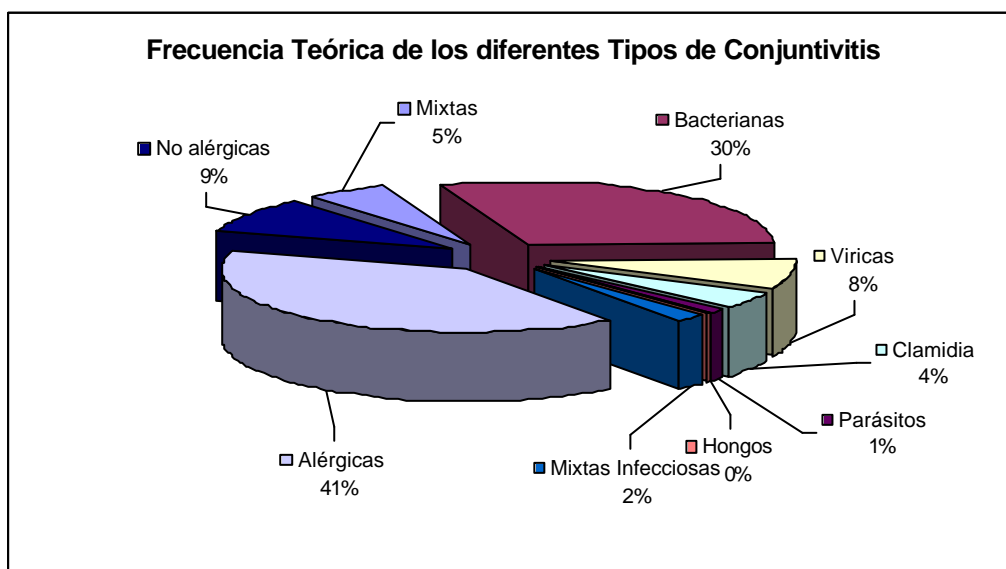
Estas diferencias pueden ser debidas a que los pacientes tuvieron mayor dificultad para realizarse las pruebas alérgicas que las bacteriológicas, puesto que tenían que trasladarse del Centro de Especialidades a la Residencia.

Considerando el nivel de acierto entre los diagnósticos de sospecha y los diagnósticos finales, si estos pacientes se hubiesen hecho las pruebas, la proporción de conjuntivitis alérgicas observada en la muestra estudiada habría sido superior a la de las conjuntivitis infecciosas.

Tabla 49: Frecuencia teórica calculada de diagnósticos finales si no hubiese habido casos sin diagnóstico final.

Grupo	FA	%Casos	Tipo	FA	%Casos
Mixtas	15	5,40	Mixtas	15	5,40
Infecciosas	127	45,68	Bacterianas	84	30,22
			Víricas	21	7,55
			Clamidia	12	4,32
			Parásitos	3	1,08
			Hongos	1	0,36
			Mixtas Infecciosas	6	2,16
No-infecciosas	142	51,08	Alérgicas	110	39,57
			No-alérgicas	26	9,35
<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>	<b>Total</b>	<b>278</b>	<b>100,00</b>

Fig. 10: Frecuencia teórica calculada de diagnósticos finales si no hubiese habido casos sin diagnóstico final.



## 2.- CONJUNTIVITIS VISTAS EN CONSULTA

### 2.1.- Frecuencia de diagnósticos de sospecha

Valorando aquellos pacientes en los que se llegó a un diagnóstico final y que presentaban conjuntivitis alérgica e infecciosas de forma simultánea como conjuntivitis mixtas (2,41%), observamos que predominó la sospecha de conjuntivitis infecciosa (51,21%) sobre la no-infecciosa (46,38%). (Tabla 50).

El diagnóstico sospechado con mayor frecuencia fue el de conjuntivitis bacteriana (29,95%) seguido de la conjuntivitis atópica simple (28,5%), las conjuntivitis víricas (16,43%), la blefaroconjuntivitis estafilocócica (9,66%), la dermatconjuntivitis alérgica de contacto (6,76%) y las conjuntivitis irritativas (2,90%) (Tabla 51).

Tabla 50: Frecuencia de diagnósticos de sospecha agrupados en los pacientes vistos en consultas.

Grupo	FA	%Casos	Tipo	FA	%Casos
Mixtas	5	2,41	Mixtas	5	2,42
Infecciosas	106	51,21	Bacterianas	74	35,75
			Víricas	24	11,59
			Clamidia	2	0,97
			Parásitos	3	1,45
			Hongos	0	0,00
			Mixtas Infecciosas	3	1,45
No-Infecciosas	96	46,38	Alérgicas	88	42,51
			No-alérgicas	8	3,86
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100,00</b>

Fig. 11: Frecuencias observadas en consulta de los diferentes tipos de conjuntivitis.

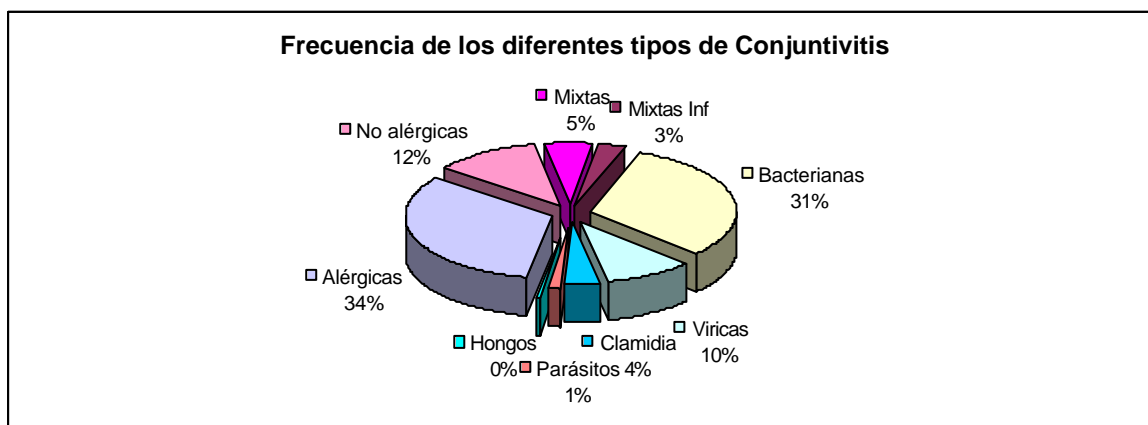


Tabla 51: Frecuencia de diagnósticos de sospecha en los pacientes vistos en consultas.

Grupo	Subgrupo	Nombre	FA	%Resp.	%Casos	
INFECCIOSAS	BACTERIANA	Bacteriana	62	27,68	29,95	
		BC- estafilocócica	20	8,93	9,66	
	CLAMIDIA	QC- inclusión	0	0,00	0,00	
		Tracoma	3	1,34	1,45	
	VIRICA	Vírica	17	7,59	8,21	
		QCE	12	5,36	5,80	
		Herpes	2	0,89	0,97	
		Molluscum	1	0,45	0,48	
		Papiloma	2	0,89	0,97	
	MICOTICA	Micótica	0	0,00	0,00	
	PARÁSITARIA	Miasis	3	1,34	1,45	
NO- INFECCIOSAS	ALERGICAS	Atópica simple	59	26,34	28,50	
		DCAC	18	8,04	8,70	
		Vernal- T	2	0,89	0,97	
		Vernal- L	1	0,45	0,48	
		Vernal- mixta	4	1,79	1,93	
		Flictenular	2	0,89	0,97	
		QC- atópica	3	1,34	1,45	
		Rosácea	3	1,34	1,45	
		CPG	2	0,89	0,97	
		NO-ALERGICAS	Irritativa	6	2,68	2,90
			Meibomitis	0	0,00	0,00
BC- seborreica	1		0,45	0,48		
QC- sicca	0		0,00	0,00		
Foliculosis	1		0,45	0,48		
<b>Total</b>			<b>224</b>	<b>100,00</b>	<b>108,21</b>	

n=207

## **2.2.- Frecuencia de diagnósticos finales**

El total de conjuntivitis infecciosas fue de 115, y el de no-infecciosas de 103. 11 casos estuvieron incluidos en ambos grupos (Conjuntivitis de tipo mixto). Valorando aquellos pacientes que presentaban conjuntivitis alérgica e infecciosas de forma simultánea como conjuntivitis mixtas (11 casos, 5,31%), observamos un predominio de las conjuntivitis infecciosas (104 casos, 50,24%) sobre las no-infecciosas (92 casos, 44,44%) (Tabla 52, Tabla 53 y Fig. 11).

El diagnóstico final predominante fue el de conjuntivitis bacteriana (33,82% de los casos), seguido de la conjuntivitis atópica simple (22,22%), vírica (10,14%), dermatconjuntivitis alérgica de contacto (7,25%), irritativa (6,76%), queratoconjuntivitis de inclusión (4,35%) (Tabla 52, Tabla 53).

Tabla 52: Frecuencia de diagnósticos finales agrupados en los pacientes vistos en consultas.

Grupo	FA	%Casos	Tipo	FA	%Casos
Mixtas	11	5,31	Mixtas	11	5,31
Infecciosas	104	50,24	Bacterianas	65	31,40
			Víricas	21	10,14
			Clamidia	8	3,86
			Parásitos	3	1,45
			Hongos	1	0,48
			Mixtas Infecciosas	6	2,90
No-infecciosas	92	44,44	Alérgicas	70	33,82
			No-alérgicas	22	10,63
<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100,00</b>	<b>Total</b>	<b>207</b>	<b>100,00</b>

Tabla 53: Diagnóstico final global.

Grupo	Subgrupo	Tipo	FA	%Resp.	%Casos
INFECCIOSAS	BACTERIANA	Bacteriana	70	62,50	33,82
		BC- Estafilocócica	15	13,39	7,25
		QC- Inclusión	9	8,04	4,35
	CLAMIDIA	Tracoma	3	2,68	1,45
	VIRICA	Vírica	21	18,75	10,14
		QCE	10	8,93	4,83
		Herpes	2	1,79	0,97
		Molluscum	2	1,79	0,97
		Papiloma	3	2,68	1,45
	MICOTICA	Micótica	1	0,89	0,48
PARÁSITARIA	Miasis	3	2,68	1,45	
NO- INFECCIOSAS	ALÉRGICAS	Atópica simple	48	42,86	23,19
		DCAC	16	14,29	7,73
		Vernal	6	5,36	2,90
		Flictenular	2	1,79	0,97
		QC- atópica	3	2,68	1,45
		Rosácea	3	2,68	1,45
		CPG	2	1,79	0,97
	NO-ALÉRGICAS	Irritativa	14	12,50	6,76
		Meibomitis	8	7,14	3,86
		BC- Seborreica	8	7,14	3,86
	QC- Sicca	1	0,89	0,48	
	Foliculosis	1	0,89	0,48	
		<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>	<b>121,26</b>

n=207



### **2.3.- Correlación entre diagnósticos de sospecha y diagnósticos finales:**

En este estudio no se ha podido rechazar la hipótesis de igual distribución de las variables diagnóstico de sospecha y diagnóstico final agrupadas en las categorías de infecciosa y no infecciosa, con una  $P = 0,38$  (Riesgo del 38% de rechazar la  $H_0$  indebidamente) (Wilcoxon).

Agrupando en infecciosas, no-infecciosas y mixtas, siguen sin existir diferencias significativas ( $P=0,31$ , Wilcoxon).

Dentro de las infecciosas, agrupadas en bacterianas, víricas, micóticas y por parásitos, si hubo diferencias significativas en las conjuntivitis bacterianas ( $P=0,01$ , Wilcoxon).

En las no-infecciosas, agrupadas en alérgicas y no-alérgicas, si existieron diferencias significativas entre el diagnóstico de sospecha y el final ( $P=0,002$ ).

## 2.- AFLUENCIA GLOBAL DE CONJUNTIVITIS

Considerando las referencias de Duke Elder <sup>252</sup> y los estudios realizados por Feigenbaum, Jones , Cabau <sup>252</sup>, Verma *et col* <sup>323</sup> y por Al Iraki <sup>324</sup> en los que se describe una incidencia estacional de las conjuntivitis, y observada la forma de las curvas temporales recogidas en nuestro estudio (Fig. 12 y Fig. 13), optamos por acumular la afluencia mensual de los años observados en el estudio.

Fig. 12: Curvas de afluencia mensual de conjuntivitis a la consulta desglosada por años.

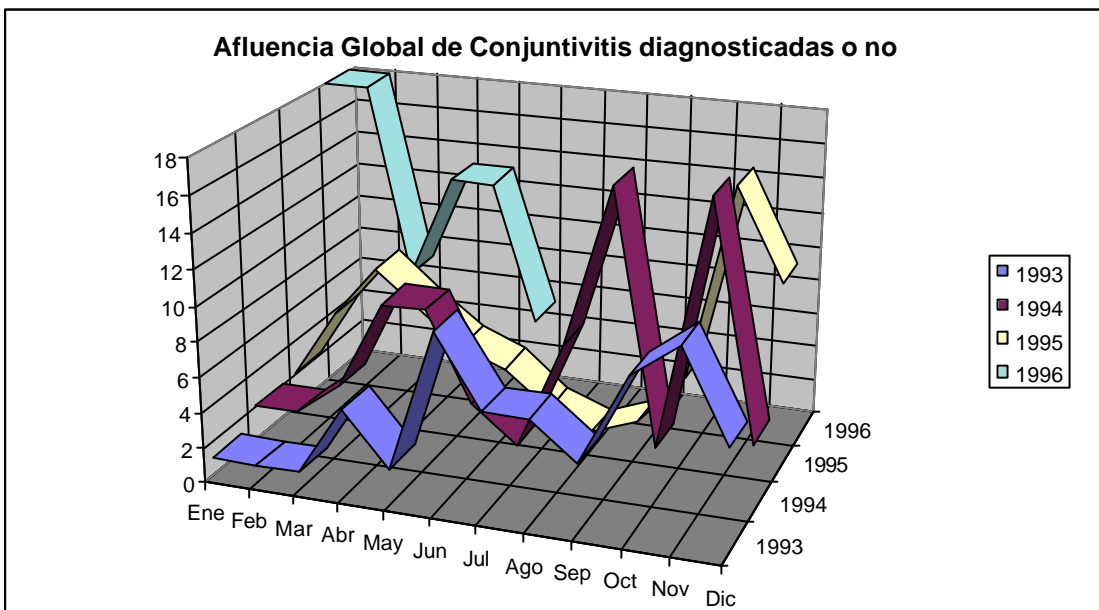
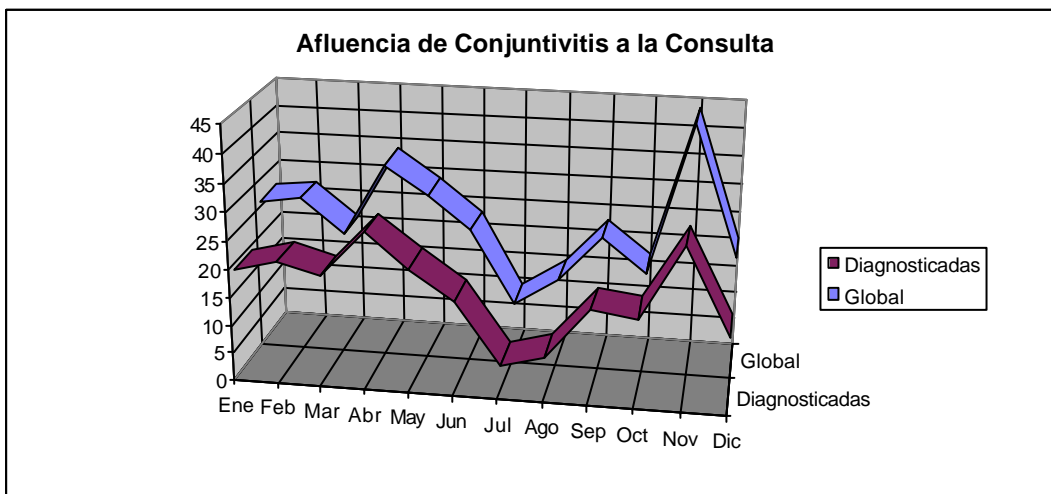


Fig. 13: Curva de afluencia mensual acumulada de conjuntivitis a la Consulta.



La afluencia acumulada observada ha sido mayor en los meses de enero a junio septiembre y noviembre (Tabla 54, Tabla 55, Fig. 12 y Fig. 13), observándose los picos máximos en Abril y en Noviembre.

Tabla 54: Afluencia global de conjuntivitis a consultas diagnosticadas o no.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	1	2	2	21	26
Feb	1	2	6	18	27
Mar	1	4	9	7	21
Abr	5	9	7	13	34
May	2	9	5	13	29
Jun	10	4	4	5	23
Jul	6	2	2		10
Ago	6	8	1		15
Sep	4	17	2		23
Oct	9	3	5		17
Nov	11	17	16		44
Dic	6	4	11		21
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>81</b>	<b>70</b>	<b>77</b>	<b>290</b>

Tabla 55: Afluencia global de conjuntivitis diagnosticadas.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	1	1	17	19
Feb	1	2	6	12	21
Mar	0	3	9	7	19
Abr	3	6	7	11	27
May	2	5	5	9	21
Jun	5	3	4	4	16
Jul	2	2	1		5
Ago	2	5	0		7
Sep	2	12	2		16
Oct	8	3	4		15
Nov	9	9	10		28
Dic	4	4	5		13
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>60</b>	<b>207</b>

### **3.- CONJUNTIVITIS INFECCIOSAS**

#### **3.1.- Flora conjuntival normal**

Los gérmenes aislados predominantemente en la flora conjuntival fueron de tipo gram positivo, preponderando el *S. coagulasa negativo* (69,62% de los pacientes), seguido de *Corynebacterium sp.*, *S. aureus*(3,46%), *St. viridans* (3,08%). De entre los gram negativos predominaron *Proteus sp* (1,15%), *Morganella morgani* (1,15%), *Haemophilus influenzae* (1,15%), *Escherichia coli* (0,77%), y *Enterobacter sp* (0,77%).

En 29 casos (11,15%) el aislamiento fue negativo.

Tabla 56: Flora conjuntival normal.

GRAM	Nombre	FA	%Resp,	%Casos
CGP	SCN	181	30,94	69,62
	<i>S. Aureus</i>	9	1,54	3,46
	<i>St. Viridans</i>	8	1,37	3,08
	<i>St. Beta haemolyticus</i>	1	0,17	0,38
CGN	<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0,17	0,38
BGP	<i>Corynebacterium sp.</i>	140	23,93	53,85
	<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0,17	0,38
	<i>Escherichia coli</i>	2	0,34	0,77
	<i>Proteus sp.</i>	3	0,51	1,15
	<i>Morganella morgani</i>	3	0,51	1,15
BGN	<i>Enterobacter sp.</i>	2	0,34	0,77
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0,17	0,38
	<i>Acinetobacter sp.</i>	1	0,17	0,38
	<i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,51	1,15
	<i>Negativo</i>	29	4,96	11,15
	<b>Total</b>	<b>385</b>	<b>100,00</b>	<b>148,08</b>

n = 260 casos

#### **3.2.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis infecciosas:**

En la Tabla 57, observamos la frecuencia de aparición de todos los casos de conjuntivitis infecciosas. Predominaron las conjuntivitis bacterianas (73 casos, 63,48% de los casos de conjuntivitis infecciosas) seguidas de las víricas (23 casos, 20%),

## Resultados

clamidiasis (9 casos, 7,83%), oftalmomiasis (3 casos, 2,61%) y micótica (1 caso, 0,87%). 6 casos presentaron coinfecciones (etiología mixta, 5,22%), 3 casos de conjuntivitis por clamidia y 3 casos de conjuntivitis víricas presentaron una sobreinfección bacteriana (Fig. 14). Las conjuntivitis por clamidia fueron sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* en 2 casos y por *Serratia marcescens* en el caso restante. Las conjuntivitis víricas fueron sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus viridans*.

Tabla 57: Frecuencia de diagnósticos de conjuntivitis infecciosas en los pacientes vistos en consultas.

Grupo	FA	%Casos	Tipo	FA	%Casos
Infecciosas Mixtas	104	50,24	Bacterianas	73	63,48
			Víricas	23	20,00
			Clamidia	9	7,83
			Parásitos	3	2,61
			Hongos	1	0,87
			Mixtas Infecciosas	6	5,22
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>55,55</b>	<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100,00</b>

n=207

Tabla 58: Afluencia de conjuntivitis infecciosas vistas en consultas acumulada en meses.

Mes	Bacteriana	Vírica	Clamidia	Miasis	Micótica	Mixtas	Total
Ene	6	3	1	0	0	0	10
Feb	9	0	1	0	0	0	10
Mar	5	4	1	0	1	0	11
Abr	12	2	0	0	0	1	15
May	7	5	1	0	0	1	14
Jun	8	1	0	0	0	0	9
Jul	1	0	0	0	0	0	1
Ago	1	2	0	1	0	0	4
Sep	2	1	3	1	0	3	10
Oct	9	2	0	0	0	0	11
Nov	8	0	1	1	0	1	11
Dic	5	3	1	0	0	0	9
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>115</b>

La afluencia de las conjuntivitis infecciosas predominó en los meses de Abril a Junio, Noviembre y Diciembre (Tabla 58 y Fig. 26)

## Resultados

Fig. 14: Frecuencia observadas en consulta de los diferentes tipos de conjuntivitis infecciosas.

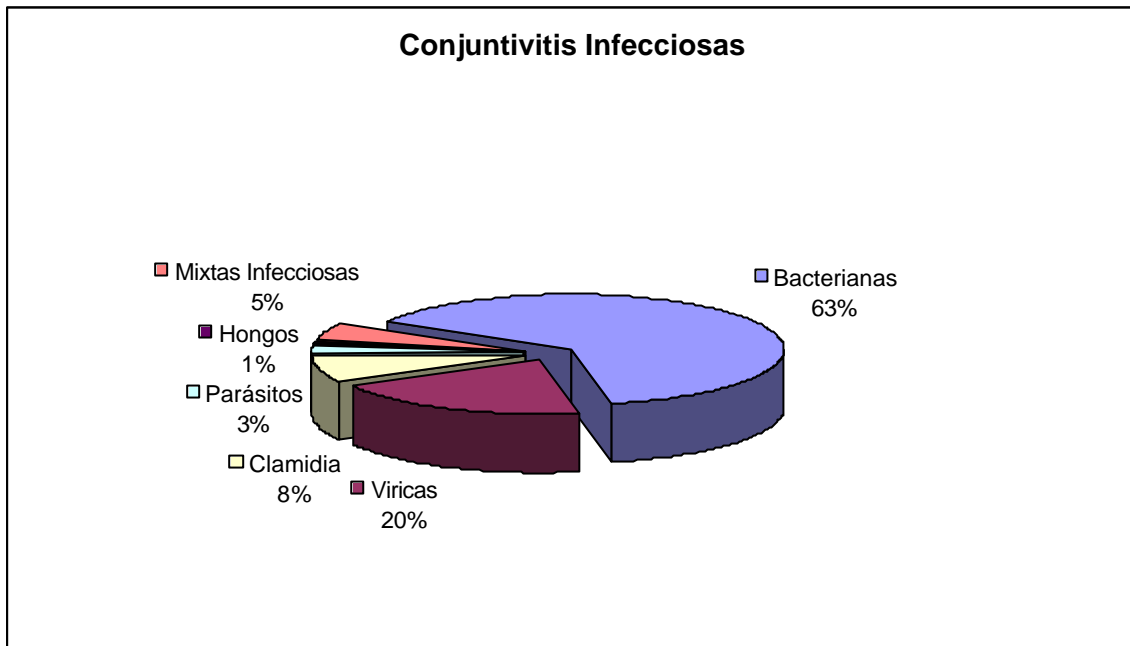
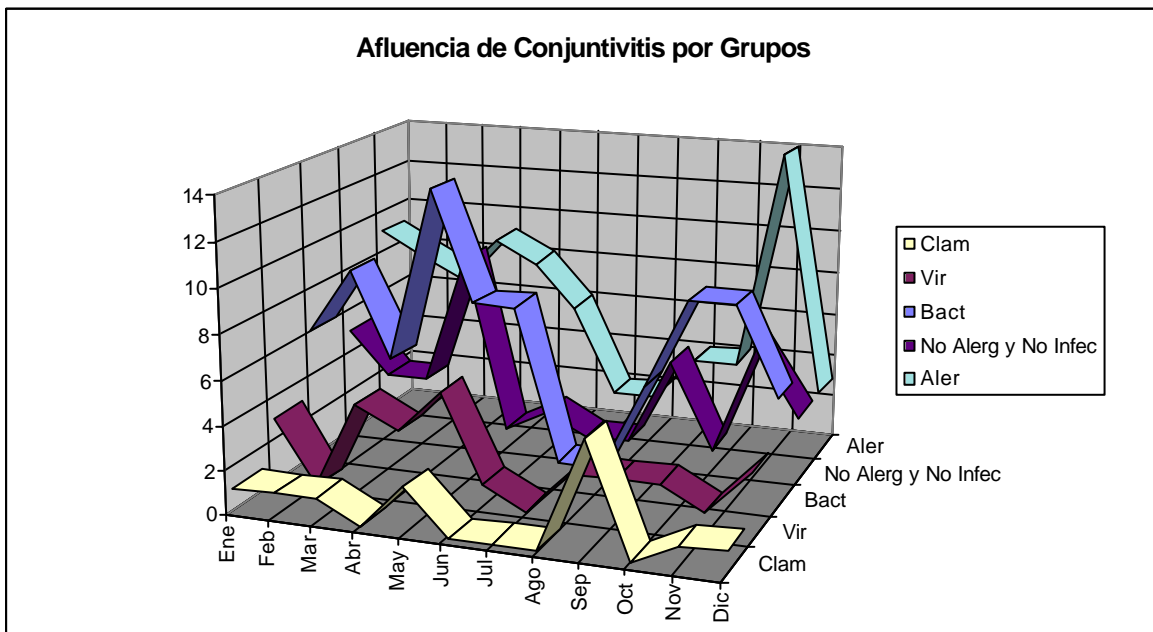


Fig. 15: Afluencia mensual acumulada de los diferentes tipos de conjuntivitis a la consulta.



### **3.3. Conjuntivitis bacterianas**

#### **3.3.1.- Proporción de conjuntivitis bacterianas en consulta:**

Considerando la totalidad de conjuntivitis con componente etiológico bacteriano (Conjuntivitis bacterianas y mixtas con componente bacteriano), se observaron 79 casos, que constituyen el 38,16% (79 de 207) del total de conjuntivitis vistas en Consultas, y el 68,69% de las infecciosas (79 de 115).

Predominaron los gérmenes de tipo coco gram positivo, representando el 68,35% de los casos, seguidos por los bacilos gram negativos (30,38%), bacilos gram positivos 3,8% y cococ gram negativos (1,27%).

Nombre	FA	%Resp,	%Casos
CGP	54	65,85	68,35
CGN	1	1,22	1,27
BGP	3	3,66	3,80
BGN	24	29,27	30,38
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100,00</b>	<b>103,80</b>

n=79

#### **3.3.2.- Diagnósticos asociados**

Tabla 59: Diagnósticos asociados a las conjuntivitis bacterianas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Atópica simple	2	10,53	2,53
DCAC	2	10,53	2,53
Vernal- t	1	5,26	1,27
Irritativa	1	5,26	1,27
Vírica	2	10,53	2,53
Molluscum	1	5,26	1,27
QC- inclusión	2	10,53	2,53
Tracoma	1	5,26	1,27
QCE	2	10,53	2,53
QC- atópica	1	5,26	1,27
Rosácea	1	5,26	1,27
BC- seborreica	1	5,26	1,27
Cosméticos	1	5,26	1,27
Fármacos	1	5,26	1,27
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100,00</b>	<b>24,05</b>

n=79

19 casos de 79 (24,05%) presentaron algún diagnóstico asociado al de conjuntivitis bacteriana. 8 casos asociaron algún tipo de conjuntivitis alérgicas, 3 casos asociaron conjuntivitis no-alérgicas y 5 casos se acompañaban de infección vírica. En 3 casos se asoció infección por clamidia.

### **3.3.3.- Frecuencia de gérmenes**

En la Tabla 60 se muestran los gérmenes aislados en nuestra consulta y en otras consultas del ambulatorio. Las frecuencias observadas en una y otras fueron similares (Tabla 60).

Tabla 60: Gérmenes aislados en las conjuntivitis vistas en consultas.

Nombre	Cta. Otras	FA Total	%Resp.	%Casos	
SCN	19	8	27	15,61	16,98
S. Aureus	27	37	64	36,99	40,25
St. pneumoniae	3	1	4	2,31	2,52
St. Viridans	2	1	3	1,73	1,89
St. Beta haemolyticus	0	2	2	1,16	1,26
Enterococcus sp.	3	4	7	4,05	4,40
Neisseria catarrhalis	1	0	1	0,58	0,63
Corynebacterium sp.	3	0	3	1,73	1,89
Escherichia coli	5	12	17	9,83	10,69
Citrobacter coseri	1	1	2	1,16	1,26
Proteus sp.	1	2	3	1,73	1,89
Morganella morgani	4	2	6	3,47	3,77
Klebsiella pneumoniae	0	2	2	1,16	1,26
Klebsiella oxytoca	0	1	1	0,58	0,63
Enterobacter sp.	4	5	9	5,20	5,66
Serratia marcescens	3	5	8	4,62	5,03
Serratia liquefaciens	2	0	2	1,16	1,26
Pseudomonas sp.	4	5	9	5,20	5,66
Haemophilus influenzae	0	2	2	1,16	1,26
Haemophilus parainfluenzae	0	1	1	0,58	0,63
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>91</b>	<b>173</b>	<b>100,00</b>	<b>108,81</b>
<b>n</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>159</b>		

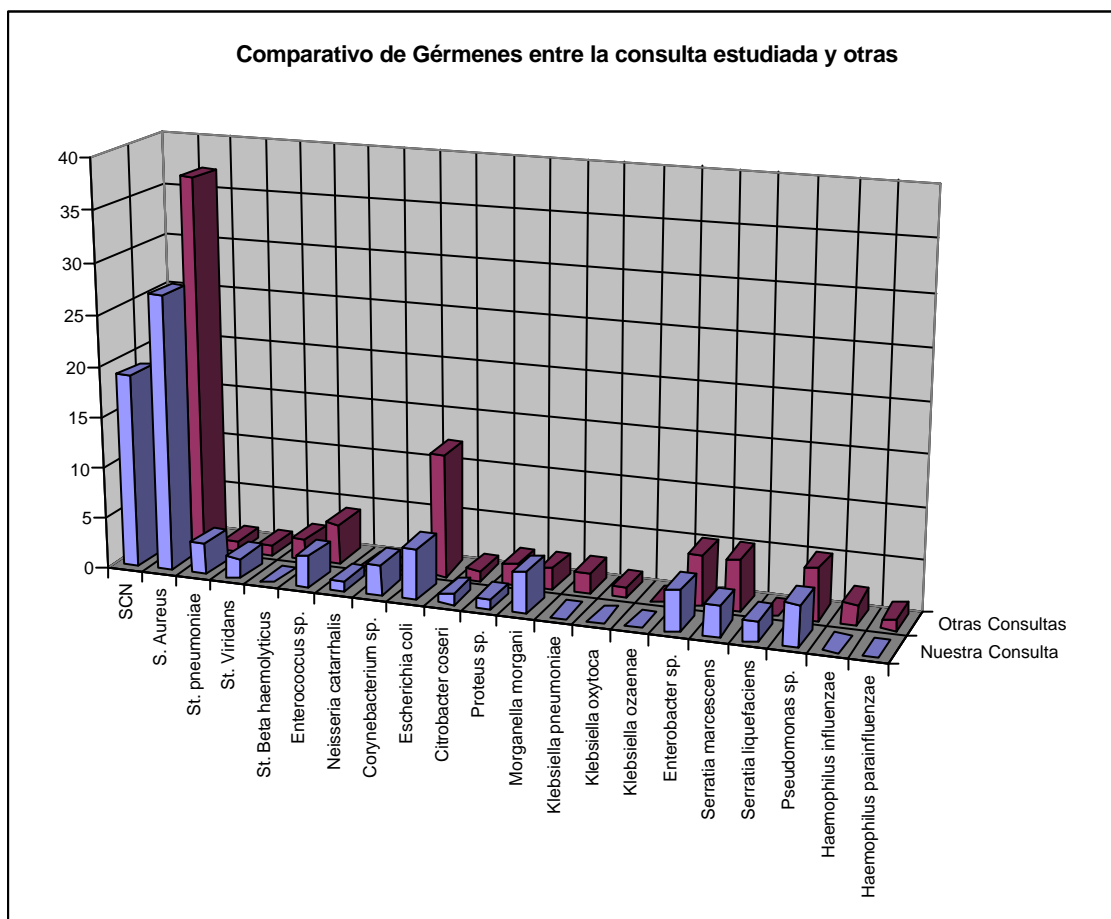
El germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. aureus* (40,25%) seguido de los SCN (16,98%). El tercer grupo en lo constituyeron las enterobacterias encabezadas por *E. coli* (10,69%), seguido por *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.* y *Morganella morgani* (5,66%); y finalmente por *Serratia marcescens* (5,03%) *Serratia liquefaciens* (1,26), *Proteus sp* y *Citrobacter coseri* (1,26%). Con una frecuencia algo superior a estas



## Resultados

últimas enterobacterias encontramos al *St. pneumoniae*, *Enterococcus sp.* y *Corynebacterium sp.* (1,89%).

Fig. 16: Tabla de frecuencias comparativa entre la consulta estudiada y otras consultas del ambulatorio.



### 3.3.4.- Antibiograma

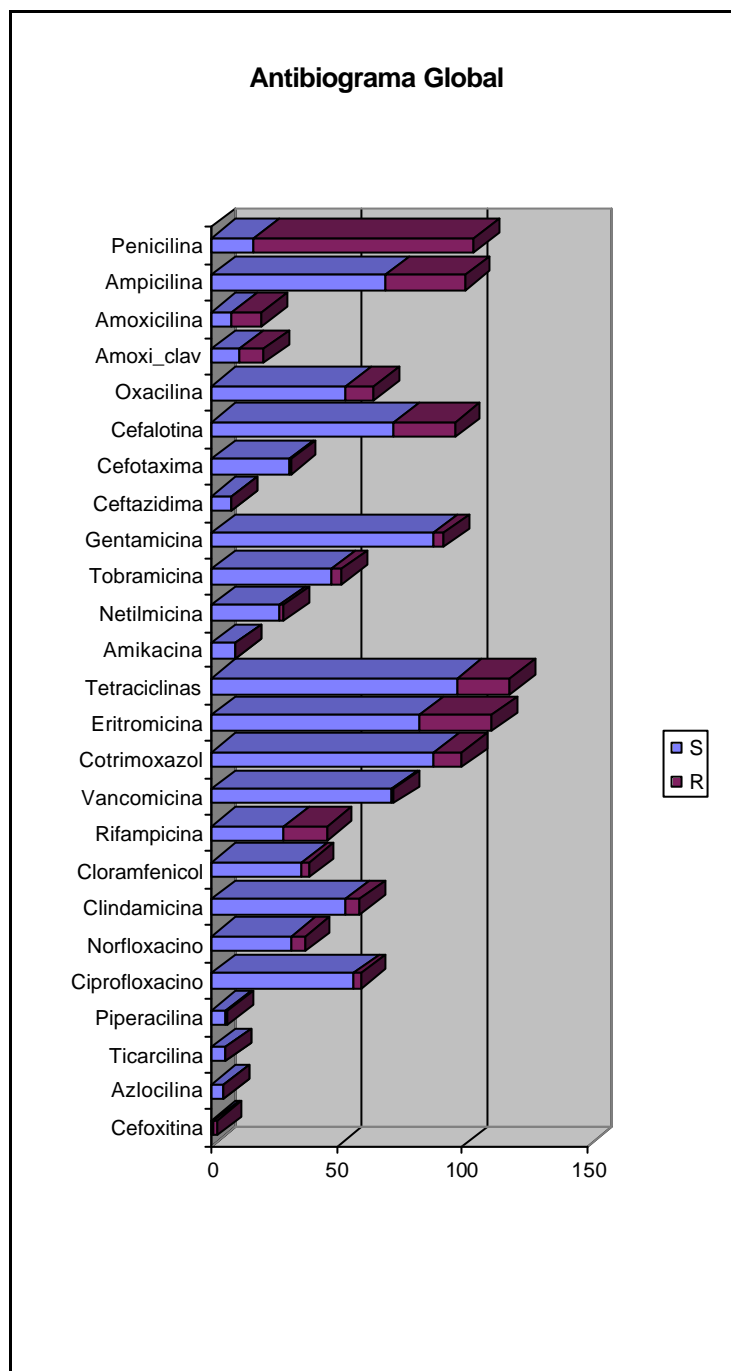
#### 3.3.4.1.- Global

Fig. 17: Antibiograma global.

Tabla 61: Antibiograma global.

Atb	S	R
Penicilina	17	88
Ampicilina	69	32
Amoxicilina	8	12
Amoxi_clav	11	10
Oxacilina	54	11
Cefalotina	73	24
Cefotaxima	31	1
Ceftazidima	8	0
Gentamicina	88	5
Tobramicina	48	4
Netilmicina	27	2
Amikacina	10	0
Tetraciclinas	98	21
Eritromicina	83	29
Cotrimoxazol	89	11
Vancomicina	72	1
Rifampicina	29	17
Cloramfenicol	36	3
Clindamicina	53	6
Norfloxacino	32	5
Ciprofloxacino	57	3
Piperacilina	6	1
Ticarcilina	6	0
Azlocilina	5	0
Cefoxitina	1	1
Cefazolina	1	1
Aztreonam	4	0
Imipenem	3	1
<b>Total</b>	<b>1019</b>	<b>289</b>

n=147



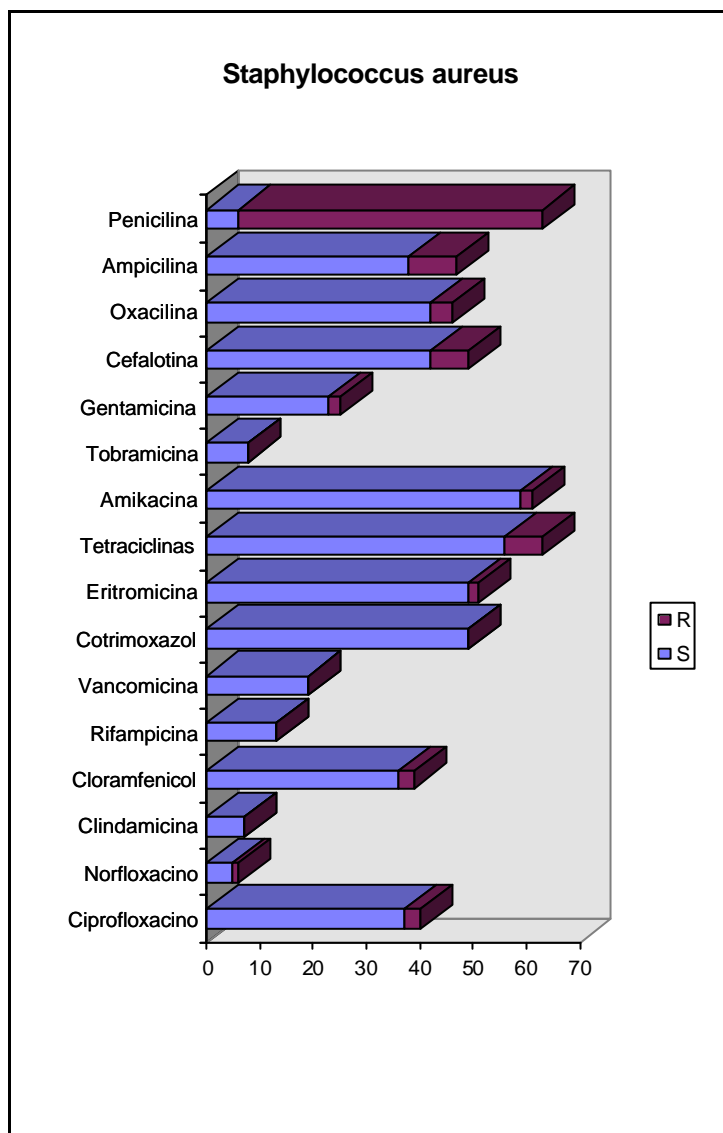
**3.3.4.2.- Staphylococcus aureus**

Fig. 18: Antibiograma para *S. aureus*.

Tabla 62: Antibiograma para *S. aureus*.

Atb	S	R
Penicilina	6	57
Ampicilina	38	9
Oxacilina	42	4
Cefalotina	42	7
Gentamicina	23	2
Tobramicina	8	0
Amikacina	59	2
Tetraciclina	56	7
Eritromicina	49	2
Cotrimoxazol	49	0
Vancomicina	19	0
Rifampicina	13	0
Cloramfenicol	36	3
Clindamicina	7	0
Norfloxacino	5	1
Ciprofloxacino	37	3
<b>Total</b>	<b>489</b>	<b>97</b>

n = 67



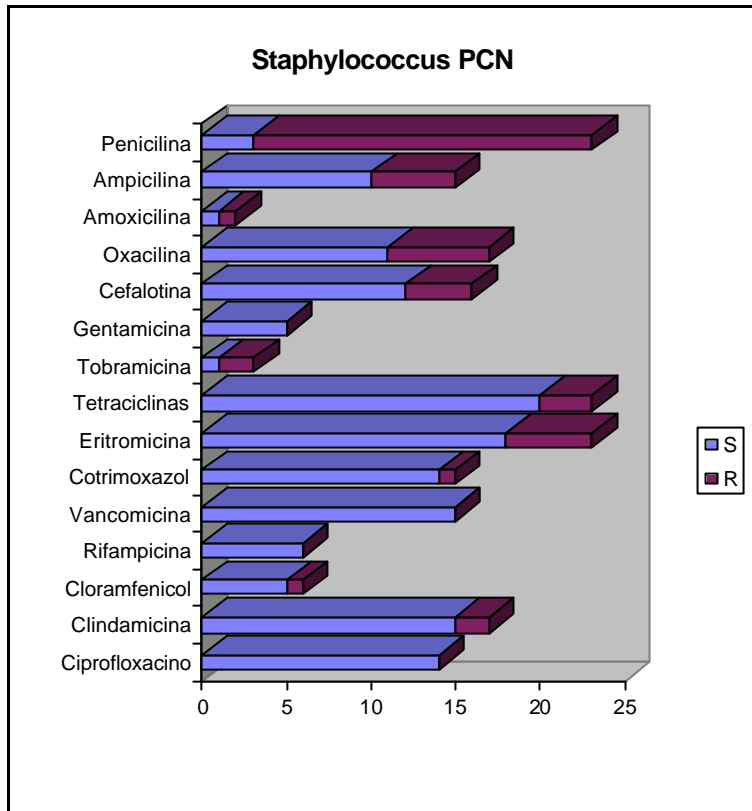
**3.3.4.3.- Staphylococcus plasmocoagulasa negativos**

Tabla 63: Antibiograma para SPCN.

Atb	S	R
Penicilina	3	20
Ampicilina	10	5
Amoxicilina	1	1
Oxacilina	11	6
Cefalotina	12	4
Gentamicina	5	0
Tobramicina	1	2
Tetraciclina	20	3
Eritromicina	18	5
Cotrimoxazol	14	1
Vancomicina	15	0
Rifampicina	6	0
Cloramfenicol	5	1
Clindamicina	15	2
Ciprofloxacino	14	0
<b>Total</b>	<b>150</b>	<b>50</b>

n = 20

Fig. 19: Antibiograma para SCN.



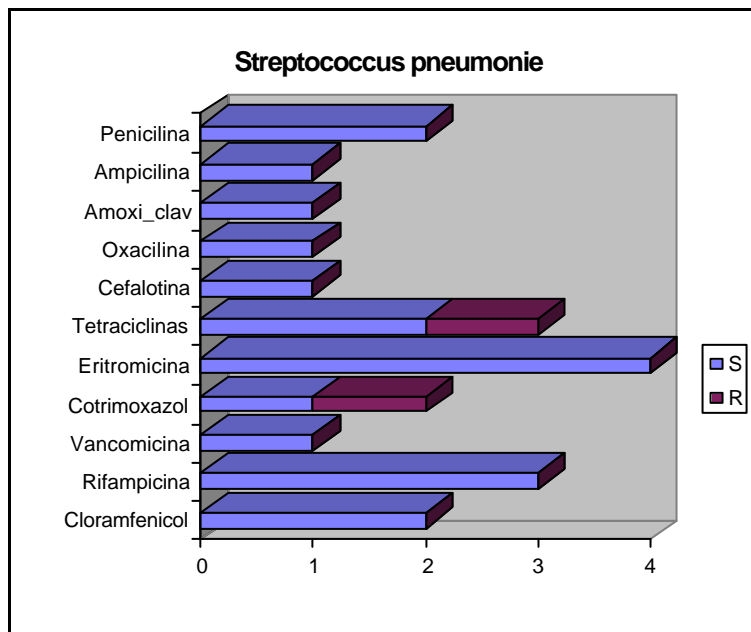
**3.3.4.4.- Streptococcus pneumoniae**

Tabla 64: Antibiograma para St.pneumonie.

Atb	S	R
Penicilina	4	0
Ampicilina	1	0
Amoxi_clav	1	0
Oxacilina	1	0
Cefalotina	1	0
Tetraciclina	2	1
Eritromicina	4	0
Cotrimoxazol	1	1
Vancomicina	1	0
Rifampicina	3	0
Cloramfenicol	2	0
Clindamicina	0	1
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>2</b>

n = 4

Fig. 20: Antibiograma para St. pneumoniae



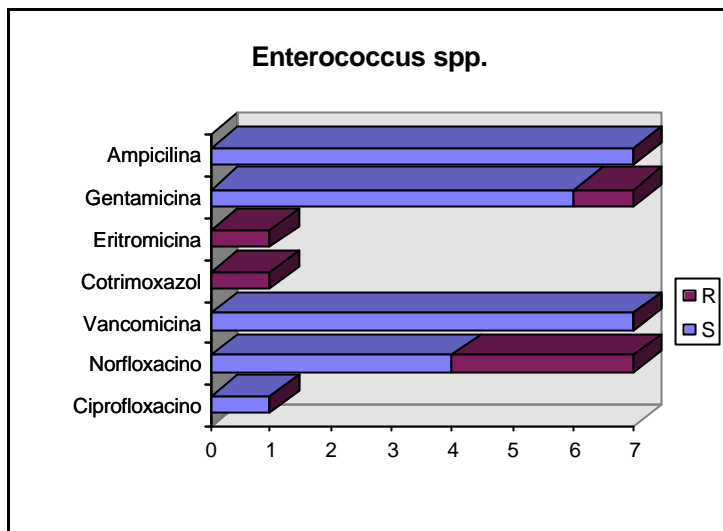
**3.3.4.5.- *Enterococcus sp.***

Tabla 65: Antibiograma para *Enterococcus sp.*

Atb	S	R
Ampicilina	7	0
Gentamicina	6	1
Eritromicina	0	1
Cotrimoxazol	0	1
Vancomicina	7	0
Norfloxacino	4	3
Ciprofloxacino	1	0
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>6</b>

n = 7

Fig. 21: Antibiograma para *Enterococcus sp.*



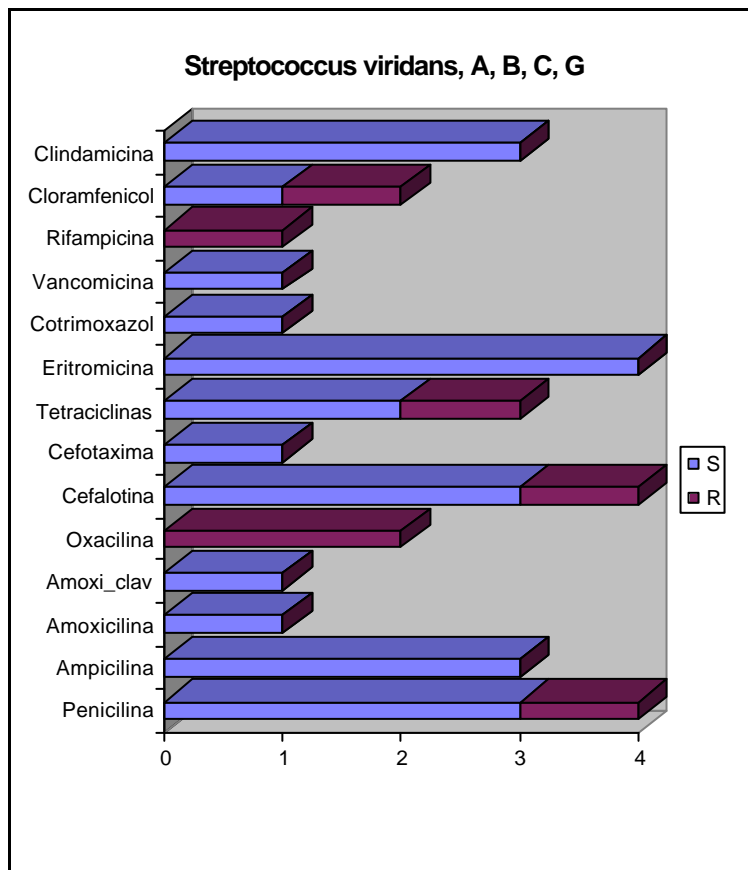
**3.3.4.6.- *Streptococcus viridans, A, B, C y G***

Tabla 66: Antibiograma para *St. viridans.*

Atb	S	R
Penicilina	3	1
Ampicilina	3	0
Amoxicilina	1	0
Amoxi_clav	1	0
Oxacilina	0	2
Cefalotina	3	1
Cefotaxima	1	0
Tetraciclinas	2	1
Eritromicina	4	0
Cotrimoxazol	1	0
Vancomicina	1	0
Rifampicina	0	1
Cloramfenicol	1	1
Clindamicina	3	0
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>7</b>

n = 4

Fig. 22: Antibiograma para *St. viridans.*



**3.3.4.7.- *Haemophilus sp.***

Tabla 67: Antibiograma para *Haemophilus sp.*

Atb	S	R
Penicilina	1	1
Ampicilina	2	2
Amoxicilina	1	0
Amoxi_clav	1	2
Cefalotina	2	1
Cefotaxima	1	0
Gentamicina	5	0
Tobramicina	3	1
Netilmicina	1	0
Tetraciclina	4	0
Eritromicina	1	0
Cotrimoxazol	1	3
Rifampicina	1	0
Cloramfenicol	1	0
Norfloxacino	2	0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>10</b>

n = 7

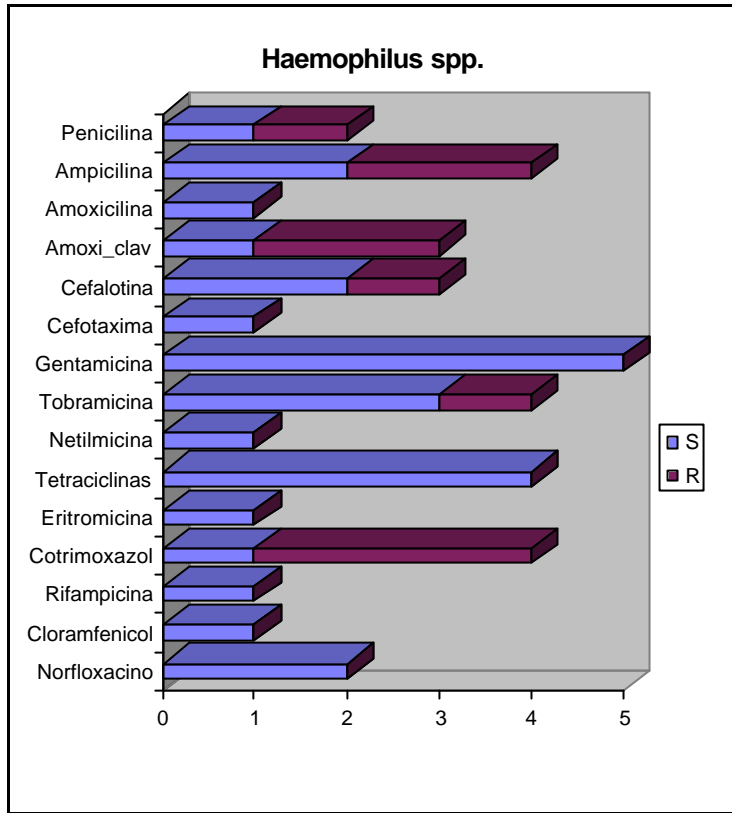


Fig. 23: Antibiograma para *Haemophilus sp.*

**3.3.4.8.- *Pseudomonas sp.***

Tabla 68: Antibiograma para *Pseudomonas sp.*

Atb	S	R
Cefotaxima	2	0
Ceftazidima	7	0
Gentamicina	9	0
Tobramicina	9	0
Netilmicina	2	0
Amikacina	7	0
Norfloxacino	1	0
Ciprofloxacino	5	0
Piperacilina	5	1
Ticarcilina	4	0
Azlocilina	4	0
Aztreonam	4	0
Imipenem	3	1
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>2</b>

n = 9

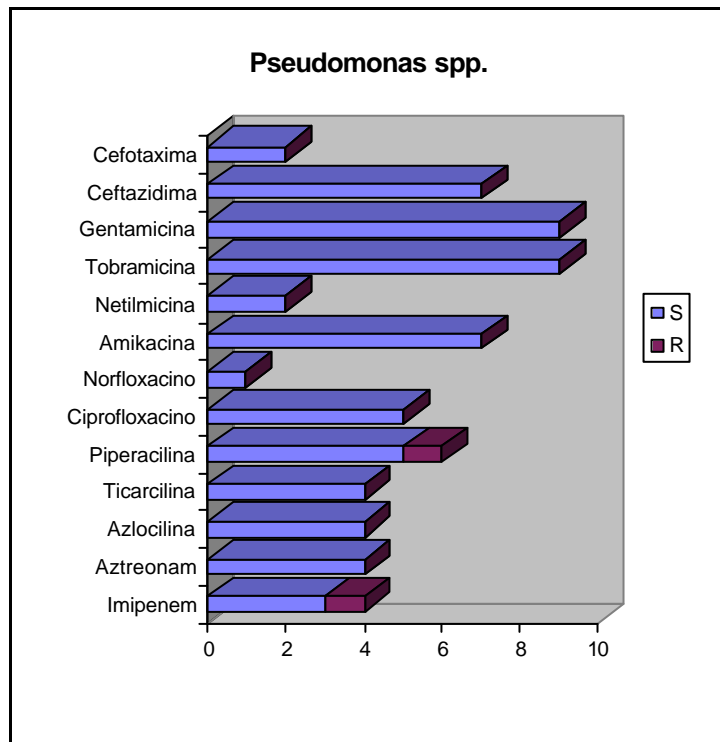


Fig. 24: Antibiograma para *Pseudomonas sp.*

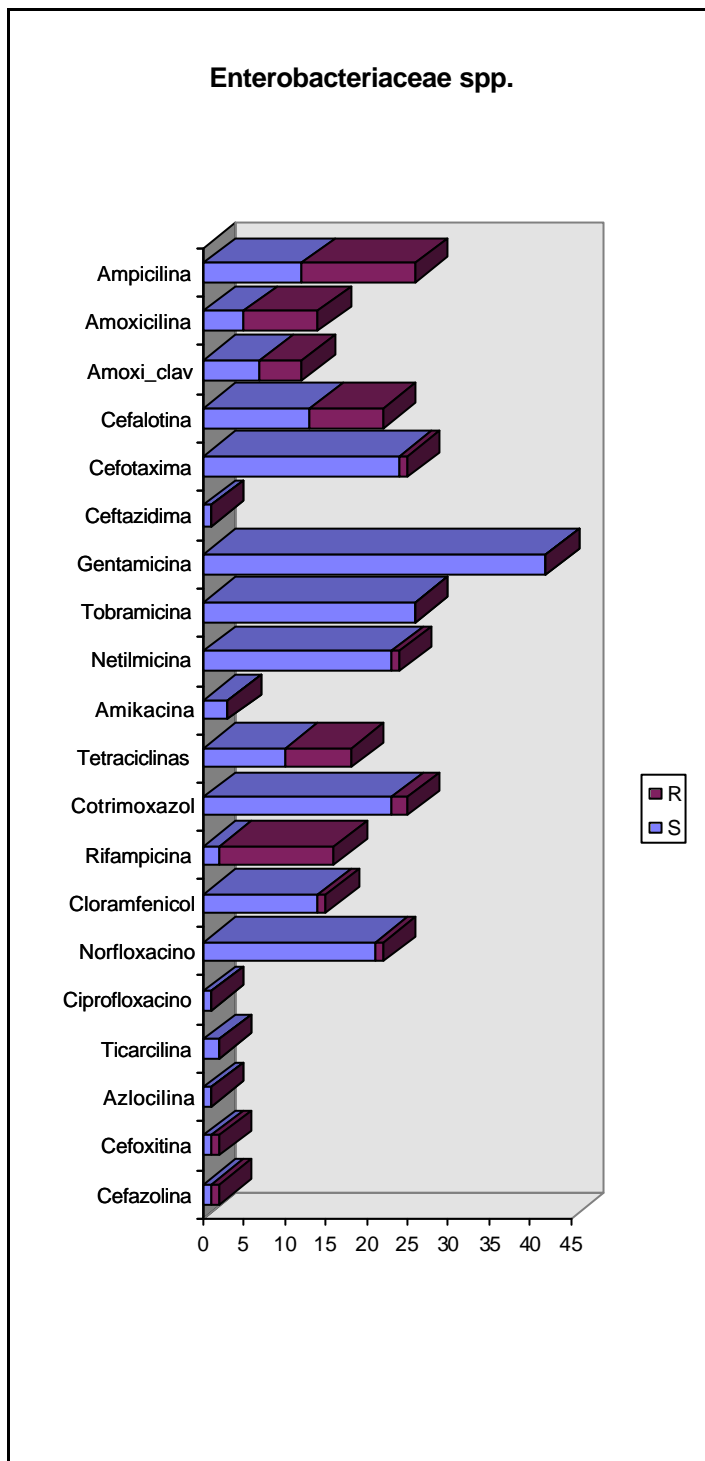
**3.3.4.9.- Enterobacteriaceae sp.**

Fig. 25: Antibiograma para Enterobacteriaceae sp.

Tabla 69: Antibiograma para Enterobacteriaceae sp.

Atb	S	R
Ampicilina	12	14
Amoxicilina	5	9
Amoxi_clav	7	5
Cefalotina	13	9
Cefotaxima	24	1
Ceftazidima	1	0
Gentamicina	42	0
Tobramicina	26	0
Netilmicina	23	1
Amikacina	3	0
Tetraciclinas	10	8
Cotrimoxazol	23	2
Rifampicina	2	14
Cloramfenicol	14	1
Norfloxacino	21	1
Ciprofloxacino	1	0
Ticarcilina	2	0
Azlocilina	1	0
Cefoxitina	1	1
Cefazolina	1	1
<b>Total</b>	<b>232</b>	<b>67</b>

n = 56



### **3.3.5.- Clínica**

La *forma de presentación* de las conjuntivitis bacterianas fue predominantemente bilateral simétrica (59,09%), un 22,73% fueron bilaterales asimétricas y un 18,18% fueron unilaterales.

En cuanto a la *forma clínica*, el 41,03% de las conjuntivitis fue de tipo agudo, un 33,33% fueron subagudas, un 15,38% fueron crónicas y un 10,26% fueron crónicas reagudizadas.

El *tiempo medio de evolución* fue de 28,28 (+/- 68,69) meses. El rango fue de 0,01 a 360 meses. La mediana o percentil 50 fue de 0,64 meses, siendo este el valor más representativo al tratarse de una variable de tipo temporal.

#### **3.3.5.1.- Síntomas:**

El 63,04% de los casos presentó sensación de cuerpo extraño. El 54,35% de los casos refirió prurito, un 50% escozor, un 56,52% lagrimeo, un 52,17 % fotofobia, y un 43,48% edema palpebral. El 15,22% de los casos referían síntomas de blefaritis en forma de eritema o discomfort en el reborde palpebral.

El 54,35% presentó inyección conjuntival y el 43,48% enrojecimiento ocular. Un 6,52% de los casos refirió sequedad ocular sin cumplir criterios de ojo seco, y un 26,09% refirió pegoteo matutino.

#### **3.3.5.2.- Signos**

La *reacción tisular* de la conjuntiva fue de tipo folicular y predominio superior en el 46,67% de los pacientes y sólo un 28,89% fue de predominio inferior. Un 42,22% de los casos presentó una reacción de tipo papilar, y un 24,44% presentó pseudofolículos, es decir una reacción tisular que fue difícil de diferenciar entre folículos y papilas. Un 26,67% de los pacientes presentó fibrosis subepitelial y un 17,78% atrofia conjuntival, ambos son signos de conjuntivitis de larga evolución.

El 37,78% de los casos presentó inyección conjuntival de predominio bulbar frente a un 26,67% de tipo mixto y un 2,22% de predominio ciliar.



Un 6,67% de los casos presentó quistes serosos, un 4,44% quistes grasos y un 2,22% concreciones calcáreas.

En cuanto a las *secreciones*, el 42,86% de los casos fueron de tipo mucopurulenta, el 26,19 de tipo mucoso, el 14,29 angular seca amarillenta, el 7,14% de purulenta amarillenta, el 4,76% purulenta verdosa, y el 9,52 espumosa.

Sólo el 2,27% de los casos presentó una *adenopatía* preauricular o submandibular.

En cuanto a la *córnea*, el 32,61% de los casos presentó una córnea normal. El 52,17% presentó pannus superior y el 13,04% inferior. El gerontoxon y el pterigión se presentaron con igual frecuencia (6,52%), mientras que la pingüécula lo hizo en un 4,35%. Un 4,35% de los pacientes presentó los puntos de Trantas, y el mismo porcentaje de pacientes presentó QPS. Un 2,17% de los casos presentó ulceración corneal asociada.

### **3.4. Conjuntivitis por Chlamydia**

Se realizó despistaje para clamidia en 71 casos:

Tabla 70: Despistaje de Chlamydia.

Nombre	FA	% RESP.
Negativo	62	87,25
Positivo	9	12,68
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>100</b>

- **Conjuntivitis de inclusión:** Constituyeron el 4,34% (9 casos de 207) del total de conjuntivitis vistas en Consultas, y el 7,82% (9 casos de 115) de las conjuntivitis infecciosas.
- **Tracoma:** Constituyó el 1,44% (3 de 207 casos) del total de conjuntivitis vistas y el 2,6% de las conjuntivitis infecciosas (3 de 115 casos).
- Todas las conjuntivitis causadas por clamidia, consideradas globalmente, constituyen el 5,79% del total (12 de 207 casos) y el 10,43% de las conjuntivitis infecciosas (12 de 115 casos).

### **3.4.1.- Diagnósticos asociados**

El 25% de los casos de conjuntivitis producidas por clamidia cursaron con sobreinfección bacteriana. 2 de estos casos fueron sobreinfectados por *Staphylococcus aureus* y 1 por *Staphylococcus coagulasa negativo*. 1 caso se asoció con irritación por cosméticos.

Tabla 71: Diagnósticos asociados a la conjuntivitis por Chlamydia.

Nombre	FA	%Resp	%Casos
Bacteriana	3	18,75	25
QC-inclusión	9	56,25	75
Tracoma	3	18,75	25
Cosméticos	1	6,25	8,33
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>108,33</b>

n=12

### **3.4.2.- Clínica**

La *forma de presentación* de las conjuntivitis por clamidia fue predominantemente bilateral asimétrica (40%), un 30% fueron bilaterales simétricas y un 30% fueron unilaterales.

En cuanto a la *forma clínica*, el 54,55% de las conjuntivitis fue de tipo agudo, un 18,18% fueron subagudas y un 27,27% fueron crónicas.

El *tiempo medio de evolución* fue de 12,95 (+/- 30,88) meses. El rango fue de 0,01 a 100 meses. La mediana o percentil 50 fue de 0,45 meses, siendo este el valor más representativo al tratarse de una variable de tipo temporal.

#### **3.4.2.1.- Síntomas:**

Los signos clínicos predominantes fueron el eritema, la inyección conjuntival y la sensación de cuerpo extraño, que estuvieron presentes en el 60% de los casos, seguidos del prurito, presente en el 50% de los casos. El 40% de los casos refirió lagrimeo y un 30% refirió escozor, edema palpebral y fotofobia.

#### **3.4.2.2.-- Signos**

La *reacción tisular* de la conjuntiva fue de tipo folicular en el 70% de los casos. Fue de predominio superior en el 50% y sólo un 20% fue de predominio inferior. Un 50% de

los casos presentó una reacción de tipo papilar y/o pseudofolículos. Un 50% de los pacientes presentó fibrosis subepitelial y un 40% atrofia conjuntival. Se observó simbléfaron en un caso. Un 30% de los casos presentaron líneas de Arlt.

El 20% de los casos presentó inyección conjuntival de predominio bulbar, el 20% fue de tipo mixto y ningún caso fue de predominio ciliar. Un 20% presentó eritema conjuntival. Un 10% de los casos presentó quistes grasos. Un 10% de los casos cursó con petequias.

En cuanto a las *secreciones*, el 25% de los casos cursó sin ningún tipo de secreción. Se observó secreción mucopurulenta o mucosa con igual frecuencia (25% de los casos). El 16,67% de los casos presentó secreción espumosa y el 8,33% secreción purulenta amarilla.

Ningún caso presentó una *adenopatía* preauricular o submandibular.

En cuanto a la *córnea*, el 11,11% de los casos presentó una córnea normal. El 33,33% presentó pannus superior y el 11,11% inferior. El gerontoxon se observó en un 16,67% de los casos y el pseudogerontoxon, al igual que los folículos limbares y la pingüecula en un 11,11%.

### **3.5.- Conjunctivitis víricas**

Constituyen el 12,56% del total de conjuntivitis vistas en Consultas (26 de 207), y el 22,60% de las infecciosas (26 de 115).

El 38,46% de los casos cursó en forma de QCE. 2 casos (7,69%) fueron atribuidos a herpes, 2 casos (7,69%) al virus del *Molluscum contagiosum* y 3 casos (11,53%) a *Papillomavirus*.

#### **3.5.1.- Diagnósticos asociados**

Se observó sobreinfección bacteriana en 3 casos (11,53%) de los casos. 1 de estos casos fueron sobreinfectados por *St. viridans* y 2 por *SCN*. Se observó asociado un caso (3,84%) de queratoconjuntivitis sicca, un caso de meibomitis y un caso de alergia a pólenes y a ácaros.

Tabla 72: Diagnósticos asociados a las conjuntivitis víricas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Bacteriana	3	50,00	11,54
BC- Estafilocócica	1	16,67	3,85
QC- Sicca	1	16,67	3,85
Meibomitis	1	16,67	3,85
Total	6	100	23,08

### **3.5.2.- Clínica**

La *forma de presentación* de las conjuntivitis víricas fue predominantemente bilateral asimétrica (76,92%), un 19,23% fueron bilaterales simétricas y un 3,85% fueron unilaterales.

En cuanto a la *forma clínica*, el 80,77% de las conjuntivitis fue de tipo agudo, un 7,69% fueron subagudas y un 11,54% fueron crónicas.

El *tiempo medio de evolución* fue de 3,25 (+/- 6,21) meses. El rango fue de 0,01 a 18 meses. La mediana o percentil 50 fue de 0,16 meses, siendo este el valor más representativo al tratarse de una variable de tipo temporal.

#### **3.5.2.1.- Síntomas**

El 61,54% de los pacientes presentó fotofobia y el 53,85% lagrimeo. El 50% presentó prurito e inyección conjuntival, y el 38,46% tuvo eritema conjuntival. El 42,31% tuvo sensación de cuerpo extraño. El 38,46% de los casos presentó escozor. Se observó edema palpebral en el 34,62% de los casos. El 30,77% tuvo pegoteo matutino.

#### **3.5.2.2. Signos**

La *reacción tisular* de la conjuntiva fue de tipo folicular en el 92% de los casos, siendo de localización superior en el 88% e inferior en el 80%. Un 12% de los casos presentó una reacción de tipo papilar, y un 16% presentó pseudofolículos. Un 4% de los pacientes presentó fibrosis subepitelial.

El 20% de los casos presentó inyección conjuntival de predominio bulbar, el 36% fue de tipo mixto y ningún caso fue de predominio ciliar. Un 24% presentó eritema conjuntival. El 16% de los casos cursó con petequias. Un 4% de los casos presentó quistes grasos o quistes serosos.

En cuanto a las *secreciones*, El 30,77% de los casos cursó sin ningún tipo de secreción. Se observó secreción mucosa en el 38,46% de los casos, secreción mucopurulenta en el 19,23% y secreción purulenta amarilla, angular seca o espumosa en el 3,85%.

Se observaron *adenopatías* preauricular o submandibular en el 64% de los casos.

En cuanto a la *córnea*, el 41,67% de los casos presentó una córnea normal. Un 33,33% presentó QPS, un 20,83 presentó infiltrados subepiteliales y un 8,33 algún tipo de ulceración central o infiltrados corneales marginales. Un 4,17% de los casos presentó edema corneal. El 12,5% presentó pannus superior y el 4,17% inferior. El gerontoxon se observó en un 16,67% de los casos y el pseudogerontoxon, al igual que los folículos limbares y la pingüécula en un 11,11%.

#### **4.- CONJUNTIVITIS NO-INFECCIOSAS**

##### **4.1.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis no-infecciosas**

Las conjuntivitis de componente no infeccioso representaron el 49,76% (103 casos de 207 casos) (Tabla 73). De estas, 11 casos (10,67%) se acompañaron de algún componente de tipo infeccioso. 2 fueron de tipo vírico (1 de tipo herpético y otra en forma de papiloma), 1 por clamidia y las 8 restantes de tipo bacteriano (4 casos por *Staphylococcus* coagulasa negativo, 1 de los cuales cursaron en forma de blefaroconjuntivitis estafilocócica, 3 por *Staphylococcus aureus* y 1 caso por *Citrobacter sp.*).

## Resultados

Tabla 73 : Frecuencia agrupada de las conjuntivitis no-infecciosas.

Grupo	Casos	%Casos	Tipo	Casos	%Casos
No-Infecciosas	92	44,44	Alérgicas	79	76,70
			No-Alérgicas	24	23,30
Mixtas	11	5,31			
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>49,76</b>	<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100,00</b>

n=207

Tabla 74: Afluencia de conjuntivitis no-infecciosas vistas en consultas.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	0	1	10	11
Feb	0	2	3	5	10
Mar	0	3	5	1	9
Abr	3	3	5	4	15
May	2	1	2	3	8
Jun	3	1	2	1	7
Jul	2	1	1		4
Ago	1	2	0		3
Sep	1	6	1		8
Oct	2	1	1		4
Nov	6	5	7		18
Dic	2	2	2		6
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	<b>103</b>

Tabla 75: Frecuencia global de conjuntivitis no-infecciosas.

Subgrupo	Tipo	FA	%Resp.	%Casos
ALÉRGICAS	Atópica simple	48	42,86	46,60
	DCAC	16	14,29	15,53
	Vernal	6	5,36	5,83
	QC-atópica	3	2,68	2,91
	Rosácea	3	2,68	2,91
	Flictenular	2	1,79	1,94
	CPG	2	1,79	1,94
NO-ALÉRGICAS	Irritativa	14	12,50	13,59
	Meibomitis	8	7,14	7,77
	BC-seborreica	8	7,14	7,77
	QC-sicca	1	0,89	0,97
	Foliculosis	1	0,89	0,97
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>100,00</b>	<b>108,74</b>
	N=	<b>103</b>		

Las conjuntivitis no-infecciosas presentaron una menor afluencia en los meses de julio, agosto y octubre, distribuyéndose de forma similar tanto las conjuntivitis infecciosas y no-infecciosas, como las alérgicas y las no-alérgicas (Tabla 74, y Fig. 27).

Fig. 26: Curva de afluencia mensual acumulada de conjuntivitis infecciosas y no-infecciosas a la consulta.

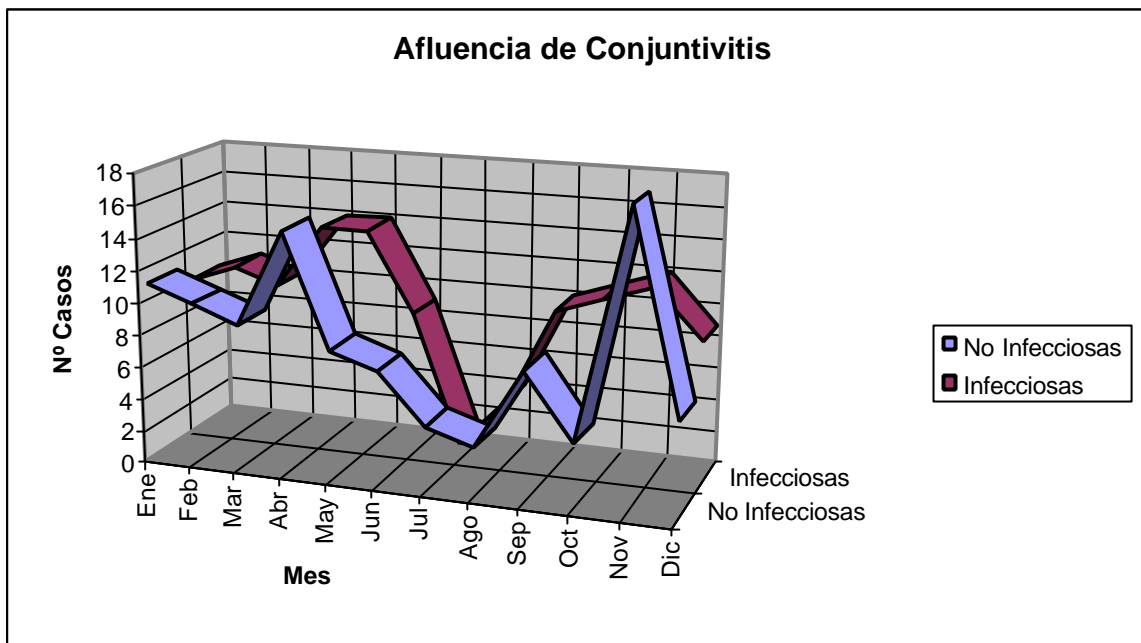
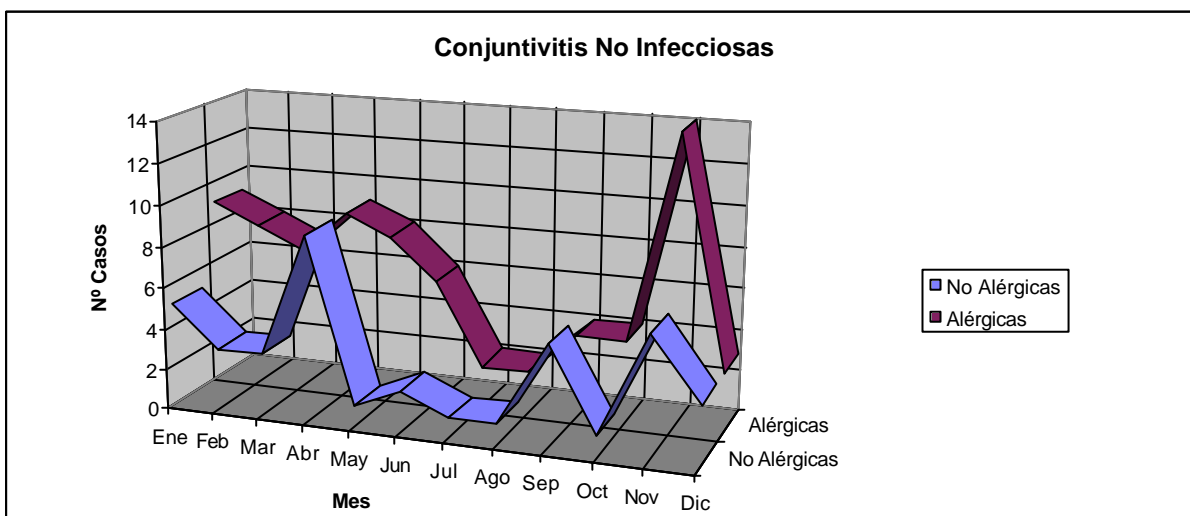


Fig. 27: Curva de afluencia mensual acumulada de conjuntivitis alérgicas y no-alérgicas a la consulta.



## **4.2.- Conjuntivitis alérgicas**

### **4.2.1.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis alérgicas**

Constituyen el 76,69% (79 de 103 casos) de las conjuntivitis no-infecciosas vistas en consulta, y el 38,16% del total de conjuntivitis (79 de 207).

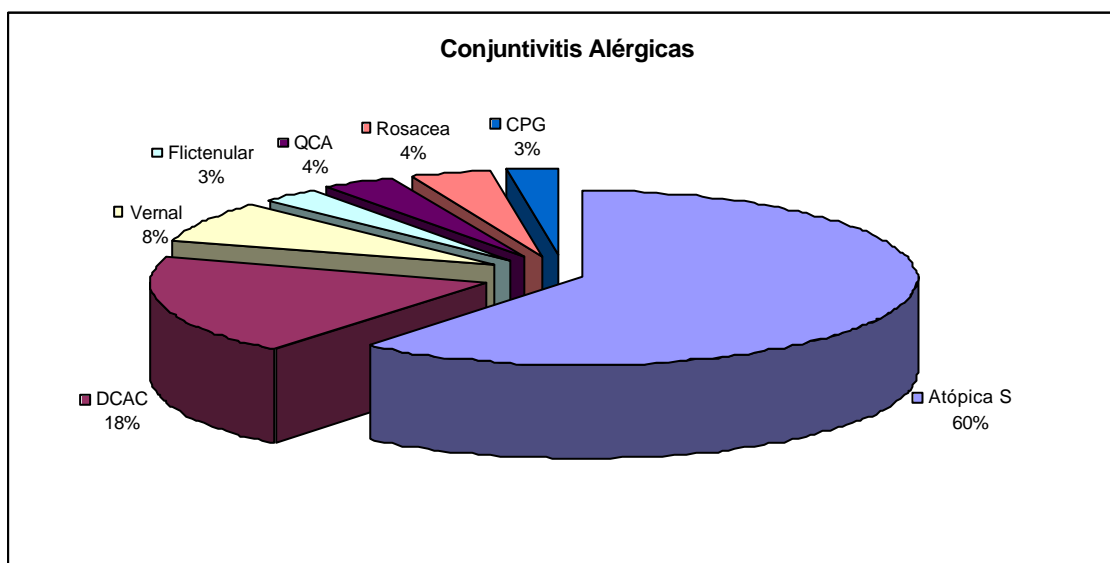
El tipo predominante fue la conjuntivitis atópica simple (60,76%), seguida de la DCAC (20,25%), queratoconjuntivitis vernal (7,59%), QC-atópica (3,80%), queratoconjuntivitis por acné rosácea (3,80%), conjuntivitis papilar gigante (2,53%) y queratoconjuntivitis flictenular (2,53%). El 32,91% de las conjuntivitis alérgicas cursó en forma de rinoconjuntivitis (Tabla 76).

Tabla 76: Frecuencia de los diferentes tipos de conjuntivitis alérgicas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Atópica simple	48	61,54	60,76
DCAC	16	20,51	20,25
Vernal	6	7,69	7,59
QC-atópica	3	3,85	3,80
Rosácea	3	3,85	3,80
CPG	2	2,56	2,53
Flictenular	2	2,56	2,53
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>	<b>101,27</b>

n=79

Fig. 28: Distribución de las conjuntivitis alérgicas.



Las conjuntivitis alérgicas predominaron en los meses de enero a mayo y en noviembre (Tabla 77 y Fig. 27). La distribución mensual de las conjuntivitis por ácaros (34 casos) mantuvo la anterior distribución, mientras que las polínicas (13 casos) presentaron sus picos en enero, mayo, junio y noviembre (Tabla 78, Tabla 79 y Fig. 29).



## Resultados

Fig. 29: Curva de afluencia mensual acumulada de conjuntivitis alérgicas polínicas y por ácaros.

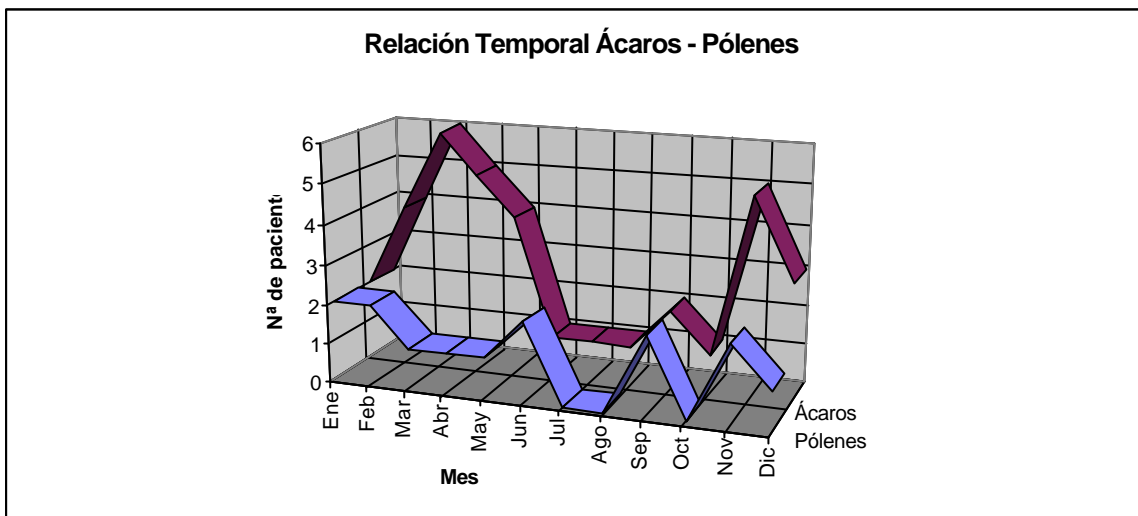


Tabla 77: Afluencia acumulada de conjuntivitis alérgicas

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	0	1	8	9
Feb	0	2	1	5	8
Mar	0	1	5	1	7
Abr	2	3	3	2	10
May	2	1	2	3	8
Jun	2	1	2	1	6
Jul	2	0	0		2
Ago	1	2	0		3
Sep	0	4	1		5
Oct	2	1	1		4
Nov	4	5	5		14
Dic	1	1	1		3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>79</b>

Tabla 78: Afluencia acumulada de conjuntivitis alérgicas a pólenes.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	0	0	2	2
Feb	0	0	1	1	2
Mar	0	1	0	0	1
Abr	0	1	0	0	1
May	0	0	0	1	1
Jun	0	0	2		2
Jul	0	0	0		0
Ago	0	0	0		0
Sep	0	2	0		2
Oct	0	0	0		0
Nov	1	1	0		2
Dic	1	0	0		1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>14</b>

Tabla 79: Afluencia acumulada de conjuntivitis alérgicas a ácaros.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	0	0	2	2
Feb	0	1	0	3	4
Mar	0	1	5	0	6
Abr	1	1	2	1	5
May	1	0	1	2	4
Jun	0	0	1	0	1
Jul	1	0	0		1
Ago	0	1	0		1
Sep	0	1	1		2
Oct	0	0	1		1
Nov	3	1	1		5
Dic	1	1	1		3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>8</b>	<b>35</b>

### Antecedentes de alergia

#### *- En pacientes afectados de conjuntivitis alérgica:*

Refirieron antecedentes familiares de alergia el 47,14% y antecedentes personales el 68,57% de los casos. El 20,38% no refirió ningún antecedente (personal y/o familiar) de alergia. El 79,61% de los pacientes refirió antecedentes (personales y/o familiares) de alergia.

Tabla 80: Antecedentes personales en conjuntivitis alérgica.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Asma	10	9,71	14,29
Rinitis	31	30,10	44,29
Urticaria	5	4,85	7,14
Eczema	6	5,83	8,57
Dermatitis atópica	9	8,74	12,86
Dermatitis de contacto	5	4,85	7,14
Sinusitis	2	1,94	2,86
Conjuntivitis	7	6,80	10,00
Edema palpebral agudo	3	2,91	4,29
Hiperreactividad bronquial	2	1,94	2,86
Dermografismo	1	0,97	1,43
Ninguno	22	21,36	31,43
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100,00</b>	<b>147,14</b>

n=70

#### *- Personales*

El 44,29% de los casos presentó antecedentes de rinitis, el 14,29% de asma en algún momento de su vida. Las alergias cutáneas en forma de eczema, urticaria o dermatitis de

contacto se presentaron con una frecuencia entre el 7,14 y el 12,86%. Un 10% refirió haber presentado clínica compatible con conjuntivitis en el pasado. Un 2,86% refirió hiperreactividad bronquial o sinusitis. Un 4,29% refirió episodios previos de edema palpebral agudo. Un 31,43% refirió no presentar ningún antecedente personal de alergia (Tabla 80).

**- Familiares**

El 21,43% de los pacientes afectados de conjuntivitis alérgica refirió antecedentes familiares de asma. Un 7,14% refirió antecedentes familiares de rinitis. Se refirieron alergias familiares de tipo cutáneo en forma de eczema, urticaria o dermatitis atópica o de contacto entre un 4,29%, 2,86%, 11,43% y 7,14% respectivamente. El 48,57% no refirió antecedentes familiares.

Tabla 81: Antecedentes familiares en conjuntivitis alérgica.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Asma	15	19,48	21,43
Rinitis	5	6,49	7,14
Urticaria	2	2,60	2,86
Eczema	3	3,90	4,29
Dermatitis atópica	8	10,39	11,43
Dermatitis de contacto	5	6,49	7,14
Psoriasis	1	1,30	1,43
Sinusitis	1	1,30	1,43
Ninguno	37	48,05	52,86
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100,00</b>	<b>110,00</b>

n=70

Tabla 82: Clínica asociada a las conjuntivitis alérgicas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Asma	2	2,67	2,86
Rinitis	32	42,67	45,71
Eczema	4	5,33	5,71
Dermatitis de contacto	1	1,33	1,43
Blefaritis	2	2,67	2,86
Edema palpebral agudo	2	2,67	2,86
Hiperreactividad bronquial	1	1,33	1,43
Ninguno	31	41,33	44,29
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,00</b>	<b>107,14</b>

n=70

**- En pacientes afectados de conjuntivitis no-alérgica y no infecciosa**

Refirieron antecedentes personales o familiares de alergia el 45,83% de los casos.

**- En pacientes afectados de conjuntivitis infecciosa:**

Refirieron antecedentes personales de alergia el 30,76% de los casos y familiares el 17,30%.

**- Clínica asociada:**

Un 45,71% de los casos refirió clínica de rinitis asociada al cuadro de conjuntivitis. Un 44,29% no refirió ningún tipo de clínica asociada (Tabla 82).

**4.2.2.- Diagnósticos asociados**

Un 5,83% (6 casos) presentó sobreinfección bacteriana, 4 casos por *Staphylococcus aureus*, 1 caso por *Staphylococcus coagulasa negativo* y 1 caso por *Citrobacter diversus*. Se diagnosticaron asociados al cuadro de conjuntivitis alérgica un caso de blefaritis seborreica, 2 casos de meibomitis y otro de blefaritis estafilocócica (Tabla 83).

Tabla 83: Diagnósticos asociados a las conjuntivitis alérgicas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Bacteriana	6	6,82	5,83
BC-Estafilocócica	1	1,14	0,97
QC-Inclusión	1	1,14	0,97
Vírica	1	1,14	0,97
Herpes	1	1,14	0,97
Meibomitis	2	2,27	1,94
BC-Seborreica	1	1,14	0,97
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>9,09</b>	<b>7,77</b>

n=79

**4.2.3.- Pruebas alérgicas**

**4.2.3.1.- Alérgenos globales en todas las pruebas alérgicas:**

Los alérgenos predominantes fueron los ácaros, destacando el D. Pteronyssinus (59,49% de los casos) y el D. farinae (53,16%). Les siguen en orden de importancia los pólenes, destacando las malezas (11,39%) y las gramíneas (10,13%). En tercer lugar se encontrarían los epitelios de animales, predominando el de gato (12,66%). Les seguirían

en orden de importancia los medicamentos (11,39%), cosméticos (7,59%), alimentos (3,80%) y hongos (1,27%) (Tabla 84).

Tabla 84: Alergenos positivos en su conjunto.

Alergeno	Total Casos	%Rta.	%Casos
D. pteronyssinus	47	24,74	59,49
D. farinae	42	22,11	53,16
Blomia Tropicalis	3	1,58	3,80
Tyrophagus putreus	2	1,05	2,53
D. microceras	1	0,53	1,27
Gramíneas PII	8	4,21	10,13
Gramíneas PIV	8	4,21	10,13
Dactylis glomerata	3	1,58	3,80
Anthoxatum odoratum	3	1,58	3,80
Malezas	9	4,74	11,39
Artemisia	9	4,74	11,39
Parietaria	3	1,58	3,80
Plantago lanceolate	1	0,53	1,27
Arboles II	1	0,53	1,27
Chenopodium album	1	0,53	1,27
Crisantemo	1	0,53	1,27
Tricitum aestivum	1	0,53	1,27
Perro	2	1,05	2,53
Gato	10	5,26	12,66
Plumas	1	0,53	1,27
Lana	1	0,53	1,27
Penicillium	1	0,53	1,27
Chocolate	1	0,53	1,27
Mejillón	2	1,05	2,53
Camarón	1	0,53	1,27
Gamba	1	0,53	1,27
Cuero	1	0,53	1,27
Cromo	1	0,53	1,27
Fármacos	9	4,74	11,39
Cosméticos	6	3,16	7,59
Ocupacional	3	1,58	3,80
Otros	7	3,68	8,86
<b>Total</b>	<b>190,00</b>	<b>100,00</b>	<b>240,51</b>

n=79

Entre los medicamentos que indujeron reacción alérgica destacaron la penicilina y los AINES, seguidos de los colirios antibióticos, hipotensores oculares y el ciclopentolato (Tabla 86).

30 casos (37,97%) presentaron sensibilización múltiple (alergia para más de un grupo de alergenos).

## Resultados

Tabla 85: Alergenos agrupados.

Alergenos agrupados	Casos	% Rta	%Casos
Acaros	49	44,55	62,03
Pólenes	19	17,27	24,05
Epitelio de animales	13	11,82	16,46
Alimentos	3	2,73	3,80
Hongos	1	0,91	1,27
Fármacos	9	8,18	11,39
Cosméticos	6	5,45	7,59
Ocupacional	3	2,73	3,80
Otros	7	6,36	8,86
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100,00</b>	<b>139,24</b>

Tabla 86: Reacciones alérgicas a medicamentos.

Fármacos	FA	%Rta.	%Casos
Penicilina	2	13,33	2,53
Amoxicilina	1	6,67	1,27
Sulfamidas	1	6,67	1,27
Lincomicina	1	6,67	1,27
Cloramfenicol	1	6,67	1,27
Neomicina	1	6,67	1,27
Maleato de timolol	1	6,67	1,27
Carteolol	1	6,67	1,27
Ciclopentolato	1	6,67	1,27
N-acetil-dietilamina	1	6,67	1,27
Grupo PARA	1	6,67	1,27
AINES	2	13,33	2,53
Yodo	1	6,67	1,27
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100,00</b>	<b>18,99</b>

9 casos de 79

**4.2.3.2.- Tests in vivo:**

Tabla 87: Pruebas diagnósticas para los diferentes alérgenos y su rentabilidad diagnóstica.

<b>Alergeno</b>	<b>PRICK</b>	<b>TPC</b>	<b>CLA</b>	<b>CAP-RAST</b>	<b>Total Pruebas positivas</b>
<b>D. pteronyssinus</b>	47	38	9	25	119
<b>D. farinae</b>	42	9	9	26	86
<b>Blomia Tropicalis</b>	3	1		2	6
<b>Tyrophagus putreus</b>	2			2	4
<b>D. microceras</b>		1			1
<b>Gramíneas PII</b>	8	2			10
<b>Gramíneas PIV</b>	8	2			10
<b>Dactylis glomerata</b>	3		1	2	6
<b>Anthoxatum odoratum</b>	3			3	6
<b>Malezas</b>	9	2			11
<b>Artemisia</b>	9	4		3	16
<b>Parietaria</b>	3	1	2		6
<b>Plantago lanceolate</b>	1	1		1	3
<b>Arboles II</b>	1				1
<b>Chenopodium album</b>	1		1		2
<b>Crisantemo</b>	1				1
<b>Triticum aestivum</b>	1		1		2
<b>Perro</b>	2				2
<b>Gato</b>	10	1	3	3	17
<b>Plumas</b>	1			1	2
<b>Lana</b>	1				1
<b>Penicillium</b>	1	1			2
<b>Chocolate</b>	1				1
<b>Mejillón</b>	2			1	3
<b>Camarón</b>				1	1
<b>Gamba</b>	2				2
<b>Cuero</b>	1				1
<b>Cromo</b>	1				1
<b>Fármacos</b>	9	9			18
<b>Cosméticos</b>	6	6			12
<b>Ocupacionales</b>	3				3
<b>Total pruebas positivas</b>	<b>182</b>	<b>78</b>	<b>26</b>	<b>70</b>	<b>356</b>
<b>Casos positivos</b>	72	58	11	28	166
<b>Casos negativos</b>	53	50	44	44	191
<b>Total casos testados</b>	125	108	55	63	348
<b>Rentabilidad diagnóstica</b>	<b>57,60</b>	<b>53,70</b>	<b>20,00</b>	<b>44,44</b>	<b>47,70</b>

N=79

**a.- Prick:**

Se realizó en 125 pacientes, siendo positivo en 72, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 57,6%.

**- Alergenos:**

Los alergenicos predominantes fueron los ácaros seguidos de los pólenes, predominando entre estos las gramíneas y la artemisia.

Tabla 88: Alergenos positivos en el Prick.

Alergeno	PRICK	%Rta	%Casos
D. pteronyssinus	47	25,82	65,28
D. farinae	42	23,08	58,33
Blomia Tropicalis	3	1,65	4,17
Tyrophagus putreus	2	1,10	2,78
Gramíneas PII	8	4,40	11,11
Gramíneas PIV	8	4,40	11,11
Dactylis glomerata	3	1,65	4,17
Anthoxatum odoratum	3	1,65	4,17
Malezas	9	4,95	12,50
Artemisia	9	4,95	12,50
Parietaria	3	1,65	4,17
Plantago lanceolate	1	0,55	1,39
Arboles II	1	0,55	1,39
Chenopodium album	1	0,55	1,39
Crisantemo	1	0,55	1,39
Tricicum aestivum	1	0,55	1,39
Perro	2	1,10	2,78
Gato	10	5,49	13,89
Plumas	1	0,55	1,39
Lana	1	0,55	1,39
Penicillium	1	0,55	1,39
Chocolate	1	0,55	1,39
Mejillón	2	1,10	2,78
Gamba	2	1,10	2,78
Cuero	1	0,55	1,39
Cromo	1	0,55	1,39
Fármacos	9	4,95	12,50
Cosméticos	6	3,30	8,33
Ocupacional	3	1,65	4,17
<b>Total pruebas positivas</b>	<b>182</b>	<b>100</b>	<b>252,78</b>

N=72

**b.- TPC:**

Se realizó en 108 pacientes siendo positivo en 58, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 53,7%.

• **Alergenos:**

Se mantuvo el predominio de los ácaros sobre el resto de alergenicos.



Tabla 89: Alergenos positivos en el test de provocación conjuntival.

Alergeno	TPC	% Rta	% Casos
D. pteronyssinus	38	48,72	65,52
D. farinae	9	11,54	15,52
Blomia Tropicalis	1	1,28	1,72
D. microceras	1	1,28	1,72
Gramíneas PII	2	2,56	3,45
Gramíneas PIV	2	2,56	3,45
Malezas	2	2,56	3,45
Artemisia	4	5,13	6,90
Parietaria	1	1,28	1,72
Plantago lanceolate	1	1,28	1,72
Gato	1	1,28	1,72
Penicillium	1	1,28	1,72
Fármacos	9	11,54	15,52
Cosméticos	6	7,69	10,34
<b>Total pruebas positivas</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>134,48</b>

N=58

#### 4.2.3.3.- Tests in vitro:

##### a.- IgE específica:

##### - DHS-CLA:

Se realizó en 55 pacientes, siendo positiva en 11 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 20%.

Tabla 90: Resultados globales del CLA.

Nombre	FA	% Resp.
I	0	0
II	3	5,36
III	5	8,93
IV	3	5,36
NEGATIVO	45	80,36

N=55

- **Alergenos:**

Tabla 91: Alergenos positivos en el CLA.

Alergeno	CLA	% Rta	% Casos
D. pteronyssinus	9	34,62	81,82
D. farinae	9	34,62	81,82
Dactylis glomerata	1	3,85	9,09
Parietaria	2	7,69	18,18
Chenopodium album	1	3,85	9,09
Triticum aestivum	1	3,85	9,09
Gato	3	11,54	27,27
<b>Total pruebas positivas</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>236,36</b>

N=11

**- CAP-RAST:**

Se realizó en 63 pacientes, siendo positivo en 28 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 44,44%.

• **Alergenos:**

Tabla 92: Resultados totales del CAP-RAST.

Alergeno	CAP-RAST	%Rta	%Casos
D. pteronyssinus	25	35,71	89,29
D. farinae	26	37,14	92,86
Blomia Tropicalis	2	2,86	7,14
Tyrophagus putreus	2	2,86	7,14
Dactylis glomerata	2	2,86	7,14
Anthoxatum odoratum	3	4,29	10,71
Artemisia	3	4,29	10,71
Plantago lanceolate	1	1,43	3,57
Gato	3	4,29	10,71
Plumas	1	1,43	3,57
Mejillón	1	1,43	3,57
Camarón	1	1,43	3,57
<b>Total pruebas positivas</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>250,00</b>

N=28

- **Alergenos:**
- D. Pteronyssinus:

Tabla 93: Resultados del CAP-RAST para D. pteronyssinus.

Nombre	FA	%Resp.
O	33	55,93
I	2	3,39
II	6	10,17
III	5	8,47
IV	5	8,47
V	6	10,17
VI	2	3,39

Total respuestas = 59

- D. Farinae:

Tabla 94: Resultados del CAP-RAST para D. farinae.

Nombre	FA	%Resp.
O	32	54,24
I	1	1,69
II	10	16,95
III	5	8,47
IV	5	8,47
V	4	6,78
VI	2	3,39

Total respuestas = 59

- Blomia tropicalis:

Tabla 95: Resultados del CAP-RAST para Blomia tropicalis.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	1	50
III	1	50
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 2

- Tyrophagus putreus:

Tabla 96: Resultados del CAP-RAST para Tyrophagus putreus.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	2	100
III	1	0
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 2

- Artemisia:

Tabla 97: Resultados del CAP-RAST para Artemisia.

Nombre	FA	%Resp.
O	1	25
I	1	25
II	0	0
III	2	50
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 4

- *Dactylis glomerata*

Tabla 98: Resultados del CAP-RAST para *Dactylis glomerata*.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	1	50
III	1	50
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 2

- *Anthoxatum odoratum*

Tabla 99: Resultados del CAP-RAST para *Anthoxatum odoratum*.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	2	66,66
III	1	33,33
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 3

- *Plantago lanceolate*

Tabla 100: Resultados del CAP-RAST para *Plantago lanceolate*.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	1	100
III	0	0
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 1

- *Gato*

Tabla 101: Resultados del CAP-RAST para *Gato*.

Nombre	FA	%Resp.
O	2	40
I	1	20
II	1	20
III	1	20
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 5

- Plumas de paloma

Tabla 102: Resultados del CAP-RAST para plumas de paloma.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	1	100
III	0	0
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 1

- Mejillón

Tabla 103: Resultados del CAP-RAST para mejillón.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	0	0
III	1	100
IV	0	0
V	0	0
VI	0	0

Total respuestas = 1

- Camarón

Tabla 104: Resultados del CAP-RAST para camarón.

Nombre	FA	%Resp.
O	0	0
I	0	0
II	0	0
III	0	0
IV	0	0
V	1	100
VI	0	0

Total respuestas = 1

**b.- IgE total:**

Se realizó en 63 pacientes siendo superior al intervalo de referencia en 22 ocasiones, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 34,92%.

La media fue de 226,20 U/ml +/- 395,89 (Valor mínimo de 1,9 y máximo de 1575 U/ml).

La proporción de pacientes con IgE total superior al valor de referencia (100 U/ml) fue significativamente superior para el grupo de conjuntivitis alérgicas que para los grupos

de conjuntivitis infecciosas y no-infecciosas. Sin embargo no existieron diferencias significativas entre los valores medios de IgE total observados en los diferentes grupos.

18 de los 22 casos fueron conjuntivitis no-infecciosas y 4 casos conjuntivitis mixtas. 20 casos fueron conjuntivitis alérgicas y 2 casos no-alérgicas. Las conjuntivitis alérgicas fueron 18 casos de conjuntivitis atópica simple, 1 de DCAC y 2 casos de QC vernal.

**c.- IgE conjuntival:**

Se realizó en 45 pacientes siendo positiva ( $>10$  U/ml) en 16 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 35,55%.

Su valor medio fue de 10,86 U/ml +/- 11,37 (Valor mínimo 1 y máximo 42 U/ml).

La proporción de pacientes con IgE conjuntival superior al valor de referencia (10 U/ml) fue significativamente superior para el grupo de conjuntivitis alérgicas que para el grupo de conjuntivitis infecciosas. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de conjuntivitis alérgicas y las no-infecciosas.

No existieron diferencias significativas entre los valores medios de IgE conjuntival observados en los diferentes grupos.

12 de los 16 casos en los que se observaron valores positivos fueron conjuntivitis alérgicas (10 casos de conjuntivitis atópica simple, 1 caso de DCAC y 1 caso de QC vernal)

**d.- IgA conjuntival:**

Se realizó en 46 pacientes, siendo positiva ( $> 20$  mg/dl) en 24 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 52,17%.

Su valor medio fue de 33,61 mg/dl +/- 37,46 (Valor mínimo 2,86 y máximo 215 mg/dl).

La proporción de pacientes con IgA conjuntival superior al valor de referencia (20 U/ml) fue significativamente superior para el grupo de conjuntivitis alérgicas que para los grupos de conjuntivitis infecciosas y no-infecciosas.

No existieron diferencias significativas entre los valores medios de IgA conjuntival observado en los diferentes grupos diagnósticos de conjuntivitis infecciosas, no-infecciosas y alérgicas.

Los 24 casos se distribuyeron de la siguiente forma: 18 casos de conjuntivitis no-infecciosas, 3 casos de conjuntivitis infecciosas y 3 casos de conjuntivitis mixtas.

Los casos de conjuntivitis no-infecciosas se distribuyeron como 16 casos de conjuntivitis alérgicas, 5 casos de conjuntivitis no-alérgicas.

Entre las conjuntivitis alérgicas se observaron 12 casos de conjuntivitis atópica simple, 4 casos de DCAC y 1 caso de QC vernal.

**e.- IgA secretora salival:**

Se realizó en 46 pacientes, siendo positiva ( $> 30$  mg/dl) en 8 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 17,39%.

Su valor medio fue de 27,48 mg/dl +/- 57,77 (Valor mínimo 1,11 y máximo 305 mg/dl).

No existieron diferencias significativas entre los grupos diagnósticos de conjuntivitis infecciosas, no-infecciosas y alérgicas. ni en la proporción de pacientes con IgA salival superior al valor de referencia, ni en los valores medios de las mismas.

Los 8 casos se distribuyeron de la siguiente forma: dos casos de conjuntivitis atópica simple, dos casos de DCAC, un caso de CPG, un caso de BC estafilocócicas, un caso de BC seborreica y un caso de QC de inclusión.

**f.- Eosinofilia total:**

Se realizó en 56 pacientes, siendo superior a los valores de referencia ( $> 0,7$  KU/ $\mu$ l) en sólo 3 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 5.35%.

Su valor medio fue de 0,25 KU/ $\mu$ l +/- 0,21 (Valor mínimo de 0,002 y máximo de 0,94).

No existieron diferencias significativas entre los valores medios de eosinofilia total observados en diferentes grupos diagnósticos de conjuntivitis infecciosas, no-infecciosas y alérgicas.

Los 3 casos fueron una QC atópica sobreinfectada por *S. aureus*, una conjuntivitis atópica simple y una blefaroconjuntivitis seborreica.

**g.- Eosinofilia conjuntival:**

Se realizó en 79 pacientes observándose algún eosinófilo por campo en 4 pacientes, lo que supone una rentabilidad diagnóstica del 5,06%.

El valor medio fue de 0,21 +/- 0,1,22 (Valor mínimo 0 y máximo 10).

No existieron diferencias significativas entre los grupos diagnósticos de conjuntivitis infecciosas, no-infecciosas y alérgicas.

2 de los 4 casos fueron conjuntivitis atópicas simples, 1 caso se trataba de una QC de inclusión y el otro caso se trataba de una blefaritis seborreica.

**4.2.4.- Coincidencias entre las diferentes pruebas diagnósticas:**

Expresamos en las siguientes tablas el porcentaje de coincidencia entre las diferentes pruebas alérgicas realizadas para diferentes alergenos. En la primera columna se refiere el alergeno, en la segunda y tercera columna el número de veces que se realizaron las pruebas comparadas para el alergeno referido. En la cuarta columna el número de veces que se realizaron ambas pruebas para el mismo paciente. En la quinta columna se expresan las coincidencias positivas y negativas entre ambas pruebas en frecuencia absoluta (FA), y en la sexta columna el mismo valor en porcentaje.

Tabla 105: Coincidencia DHS-CLA / CAP-RAST

Nombre	FA CLA (+)	FA CAP (+)	FA ambas pruebas	Coincidencias	% de coincidencia
D. pteronyssinus	9	26	39	7(+) 22(-)	74,35
D. farinae	9	27	26	4(+) 14(-)	69,23

Tabla 106: Coincidencia DHS-CLA / PRICK

Nombre	FA CLA (+)	FA prick (+)	FA ambas pruebas	Coincidencias	% de coincidencia
D. pteronyssinus	9	47	55	9(+) 39(-)	87,27
D. farinae	9	42	55	9(+) 39 (-)	87,27

Tabla 107: Coincidencia DHS-CLA / TPC

Nombre	FA CLA (+)	FA TPC (+)	FA ambas pruebas	Coincidencias	% de coincidencia
D. pteronyssinus	9	38	51	7(+) 35(-)	82,35
D. farinae	9	9	44	2(+) 35(-)	84,09



Tabla 108: Coincidencia CAP-RAST / PRICK

Nombre	FA CAP (+)	FA prick (+)	FA ambas pruebas	Coincidencias	% de coincidencia
D. pteronyssinus	26	47	63	26(+)24(-)	79,36
D. farinae	27	42	63	23(+)24(-)	74,60

Tabla 109: Coincidencia CAP-RAST / TPC

Nombre	FA CAP (+)	FA TPC (+)	FA ambas pruebas	Coincidencias	% de coincidencia
D. pteronyssinus	26	38	63	16(+) 38(-)	85,71
D. farinae	27	9	47	7(+) 38(-)	95,74

Tabla 110: Coincidencia PRICK / TPC

Nombre	FA PRICK (+)	FA TPC (+)	FA ambas pruebas	Coincidencia	% Coincidencia
D. Pteronyssinus	47	38	73	35 (+) 26 (-)	83,56
D. Farinae	42	9	9	8 (+) 0(-)	88,88
Gramíneas PII	8	2	1	2 (+) 0 (-)	100
Gramíneas PIV	8	2	1	2 (+) 0 (-)	100
Malezas	9	2	1	2 (+) 0 (-)	100
Artemisia	9	4	3	3 (+) 0 (-)	100
Parietaria	3	1	1	1 (+) 0 (-)	100
Plantago	1	1	1	1 (+) 0 (-)	100
Penicillium	1	1	1	1 (+) 0 (-)	100
Gato	10	1	1	1 (+) 0 (-)	100
Blomia tropicalis	3	1	1	1 (+) 0 (-)	100

#### **4.2.5.- Clínica**

La *forma de presentación* de las conjuntivitis alérgicas fue predominantemente bilateral simétrica (62,75%), un 25,49% fueron bilaterales asimétricas y un 11,76% fueron unilaterales.

En cuanto a la *forma de instauración*, el 63,16% de las conjuntivitis fue de tipo agudo, un 8,77% fueron subagudas y un 3,51% fueron crónicas. Un 24,56% se instauró como reagudización de una forma crónica. En cuanto a su evolución, presentaron las siguientes *formas clínicas*: Un 24,56% evolucionó en forma aguda o crónica con reagudizaciones, un 1,27% evolucionó en forma subaguda, un 13,92% evolucionó de forma estacional, un 32,91% de forma perenne y un 12,66% evolucionó de forma crónica sin un patrón temporal claro. De forma global el 79,75% de los casos evolucionaron de forma crónica, y de estas el 17,46% lo hizo de forma estacional.

El *tiempo medio de evolución* fue de 41,52 (+/- 47,57) meses. El rango fue de 0,01 a 180 meses. La mediana o percentil 50 fue de 24 meses, siendo este el valor más representativo al tratarse de una variable de tipo temporal.

#### **4.2.5.1.- Síntomas**

El 86,96% de los casos presentó prurito. El 33,33% de los pacientes presentó fotofobia y el 62,32% lagrimeo. El 52,17% presentó inyección y/o enrojecimiento conjuntival y el 11,59% quemosis. El 37,68% tuvo sensación de cuerpo extraño. El 30,43% de los casos presentó escozor. Se refirió edema palpebral en el 43,48% de los casos. El 7,25% tuvo pegoteo matutino. El 4,35% de los casos refirió sequedad ocular.

#### **4.2.5.2.- Signos**

La *reacción tisular* de la conjuntiva fue de tipo folicular en 47,27% de los casos, siendo de localización superior en el 29,09% de los casos e inferior en el 40%. Un 63,64% de los casos presentó una reacción de tipo papilar, y un 21,82% presentó pseudofolículos. Un 23,64% de los pacientes presentó fibrosis subepitelial y un 9,09% atrofia conjuntival.

El 34,55% de los casos presentó inyección conjuntival de predominio bulbar, el 25,45% fue de tipo mixto y ningún caso fue de predominio ciliar aislado. Un 25,45% presentó eritema conjuntival. El 3,64% de los casos cursó con petequias. Un 3,64% de los casos presentó quistes serosos y un 1,82% quistes grasos.

En cuanto a las *secreciones*, El 27,45% de los casos cursó sin ningún tipo de secreción. Se observó secreción mucosa en el 50,98% de los casos, secreción mucopurulenta en el 9,8% y espumosa en el 17,65%.

No se observaron *adenopatías* preauriculares o submandibulares en ningún caso.

En cuanto a la *córnea*, el 34,62% de los casos presentó una córnea normal. Un 5,77% presentó QPS, un 1,92% presentó algún tipo de ulceración central y un 3,85% presentó infiltrados corneales marginales. El 50% presentó pannus superior y el 11,54% inferior. Se observó gerontoxon en un 1,92% de los casos y pseudogerontoxon en el 5,77%. Se observó pterigión en el 3,85% de los casos.

### **4.3.- Conjuntivitis no-alérgicas**

#### **4.3.1.- Frecuencia y afluencia de las conjuntivitis no-alérgicas y no-infecciosas**

Constituyen el 23,3% (24 de 103 casos) de las conjuntivitis no-infecciosas vistas en consulta, y el 11,59% del total de conjuntivitis (24 de 207).

Tabla 111: Frecuencia de los diferentes tipos de conjuntivitis no-infecciosas y no-alérgicas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Irritativa	14	43,75	58,33
Meibomitis	8	25,00	33,33
Bc-seborreica	8	25,00	33,33
Qc-sicca	1	3,13	4,17
Foliculosis	1	3,13	4,17
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,00</b>	<b>133,33</b>

n = 24

Tabla 112: Afluencia acumulada de conjuntivitis no-alérgicas y no-infecciosas.

Mes	93	94	95	96	Total
Ene	0	0	0	2	2
Feb	0	0	2	0	2
Mar	0	1	1	0	2
Abr	2	0	3	1	6
May	0	0	0		0
Jun	1	0	0		1
Jul	0	0	1		1
Ago	0	0	0		0
Sep	0	2	0		2
Oct	0	1	0		1
Nov	2	0	2		4
Dic	1	1	1		3
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>24</b>

El tipo predominante fue la conjuntivitis irritativa (56%), seguida de meibomitis (32%), blefaroconjuntivitis (BC) seborreica (32%), queratoconjuntivitis (QC) sicca y foliculosis infantil (4%) (Tabla 111).

Las conjuntivitis no-infecciosas predominaron en los meses de enero, marzo, abril, septiembre, noviembre y diciembre (Tabla 112 y Fig. 15).

### **4.3.2.- Diagnósticos asociados**

Tabla 113: Diagnósticos asociados a las conjuntivitis no-alérgicas y no-infecciosas.

Nombre	FA	%Resp.	%Casos
Bacteriana	2	33,33	4,17
QC-inclusión	1	33,33	4,17
Papiloma	1	33,33	4,17
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100,00</b>	<b>12,50</b>

N=24

Un 4% presentó sobreinfección bacteriana, 1 caso por *Staphylococcus coagulasa negativo*. Se diagnosticaron asociados al cuadro de conjuntivitis no-alérgica un caso de QC de inclusión y un caso de papiloma palpebral (Tabla 113).

### **4.3.3.- Clínica**

La *forma de presentación* de las conjuntivitis no-alérgicas fue predominantemente bilateral simétrica (62,5%), un 16,67% fueron bilaterales asimétricas y un 20,83% fueron unilaterales.

En cuanto a la *forma de instauración*, el 58,33% de las conjuntivitis fue de tipo agudo, un 4,17% fueron subagudas, un 25% fueron crónicas y un 12,5% se presentó como reagudización de un proceso crónico previo. Refiriéndonos a su evolución, presentaron las siguientes *formas clínicas*: Un 20,83% evolucionó en forma aguda, un 16,67% como reagudizaciones de un proceso crónico, ningún caso evolucionó de forma estacional, un 8,33% de forma perenne y un 50% evolucionó de forma crónica de aparición esporádica sin un patrón temporal claro. De forma global el 75% de los casos evolucionaron de forma crónica.

El *tiempo medio de evolución* fue de 26,01 (+/- 24,93) meses. El rango fue de 0,01 a 72 meses. La mediana o percentil 50 fue de 21 meses, siendo este el valor más representativo al tratarse de una variable de tipo temporal.

#### **4.3.3.1.- Síntomas**

El 57,14% de los casos presentó prurito. El 47,62% de los pacientes presentó fotofobia y el 52,38% lagrimeo. El 47,62% presentó inyección conjuntival, el 33,33% tuvo enrojecimiento conjuntival y el 19,05% quemosis. El 42,86% tuvo sensación de cuerpo

extraño. El 47,62% de los casos presentó escozor. Se refirió edema palpebral en el 33,33% de los casos. El 9,52% tuvo pegoteo matutino. El 9,52% de los casos refirió sequedad ocular. Un 14,29% refirió enrojecimiento del reborde palpebral o molestias en el mismo.

#### **4.3.3.2.- Signos**

La **reacción tisular** de la conjuntiva fue de tipo folicular en 62,5% de los casos, siendo de predominio superior en el 62,5% de los casos e inferior en el 43,75%. Un 50% de los casos presentó una reacción de tipo papilar, y un 25% presentó pseudofolículos. Un 37,5% de los pacientes presentó fibrosis subepitelial y un 12,5% atrofia conjuntival.

El 25% de los casos presentó inyección conjuntival de predominio bulbar, el 43,75% fue de tipo mixto y ningún caso fue de predominio ciliar aislado. Un 37,5% presentó eritema conjuntival. Ningún caso cursó con petequias. Un 12,5% de los casos presentó quistes serosos y un 6,25% quistes grasos.

En cuanto a las **secreciones**, El 12,5% de los casos cursó sin ningún tipo de secreción. Se observó secreción mucosa en el 50% de los casos, secreción mucopurulenta en el 12,5%, espumosa en el 37,5% y purulenta amarilla en el 6,25%.

No se observaron **adenopatías** preauriculares o submandibulares en ningún caso.

En cuanto a la **córnea**, el 43,75% de los casos presentó una córnea normal. Un 12,5% presentó QPS, ningún caso presentó ulceración corneal ni infiltrados corneales marginales. Se observaron erosiones corneales en el 12,5% de los casos. El 25% presentó pannus superior y el 6,25% inferior. No se observó gerontoxon en un ninguno de los casos, pero sí pseudogerontoxon (3,13%). Se observó pterigión en el 6,25% de los casos.

### **5.- CLÍNICA GLOBAL**

En los siguientes gráficos presentamos las observaciones clínicas de los principales tipos de conjuntivitis.

Fig. 30: Signos clínicos.

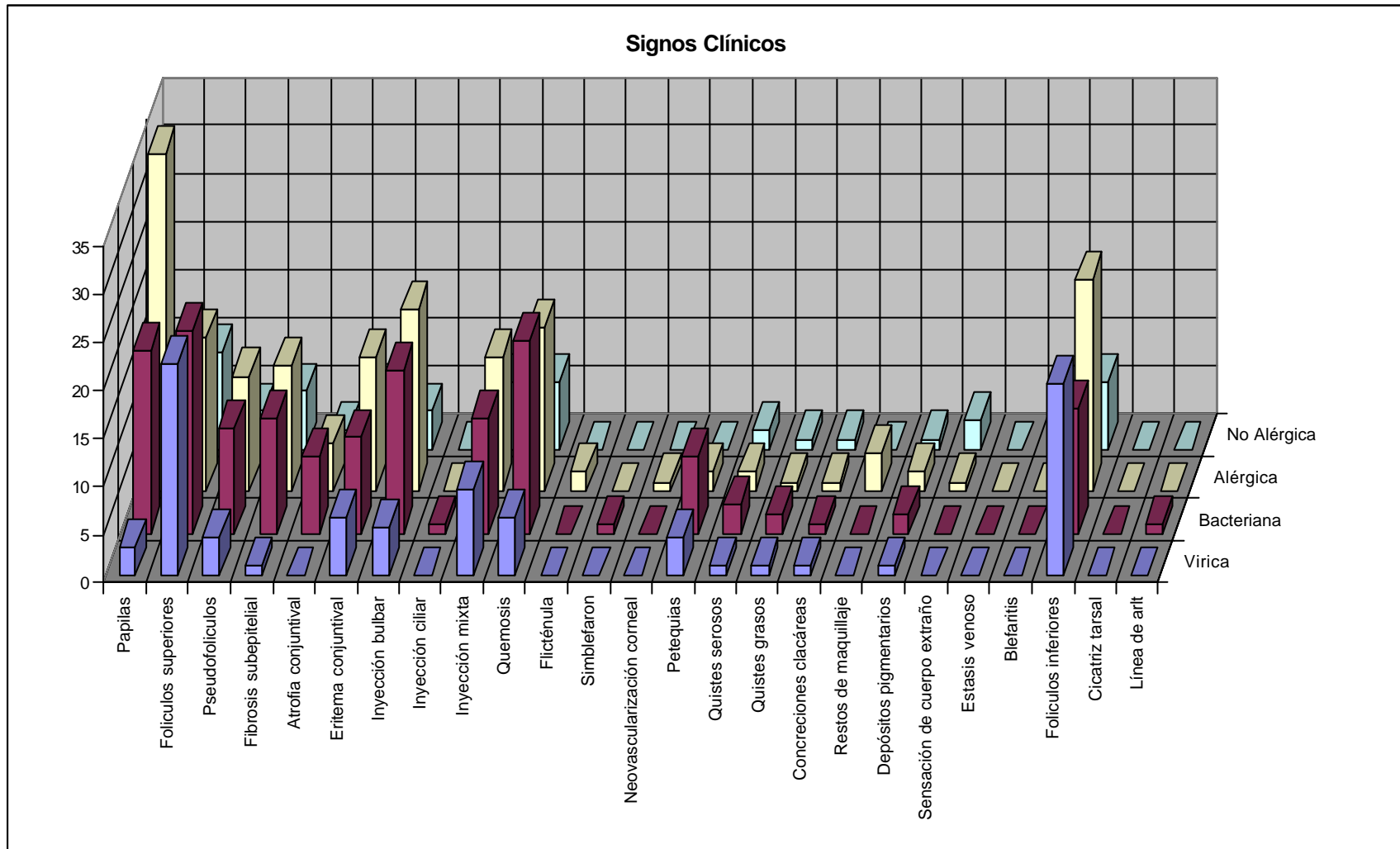


Fig. 31: Sintomatología.

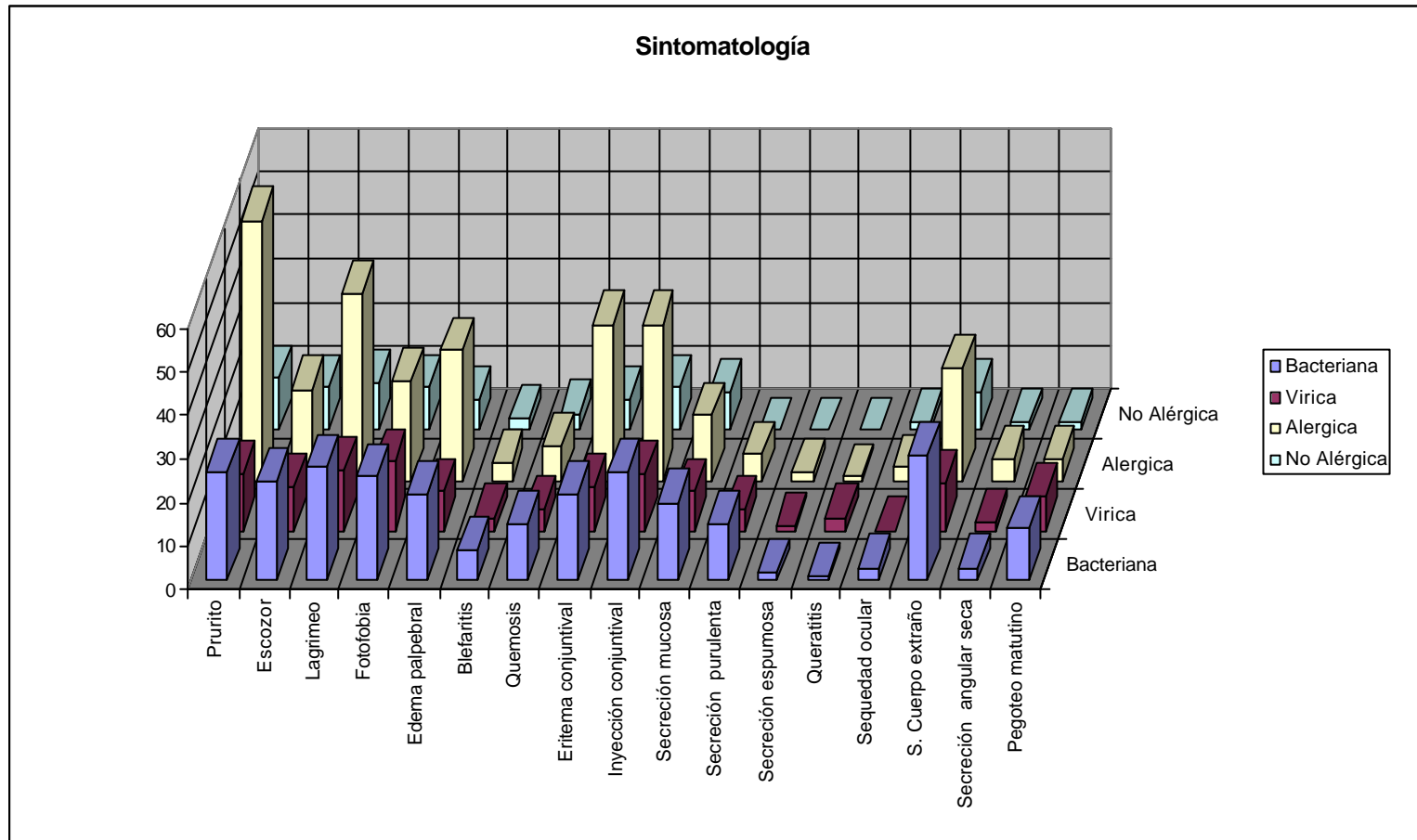


Fig. 32: Afectación corneal.

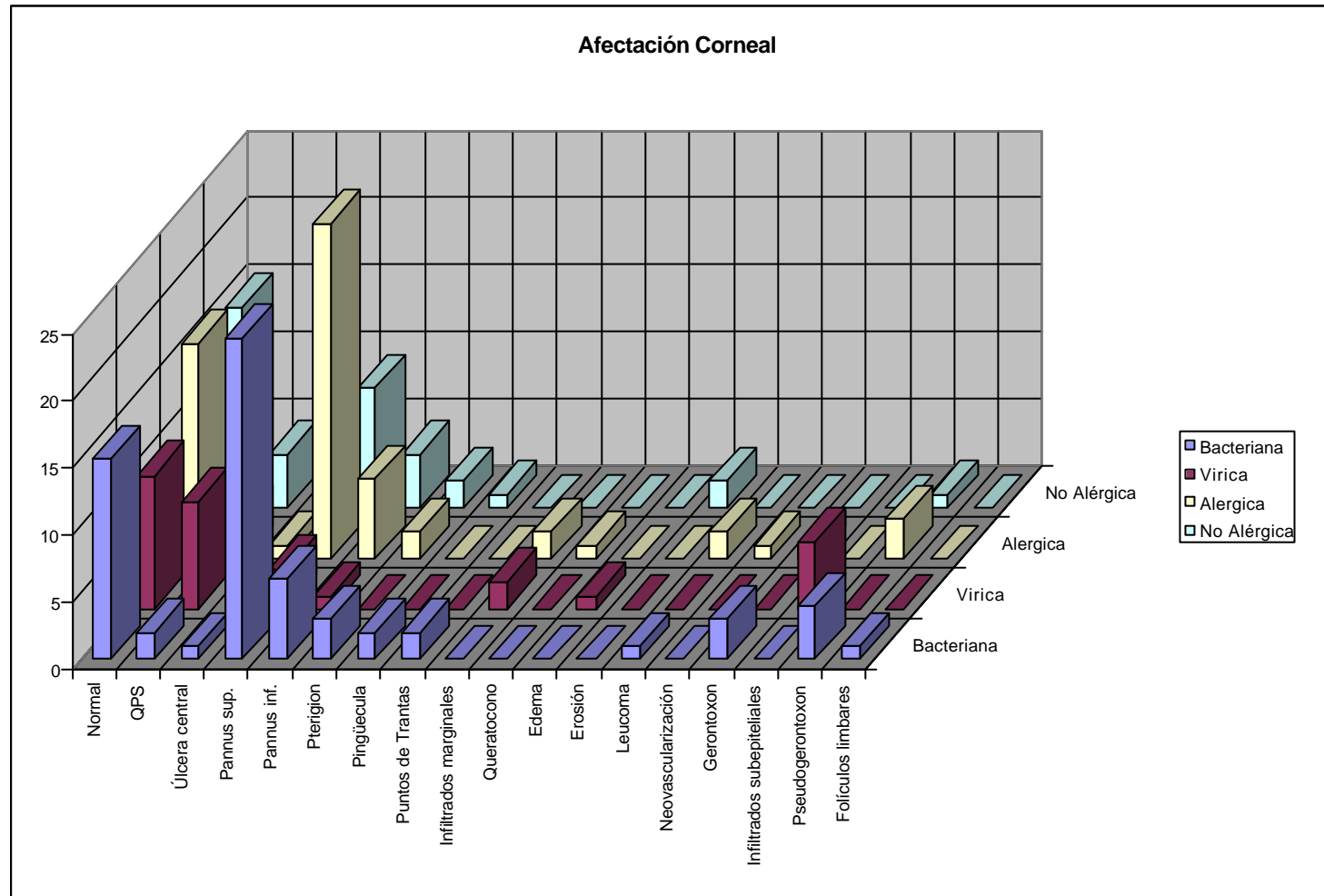




Fig. 33: Secreciones.

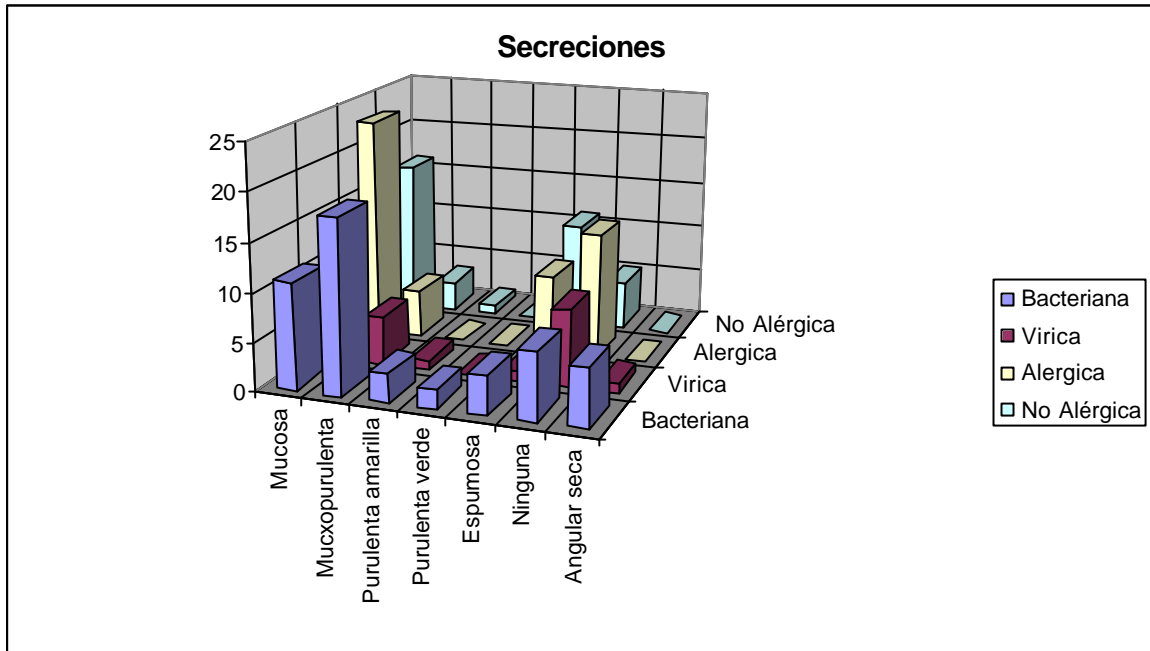
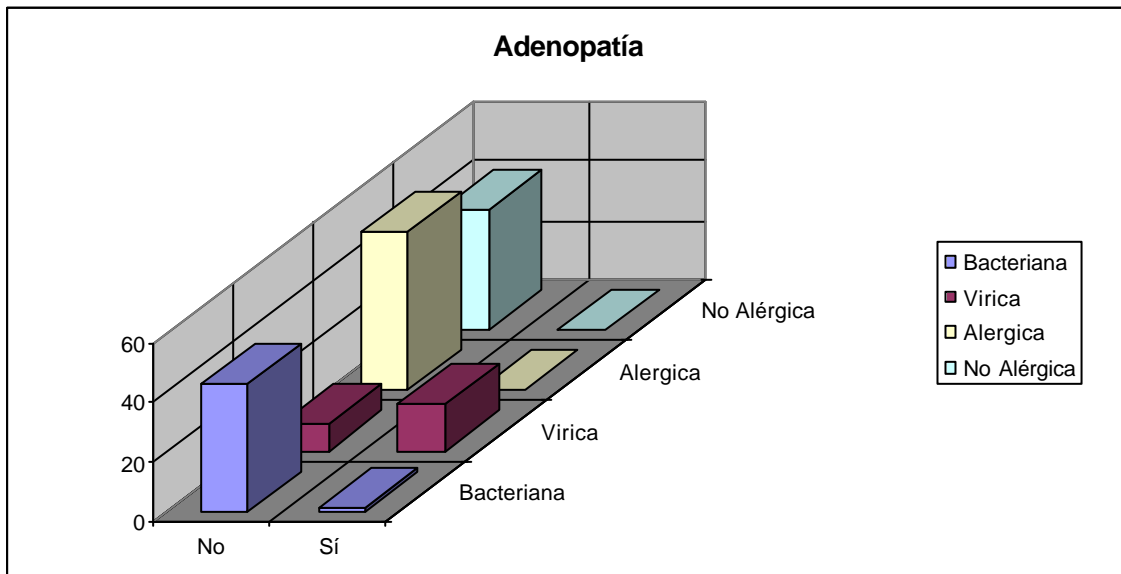


Fig. 34: Adenopatía.



Resultados

Fig. 35: Reacción tisular.

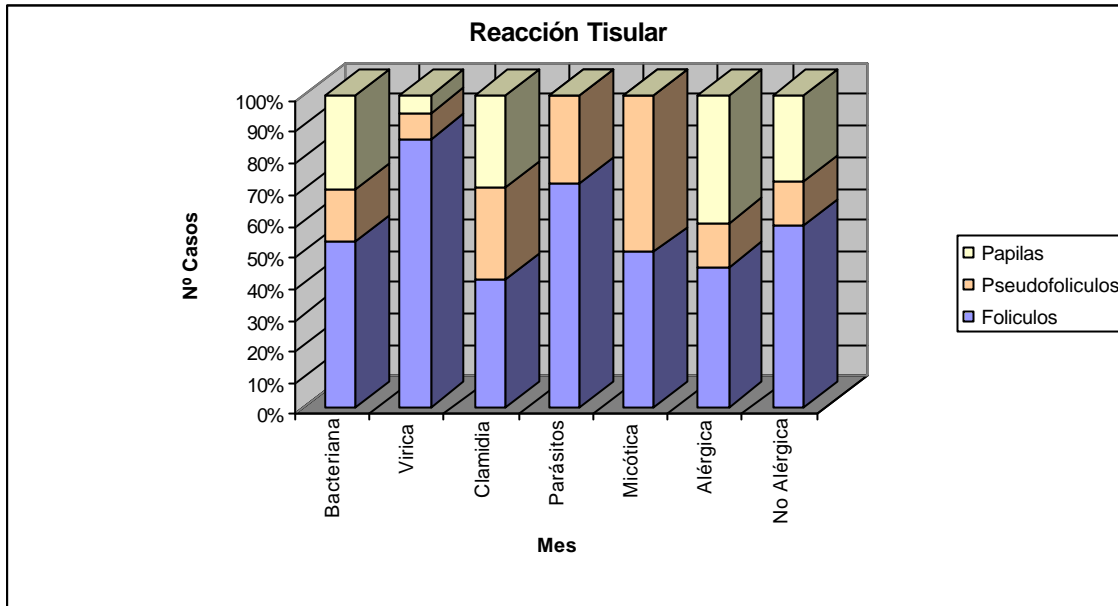
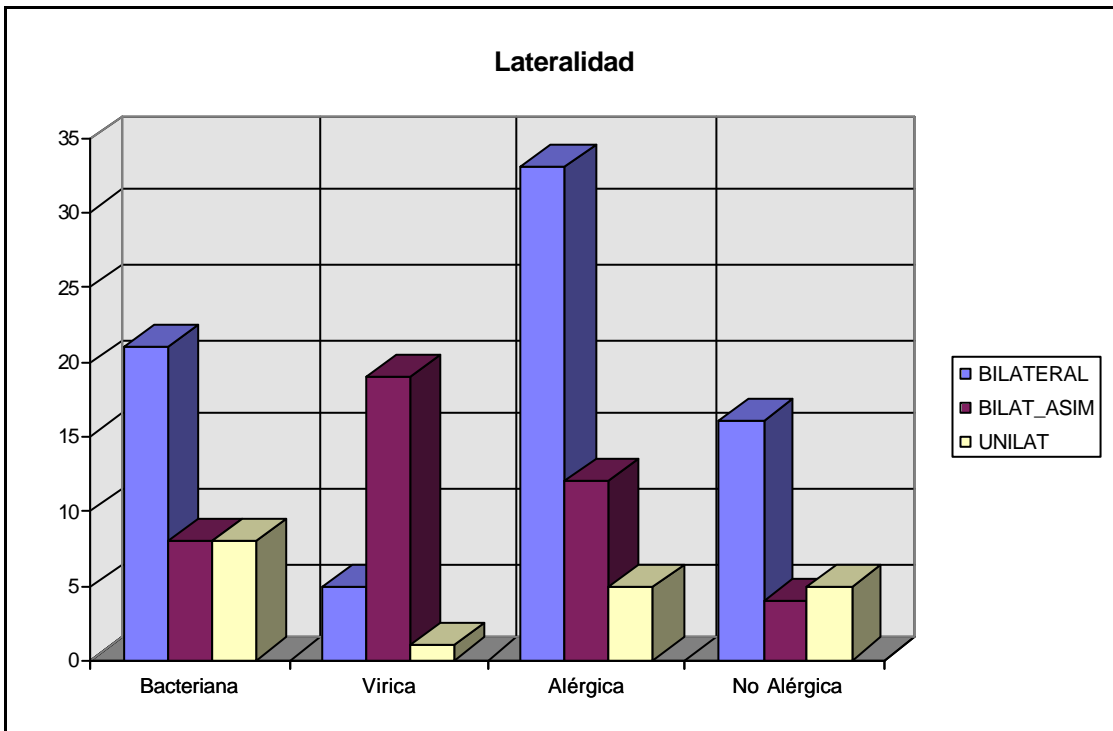


Fig. 36: Lateralidad.



## Resultados

Fig. 37: Curso clínico evolutivo.

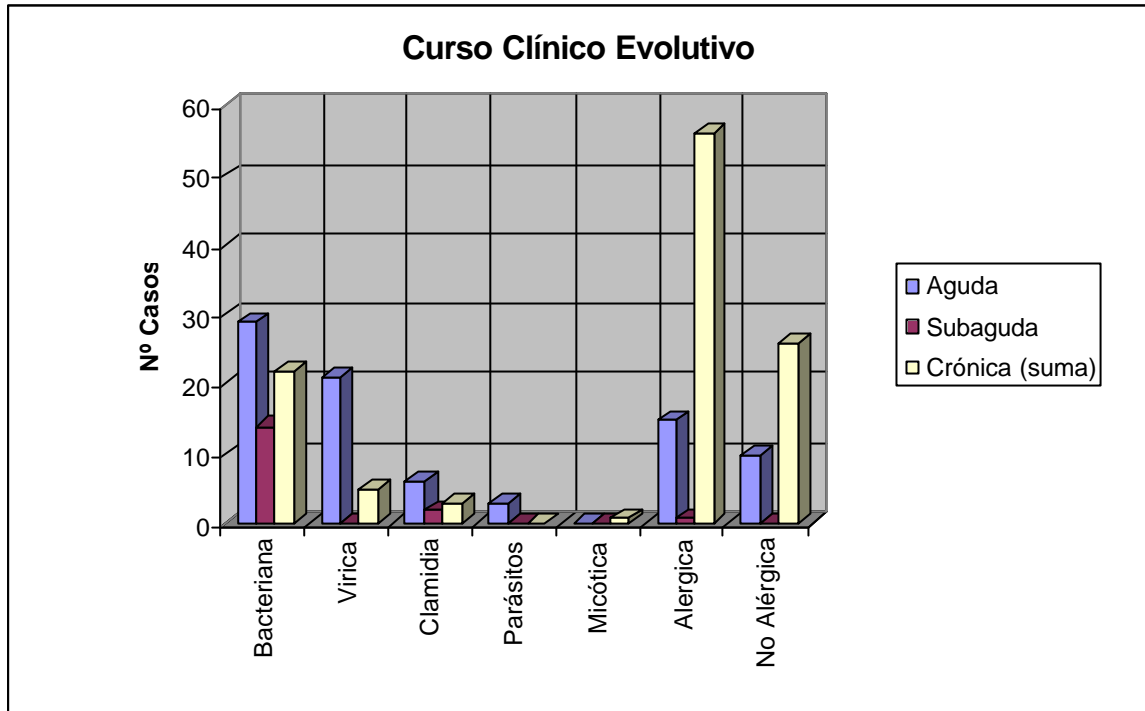
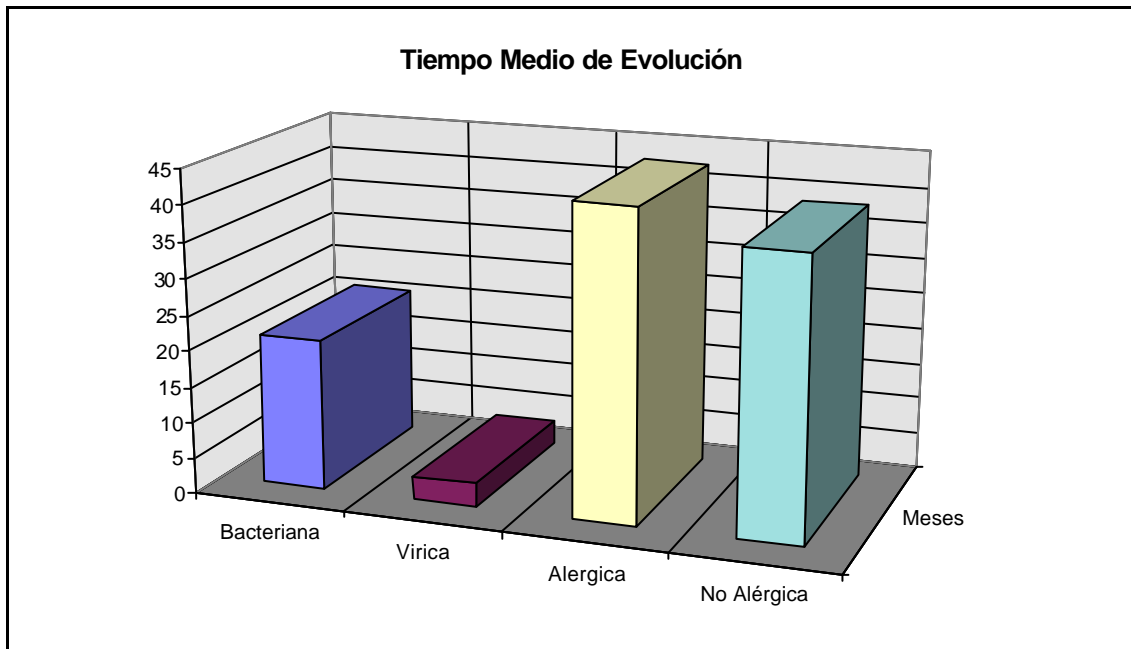


Fig. 38: Tiempo medio de evolución.



## **5.1.- Tiempo medio de evolución**

El tiempo medio de evolución de las conjuntivitis estudiadas fue de 22,40 meses, situándose la mediana en 9,25 meses, lo que nos da una idea del predominio de las conjuntivitis de larga evolución.

Considerando los diversos grupos, y valorando las medianas, estadístico más representativo que la media de los valores predominantes en las variables temporales, observamos que las conjuntivitis víricas presentaron un tiempo de evolución significativamente menor que las no-infecciosas, como era de esperar. El tiempo de evolución de las conjuntivitis infecciosas (mediana) se situó entre 0,16 y 0,64 meses, mientras que para las no-infecciosas fue de 18 a 27 meses (Tabla 114).

Tabla 114: Tiempo medio de evolución por grupos de conjuntivitis.

Meses	Bacteriana	Vírica	Clamidia	Alérgica	No-Alérgica	Total	Media
<b>Media</b>	28,28	3,25	12,95	41,52	26,01	112	<b>22,40</b>
<b>Desviación típica</b>	69,85	6,21	30,88	47,57	24,93	179,4	<b>35,89</b>
<b>Mediana</b>	0,64	0,16	0,45	24	21	46,25	<b>9,25</b>
<b>Rango</b>	0,01-360	0,01-18	0,01-100	0,01-180	0,1-72	0,01-360	

En cuanto a la periodicidad individual de los brotes, en las conjuntivitis infecciosas no se observa periodicidad, mientras que en las no-infecciosas se refirieron entre 1,37 y 2,55 brotes al año según se tratase de conjuntivitis alérgicas o no-alérgicas.

Tabla 115: Periodicidad de los diferentes grupos de conjuntivitis.

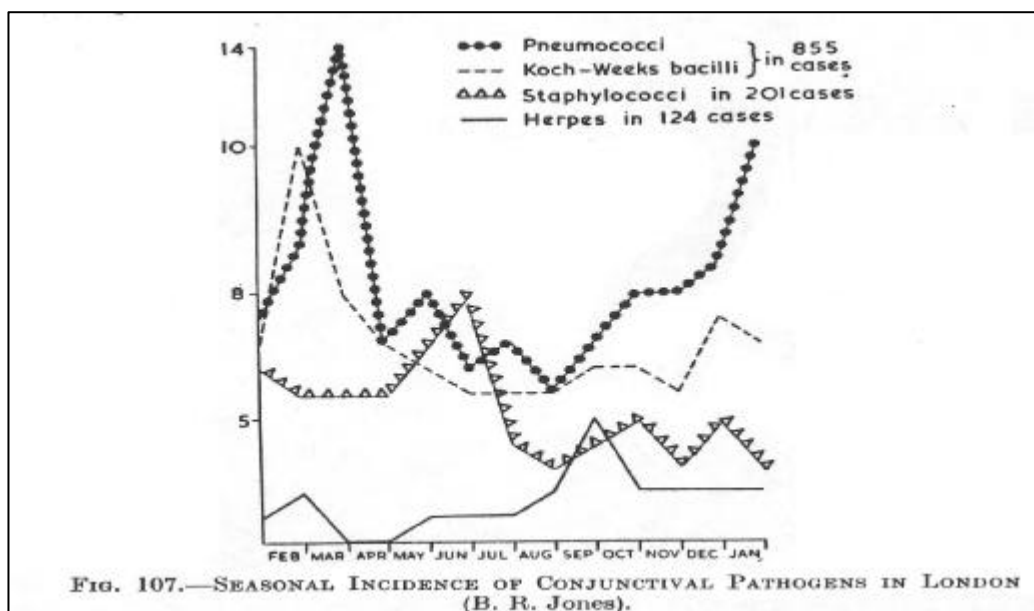
Nº de Brotes anuales	Bacteriana	Vírica	Clamidia	Alérgica	No-Alérgica	Total	Media
<b>Media</b>	0,23	0	0	1,37	2,55	5,96	<b>1,19</b>
<b>Desviación típica</b>	0,7	0	0	1,58	4,15	2,2	<b>0,44</b>
<b>Mediana</b>	0	0	0	1	0,5	0	<b>0</b>
<b>Rango</b>	0-3	0	0	0-5	0-12	0,01-360	<b>0-360</b>

## **V.- DISCUSIÓN**

## 1.- INCIDENCIA ESTACIONAL DE LAS CONJUNTIVITIS

Según Duke Elder <sup>252</sup> la existencia de epidemias estacionales de conjuntivitis se autentifican ya desde el lejano Egipto (hace 4.000 años) y presentaban un ritmo similar al actual (Feigembaum <sup>325</sup>, 1957). Refiriéndose a los trabajos de Jones <sup>326</sup> (1957) en Inglaterra, describe un predominio de las conjuntivitis por *Haemophilus aegypticus* a finales del invierno, seguido por el neumococo al principio de la primavera. En otoño se incrementan las blefaroconjuntivitis estafilocócicas y las infecciones herpéticas, volviendo a incrementarse las conjuntivitis por neumococo al principio del invierno.

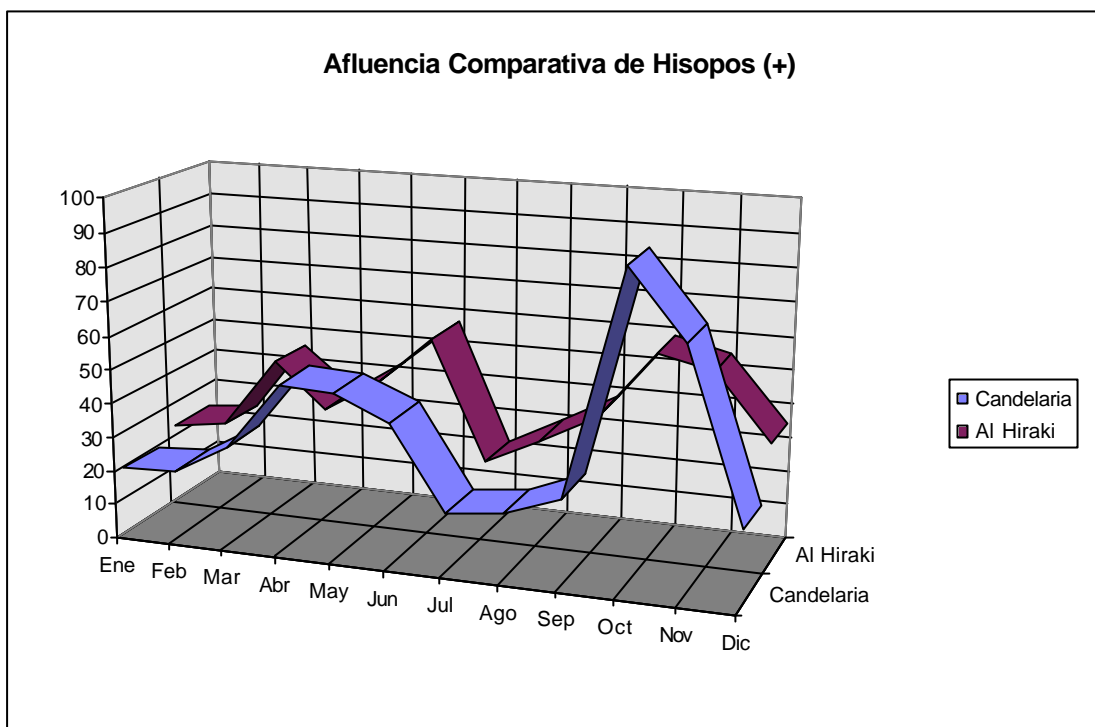
Fig. 39: Reproducción de la tabla de incidencia estacional de las conjuntivitis de Jones por Duke Elder.



También destaca los trabajos de Cabau <sup>327</sup> en Francia (1955), quien refiere un incremento de las conjuntivitis estafilocócicas en primavera (abril y mayo) y otoño (octubre y noviembre). Verma *et col* <sup>328</sup>, en la India, observaron que las conjuntivitis neonatales bacterianas presentaban 2 picos de incidencia en febrero y mayo - junio. En Granada, Al Iraki <sup>324</sup> encuentra los picos de máxima incidencia en mayo - junio y noviembre.

Nosotros, en Santa Cruz de Tenerife, hemos encontrado una mayor prevalencia en los meses de marzo a mayo y de octubre a noviembre.

Tabla 116 : Afluencia de hisopos positivos.



## 2.- FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CONJUNTIVITIS

Del total de 207 conjuntivitis, el 50,24% (104 casos) han sido de tipo infeccioso, el 44,44% (94 casos) han sido de tipo no-infeccioso y el 5,31% (11 casos ha sido de tipo mixto). Ambos tipos de conjuntivitis presentan pues una frecuencia muy similar.

Entre las conjuntivitis de componente infeccioso (115 casos), el 63,48% (73 casos) fue de etiología bacteriana, el 20% (23 casos) fue de etiología vírica y el 10,43% (12 casos) fueron producidas por clamidias (9 casos en forma de conjuntivitis de inclusión y 3 casos en forma de tracoma cicatricial). Diagnosticamos 3 casos de *oftalmomiasis externa* (2,61%) y 1 caso de conjuntivitis por *Aspergillus fumigatus* (0,87%).

Olafsen <sup>336</sup>, en un estudio de características similares refiere un porcentaje de conjuntivitis bacterianas confirmadas por aislamiento del 36,3% (61 de 168 casos), porcentaje muy similar al obtenido por nosotros (35,26%, 73 de 207 casos). De estas, 9 casos fueron producidos por *Chlamydia* (5,35%), resultado también muy similar al

nuestro (12 casos de 207, 5,79%). Sin embargo, otros autores como Schwab <sup>33</sup> refieren que las conjuntivitis bacterianas no superan al 5% del total de conjuntivitis.

En nuestro estudio, observamos sobreinfección bacteriana en 5 casos de conjuntivitis alérgica y 3 casos de conjuntivitis víricas y 2 casos de conjuntivitis de inclusión y un caso de tracoma. Los gérmenes sobreinfectantes fueron *Staphylococcus aureus*, *S. plasmocoagulasa negativos (SCN)* y *Serratia sp.*

Darougar <sup>64</sup> refiere en su serie una frecuencia de herpes del 2,3% y de adenovirus del 10,8%, lo que supone un 12,8% en total. Nuestro resultado basado en diagnóstico clínico es superior, pero debemos recordar que existen otros virus que pueden afectar a la conjuntiva (Virus respiratorio sincitial, virus de la gripe, etc.) que no fueron referidos por este autor. Para Fardeau <sup>88</sup>, las conjuntivitis víricas suponen más del 15% de las conjuntivitis en Francia.

Las conjuntivitis alérgicas han supuesto el 38,16% del total de conjuntivitis vistas en consultas. Predominaron las conjuntivitis atópicas simples (60,76%), seguidas de DCAC (20,25%), queratoconjuntivitis vernal (7,59%), QCA y por rosácea (3,8%), (2,53%) conjuntivitis flictenular y conjuntivitis papilar gigante (CPG) 2casos. 2 casos (2,53%) eran usuarios de lentes de contacto.

Bonini <sup>114</sup>, en Roma, refiere un 40% de alergias oculares sobre 880 pacientes examinados en un centro de alergia. El 66% de polinosis, 8% de queratoconjuntivitis vernal, 3% de atópicos y 5% de intolerancia a lentes de contacto.

Bloch-Michel *et col* <sup>329</sup>, en el centro de alergia del Hospital Rothschild, refieren solamente un 5% de alergias oculares. De estos un 50% presentaban conjuntivitis alérgica. El 70% eran formas perennes frente a un 30% de formas estacionales (polinosis). En nuestro estudio, el 77,68% de las conjuntivitis alérgicas evolucionaron de forma crónica, y de estas el 19,64% lo hizo de forma estacional.

Phillips *et col* <sup>330</sup> en un estudio prospectivo de 8 semanas de duración realizado para determinar la incidencia y prevalencia de varias patologías oculares, encontraron que los diagnósticos más frecuentes fueron la conjuntivitis infecciosa (35%), el glaucoma (16%), la conjuntivitis alérgica (11%) y la queratoconjuntivitis sicca (9%).



### **3.-FLORA CONJUNTIVAL NORMAL**

Predominan los gérmenes Gram positivos, constituyendo el 95,5% de los gérmenes aislados (340/356).

En relación con los *S. Epidermidis* creemos conveniente realizar una puntualización, a fin de comprender y poder comparar nuestros resultados con los referidos en la literatura. Clásicamente, los *Staphylococci* se dividían en 3 especies: *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Esta clasificación<sup>331</sup> se ha visto modificada por la gran cantidad de especies que se han ido diferenciando basándose en una variedad de tests bioquímicos y de análisis de genoma. En la actualidad existen más de 20 especies, que se dividen según sean coagulasa positivos (*S. aureus*, *S. intermedius* y *S. hyicus*) o coagulasa negativos (al menos 17 especies) que pueden tener una patogenicidad similar a la del *S. aureus*. De cualquier forma, la identificación de un *S. coagulasa negativo* como *S. epidermidis* requiere una serie de procedimientos que no están disponibles en la inmensa mayoría de laboratorios. La identificación del mismo por los sistemas automatizados tampoco es fiable, por lo que consideramos que es más correcto hablar de estos gérmenes de forma genérica como *S. plasmocoagulasa negativos (SCN)*.

Así pues, la distribución de gérmenes observada en nuestro estudio fue:

- *SCN*: 69,62% (181 casos)
- *Corynebacterium sp.*: 53,85% (140 casos)
- *S. aureus.*: 3,46% (9 casos)
- *Streptococcus sp.*: 3,46% (9 casos)
- *Enterobacteriaceae.*: 4,23% (11 casos)
- *Haemophilus sp.*: 1,15% (3 casos)
- *Branhamella catarrhalis.*: 0,38% (1 caso)
- *Acinetobacter sp.*: 0,38% (1 caso)
- *Propionibacterium acnes*: 0,38% (1 caso)

McCulley *et col*<sup>331</sup> refieren un aislamiento conjuntival de *SCN* en el 75% de los casos y *S. aureus* en el 10% de los casos. Locatcher - Khorazo<sup>28</sup> refieren un 68,5% de *SCN* y un 42% de *S. aureus*. En esta serie no se refieren bacilos gram negativos. En los datos

## Discusión

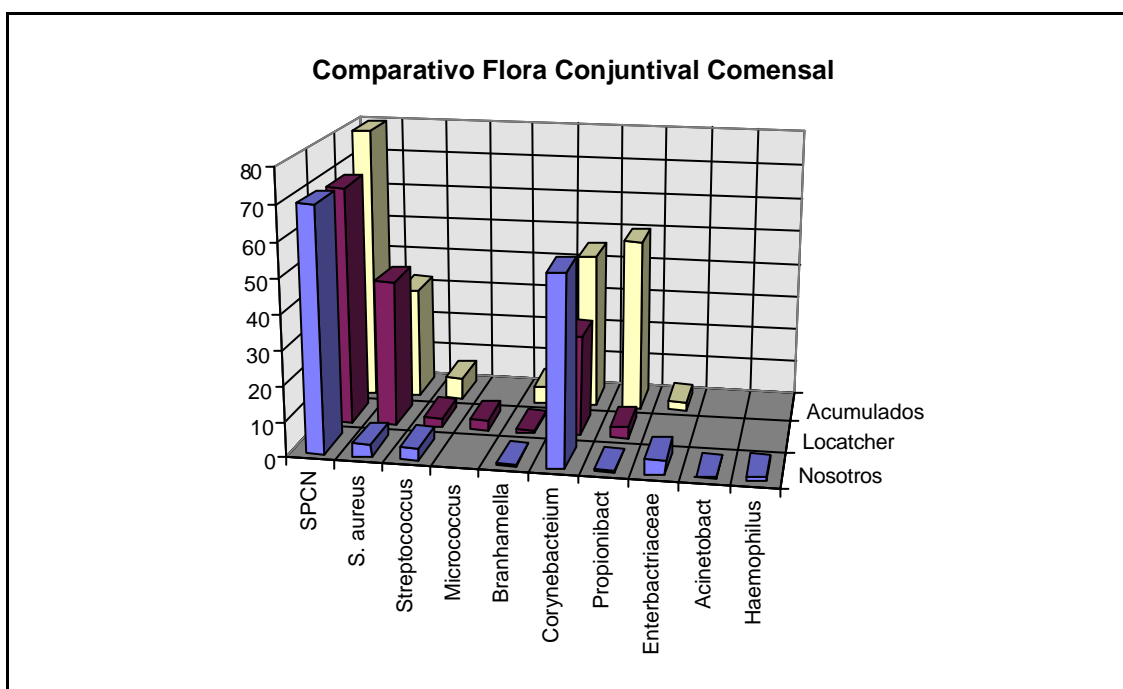
acumulados de series americanas referidos por Denis <sup>30</sup> se refiere un aislamiento de SCN del 75 al 90% y de *S. aureus* del 25 al 40%. En nuestra serie hemos aislado un porcentaje menor de ambos gérmenes, aunque la diferencia es mayor para el *S. aureus*.

Tabla 117: Estudios sobre flora conjuntival normal.

Morfología	Tinción	Germen	Frecuencia relativa %		
			Nosotros	Locatcher-Khorazo	Estudios acumulados
Cocos	Gram +	<i>Staphylococcus CN</i>	69,61	68,5	75 - 90
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3,46	42,0	25 - 40
		<i>Streptococcus sp.</i>	3,45	2,8	2 - 10
		<i>Micrococcus</i>	-	2,8	
	Gram -	<i>Branhamella catarrhalis</i>	0,38	0,7	5
Bacilos	Gram +	<i>Corynebacterium sp.</i>	53,84	28,7	20 - 75
		<i>Propionibacterium acnes</i>	0,38	3,2	50
	Gram -	Enterobacteriaceae	4,23	-	0 - 5
		<i>Acinetobacter</i>	0,38	-	-
		<i>Haemophilus sp.</i>	1,15	-	-

Frecuencia de cultivos positivos según recopilación de diversas fuentes y múltiples series americanas, comparando con el estudio de Locatcher - Khorazo (7.461 muestras) <sup>332</sup>. (CN = Plasmocoagulasa negativo).

Fig. 40: Flora conjuntival comensal según diferentes autores.



En general los resultados para los diferentes gérmenes son similares, sin embargo, llama la atención tanto el porcentaje mayor de *Corynebacterium sp.*, de *Haemophilus* y de *Enterobacteriaceae*, como el menor de *S. aureus* y *Branhamella catarrhalis*

La dificultad en establecer la flora conjuntival normal reside en determinar cuando gérmenes potencialmente patógenos (*S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*,...) son gérmenes comensales y no causan clínica.

Jones *et col*<sup>333</sup>. refieren en la flora conjuntival normal una frecuencia relativa de *S. epidermidis* del 70 al 90%, de *Corynebacterium sp.* del 20 al 75%, de *Propionibacterium acnes* del 50%, de *S. aureus* del 25 al 40%, de *Streptococcus sp.* del 2 al 10%, de *Branhamella catarrhalis* del 5% y de bacilos gram negativos del 0 al 5%. Estas frecuencias son muy semejantes a las halladas en nuestro estudio.

#### **4.- FLORA CONJUNTIVAL PATÓGENA**

Hemos observado un 69,18% (110 casos) de gérmenes Gram positivos frente a un 39,62% (63 casos) de Gram negativos.

El germen predominante fue el *S. aureus* observado en (64 casos, 40,25%), seguido de *Enterobacteriaceae* (50 casos, 31,45%), *SCN* (27 casos, 16,98%) y de *Pseudomonas aeruginosa* (9 casos, 5,66%) (Tabla 118).

La proporción de *SCN* es inferior a la descrita por algunos autores<sup>39, 324</sup>. Otros autores (Stenson<sup>334</sup>, Liotet<sup>5</sup>, Magnier<sup>37</sup>) no los consideran como patógenos o no los refieren en sus estadísticas. Algunos autores<sup>335</sup> describen la posibilidad de que el *S. epidermidis* sintetice  $\alpha$ -toxina similar a las del *S. aureus*, capaz de producir hemólisis y dermatonecrosis, aunque existe cierto desacuerdo en la literatura al respecto. Pensamos que no todos los *S. epidermidis* aislados en el frotis conjuntival pueden ser considerados como patógenos y que se debe ser exigente en la atribución de la etiopatogenia de una conjuntivitis a este germen. Por ello hemos utilizado criterios cuantitativos (crecimiento superior a 100 UFC), comparación con el crecimiento en el ojo contralateral y correlación con la clínica.

## Discusión

Leibowitz <sup>39</sup>, Magnier <sup>37</sup>, Liotet <sup>5</sup>, Arfa <sup>38</sup> y Al Iraki <sup>324</sup> refieren una frecuencia de enterobacterias inferior a la observada por nosotros. Al Iraki <sup>324</sup> refiere una correlación entre la presión atmosférica y el aumento de enterobacterias. En nuestro estudio no hemos encontrado ningún factor que pueda explicar esta situación.

Tabla 118: Frecuencia de aislamiento en diferentes estudios en porcentajes relativos <sup>5, 39, 38</sup>.

GRAM	Germen	Nosotros Tenerife	Magnier París	Liotet París	Arfa Pittsburgh	Leibowitz Multicéntrico	Al Iraki Granada
<b>GP</b>		69,18	63,5	79	58	75,2	88,5
<b>GN</b>		39,62	36,5	21	42	24,8	11,5
<b>CGP</b>	<i>Staphylococcus aureus</i>	40,25	49	29	34,1	24,55	14,7
	<i>Staphylococcus CN</i>	16,98	-	-	-	26,34	54,7
	<i>Streptococcus (total)</i>	10,07	14,5	45	23,9	17,65	18,9
	<i>St. pneumoniae</i>	2,52	12	5	17,3	4,86	1
	<i>Enterococcus sp.</i>	4,40	1,5	15	-	?	2,9
	<i>Micrococcus sp.</i>	0	-	-	-	0,77	0,2
<b>CGN</b>	<i>Neisseria sp.</i>	0	-	-	-	1,53	-
	<i>Moraxella sp.</i>	0	?	0,3	7,3	0,77	-
	<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,63	8	0,4	0,2	0,26	-
	<i>Clostridium sp.</i>	0	-	-	-	-	0,3
<b>BGN</b>	<i>Enterobacteriaceae</i>	31,45	13	16,5	4,3	7,41	8
	<i>Escherichia sp.</i>	10,69	-	0,7	-	0,51	2,2
	<i>Proteus/Morganella sp.</i>	5,66	-	-	1,6	3,83	1,2
	<i>Klebsiella sp.</i>	1,89	-	3,4	-	0,26	0,9
	<i>Enterobacter sp.</i>	5,66	-	4	-	2,04	2,6
	<i>Serratia sp.</i>	6,29	-	1	-	0,26	0,9
	<i>Citrobacter sp.</i>	1,26	-	-	-	0,51	0,2
	<i>Acinetobacter sp.</i>	0,55	12	1	1,3	5,62	0,9
	<i>Haemophilus sp.</i>	1,89	1,5	1,4	26,6	6,65	-
<i>Pseudomonas - Aeromonas sp.</i>	5,66	1,5	1,4	2,2	2,56	2,2	
<b>BGP</b>	<i>Corynebacterium sp.</i>	1,89	-	-	-	5,12	-
	<i>Bacillus sp.</i>	0	-	-	-	0,77	-
	<i>Total</i>	100	99,5	95	99,9	100	99,9
	<i>Aislamientos</i>	173			451	391	580
	<i>Casos de Conjuntivitis</i>	159	2000			288	713

También hemos tenido una proporción superior de *Pseudomonas aeruginosa* (9 casos, 5,66%) a la referida en otras publicaciones <sup>39, 324</sup>. Desconocemos que factores pueden haber determinado esta diferencia.

Es de destacar la importancia que tienen las clamidias en el desarrollo de las conjuntivitis, habiéndose aislado en el 12,68% de los casos en las que se realizó su despistaje. Por ello, por su polimorfismo clínico (se puede manifestar como conjuntivitis vírica, bacteriana subaguda, puede coexistir con sobreinfección bacteriana que la enmascare,...), por su potencialidad de cronificación y por su carácter contagioso,

pensamos que es un germen que siempre se debe descartar ante cualquier tipo de conjuntivitis. Olafsen <sup>336</sup> refiere que la *Chlamydia trachomatis* es el agente infeccioso causante de conjuntivitis más importante tratado fuera de los hospitales (12 casos de 194, 6,18%). Martínez *et col* <sup>337</sup> refieren una frecuencia del 8% de conjuntivitis neonatal por *Chlamydia*. Para Taylor <sup>49</sup>, la *Chlamydia* es responsable de entre el 2 y el 15% de las conjuntivitis agudas, el 20% de las conjuntivitis crónicas, y el 50% de las conjuntivitis de los recién nacidos. Darougar <sup>64</sup> analizó una serie de 4.132 exudados recogidos en Londres encontrando una frecuencia de *Chlamydiae* del 3,8%. Para otros autores como Furet <sup>65</sup> la frecuencia de conjuntivitis por *Chlamydiae* sería superior, constituyendo hasta el 45% de los pacientes que consultan por sensación de ardor conjuntival y presentan un exudado conjuntival positivo (15%), o una serología positiva (34%).

## **5.- ANTIBIOGRAMA**

Hemos valorado los antibióticos según dos líneas de ataque. Una inicial de tratamiento tópico y una secundaria con tratamiento sistémico para aquellos pacientes de riesgo o que presentan complicaciones asociadas (queratitis, úlceras corneales,...).

### **5.1.- Global**

De forma global hemos observado un 22,09% de resistencias (255 casos de 1132 tests de susceptibilidad). En nuestra opinión, el índice global de resistencias en nuestro medio es aceptable. La eficacia *in vitro* global fue del 77,90%, siendo superior al 90% para los antibióticos usados de forma habitual.

La *penicilina* demostró una eficacia de tan sólo un 22,53%, demostrándose la creciente resistencia existente frente a este antibiótico. Los *otros beta-lactámicos*, excepto la oxacilina (Eficacia del 83,07%), demostraron una eficacia inferior al 70%.

Las *penicilinas antipseudomónicas* demostraron una excelente sensibilidad (100%), siendo algo inferior para la *piperacilina* (85,7%), si bien fueron testadas en muy pocos casos.

Los *monobactams* demostraron una eficacia superior al 75%, si bien el muestreo fue escaso.

La *eritromicina* demostró una susceptibilidad del 74,11%.

Las *cefalosporinas* de 1<sup>a</sup> generación demostraron una eficacia de alrededor del 75%. Las de 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> generación tuvieron una sensibilidad superior al 95%, si bien la muestra fue pequeña.

Los *aminoglucósidos* demostraron un nivel de susceptibilidad próxima al 95%. por lo que los consideramos como los antibióticos de elección en el tratamiento empírico a la espera del antibiograma. Tanto la *gentamicina* (eficacia del 94,62%) como la *tobramicina* (eficacia del 92,3%) son dos buenas alternativas. Leibowitz <sup>39</sup> encontró una eficacia clínica para la tobramicina similar a la de nuestro estudio (91,9%).

Las *quinolonas* demostraron una sensibilidad del 86,48% para el *norfloxacino* y del 95% para el *ciprofloxacino*. Leibowitz <sup>39</sup> en su estudio multicéntrico obtuvo una eficacia clínica del 94,5% para el ciprofloxacino. La de Miller *et col* fue del 89 <sup>338</sup> y del 92% <sup>339</sup> para el norfloxacino. Los rangos de eficacia clínica obtenidos por estos autores con este grupo de antibióticos son similares a la susceptibilidad *in vitro* observada en nuestro estudio.

La *vancomicina* demostró una eficacia 98,63%, por lo que la consideramos una excelente alternativa como tratamiento por vía parenteral en pacientes de riesgo, en caso de complicaciones severas, y en los casos de endoftalmitis postquirúrgica, dado que los gérmenes causantes de la misma suelen ser gérmenes que colonizan la conjuntiva en el momento de la cirugía. Fleisher *et col* <sup>340</sup> han utilizado colirios de vancomicina (50 mg/ml) preparados con lágrimas artificiales. Pensamos que esta es una excelente alternativa para los casos de meticilín resistencia, en los que podemos fracasar con otras opciones terapéuticas.

La *clindamicina* demostró una eficacia del 89,83%. Dado el riesgo de colitis pseudomembranosa asociado y que poseemos otras alternativas terapéuticas más eficaces desaconsejamos su uso como tratamiento sistémico en casos complicados.

El *cloramfenicol* demostró un nivel de susceptibilidad del 92,3%, siendo una buena alternativa terapéutica. Miller *et col*<sup>338</sup> encontraron una eficacia del 93%. Everett *et col*<sup>342</sup> lo consideran el antibiótico con mejor sensibilidad.

Las *tetraciclinas* demostraron una sensibilidad del 82,35%. Consideramos que existen alternativas terapéuticas superiores como tratamiento empírico. Huber Spitzky<sup>341</sup> refiere que el 60% de los gérmenes que sobreinfectan a las conjuntivitis por clamidia son estafilococos resistentes a este antibiótico en un 30% de los casos.

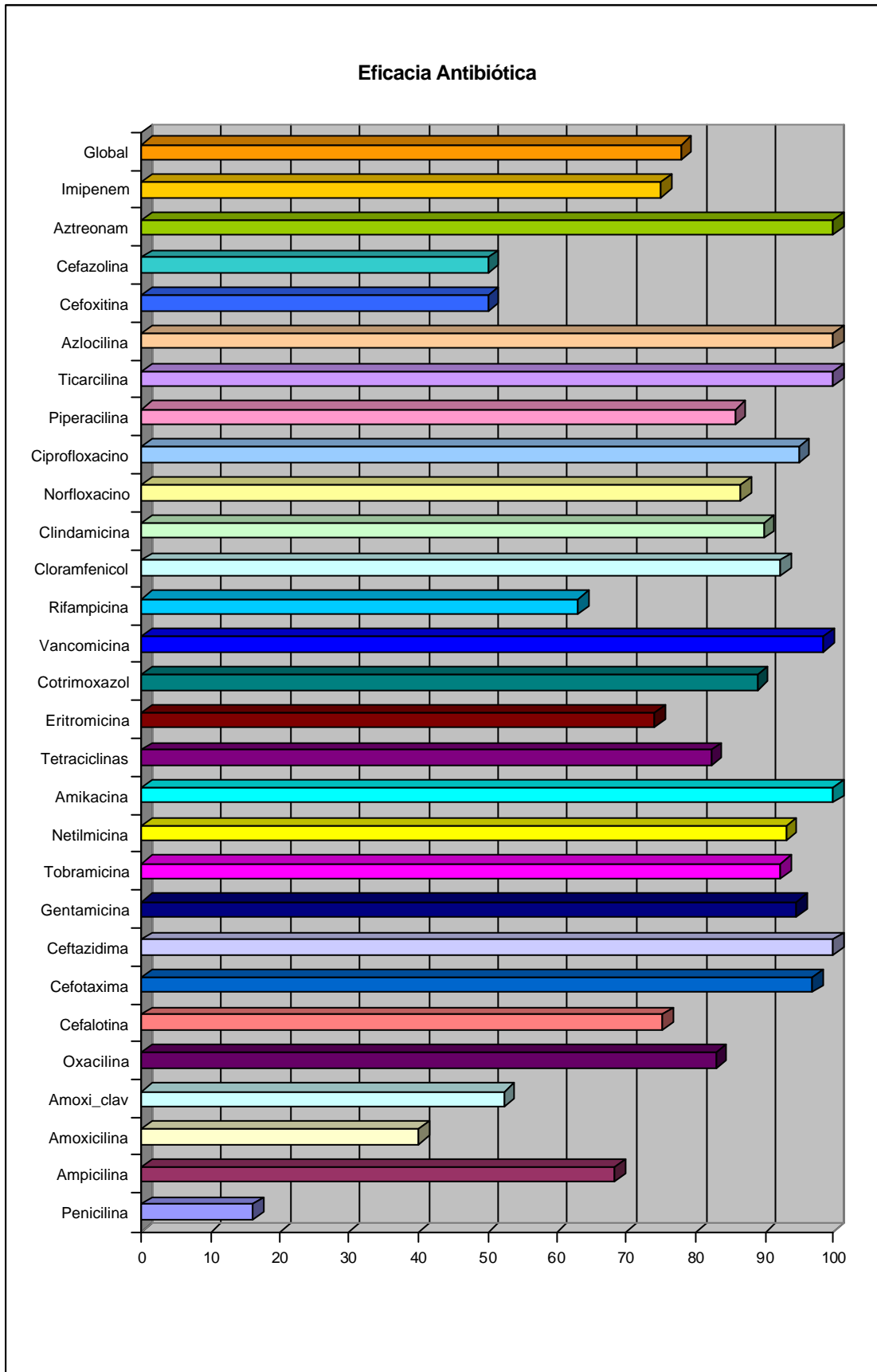
La *rifampicina* demostró una eficacia del 63%. Este antibiótico debe reservarse para casos excepcionales, dada la facilidad con que desarrolla resistencias.

El *cotrimoxazol* demostró una susceptibilidad del 89%. Junto con los aminoglucósidos y las quinolonas constituye uno de los pilares del tratamiento empírico de las conjuntivitis.

Everett *et col*<sup>342</sup> realizaron un estudio retrospectivo para determinar la susceptibilidad in vitro de las bacterias aisladas en pacientes afectados de conjuntivitis y blefaritis utilizando el método de difusión con disco según el NCCLS, en donde concluyó que ninguno de los antibióticos tópicos disponibles tenía un espectro del 100%. En cuanto a su eficacia estableció una gradación de mayor a menor: cloramfenicol, bacitracina/polimixina B, norfloxacino, sulfamidas, ciprofloxacino, trimetoprima/polymyxin B, norfloxacino, gentamicina, bacitracina, trimetoprima, tobramicina, neomicina, eritromicina, y polimixina B.

## Discusión

Fig. 41: Eficacia antibiótica en relación a todos los aislamientos realizados.





Nuestras recomendaciones serían las siguientes:

- Como tratamiento tópico: Tobramicina (gentamicina), cloramfenicol, trimetoprima-polimixina B, quinolonas.
- Como tratamiento sistémico: Cotrimoxazol, tetraciclinas, eritromicina, aminoglucósidos, vancomicina, ciprofloxacino
- En general, la ampicilina y la amoxicilina-clavulánico tienen una baja rentabilidad terapéutica por su escasa susceptibilidad *in vitro*.

Everett <sup>342</sup>, encuentra una sensibilidad mejor para el cloramfenicol, recomendando su uso en primer lugar, y encontró peor sensibilidad para la gentamicina, aconsejándola como última alternativa. Seal *et col* <sup>345</sup> también recomienda el cloramfenicol como antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones oculares externas, seguido por las tetraciclinas. En nuestro medio la situación es diferente.

Martínez Ruiz *et col* <sup>337</sup> refieren como antibióticos más efectivos (en conjuntivitis neonatal), sulfonamidas, cloramfenicol, rifampicina, eritromicina y tobramicina.

## **5.2.- Específicos**

### **Staphylococcus aureus**

Resulta llamativo el índice de meticilin resistencia observado (9,69%), dada la posibilidad de transmisión epidémica del factor de resistencia, sobretodo en áreas sanitarias.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 16,53%. (97 de 587)

### **S. plasmocoagulasa negativos**

En general presentan una buena susceptibilidad antibiótica.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 25,37%. (51 de 251).

### **St. pneumoniae**

Aunque nuestra muestra es pequeña (4 casos), no hemos encontrado ninguno de los problemas actuales de resistencia a la penicilina y a la eritromicina observados en otros estudios<sup>343</sup>. Presentan buena sensibilidad al cloramfenicol y a la eritromicina, siendo estos los tratamientos tópicos de elección.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 9,52% (2 de 21).

### **Enterococcus sp**

Aunque nuestra muestra es escasa, hemos observado una resistencia a las quinolonas del 37,5%, lo que podría suponer un fracaso del tratamiento tópico empírico con norfloxacino. La susceptibilidad a la gentamicina fue aceptable (85,71%), por lo que sería este el tratamiento de elección para estos gérmenes.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 19,35% (6 de 31).

### **St. viridans y grupos A, B, C, G**

En este grupo no se nos ha presentado ningún caso de *St. pyogenes*, pero ante este germen se han descrito resistencias a eritromicina, tetraciclinas y clindamicina<sup>344</sup>, por lo que como alternativa terapéutica podría estar indicada la rifampicina tópica.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 25,37%. (51 de 251).

### **Haemophilus sp**

En general presenta una buena susceptibilidad, siendo la gentamicina tópica el antibiótico tópico de elección. Aunque la muestra es pequeña, resulta llamativo el alto índice de resistencias observado frente al cotrimoxazol (75%), por lo que este no resultaría un fármaco recomendable frente a este germen.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 27,02%. (10 de 37).

### **Pseudomonas sp**

Presentan una excelente susceptibilidad para el arsenal terapéutico disponible por vía tópica. Al igual que Seal *et col*<sup>345</sup>, opinamos que los fármacos de elección para estos gérmenes pueden ser la gentamicina o la tobramicina. Dado que la tobramicina es el aminoglucósido antipseudomónico por excelencia<sup>346, 347, 348</sup>, este podría ser una alternativa igual o superior a la gentamicina.

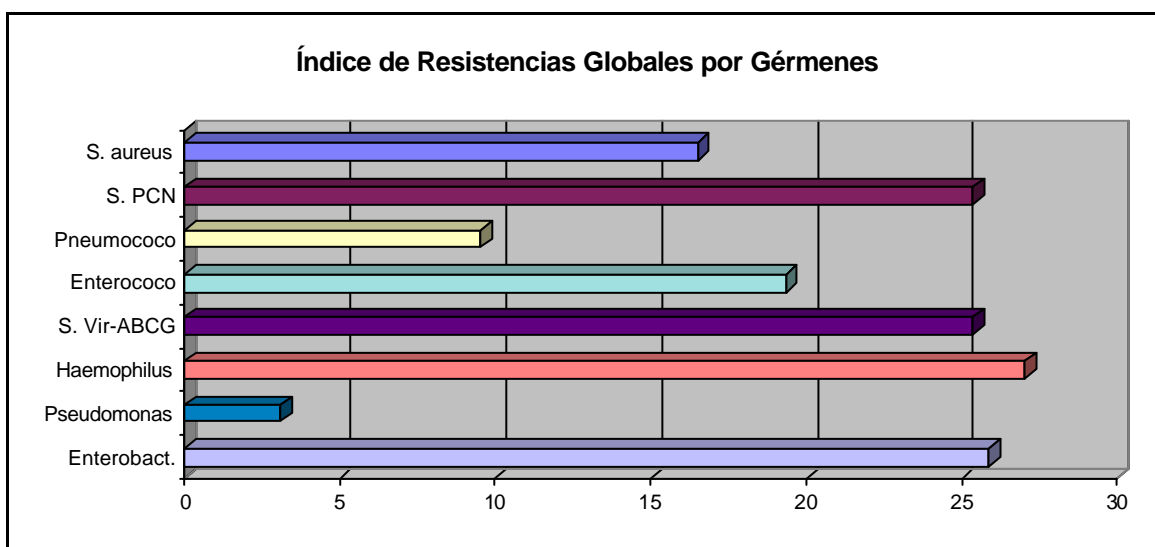
Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 3,125%. (2 de 64).

### **Enterobacteriaceae**

Presentan una buena susceptibilidad para los aminoglucósidos que serían el tratamiento de elección por vía tópica. En general aparece una alta resistencia para las cefalosporinas de 1ª generación, por lo que la profilaxis antibiótica prequirúrgica en pacientes que presenten colonización por estos gérmenes sería preferible realizarla con otro tipo de antibióticos.

Índice de resistencia global (sobre los antibióticos específicos para este germen) del 25,86%. (82 de 251).

Tabla 119: Índice de resistencias globales por gérmenes.



## **6.- CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS:**

La frecuencia de atopia observada en la población estudiada ha sido del 38,16%. Wüthrich *et col* <sup>349</sup> en un estudio multicéntrico randomizado realizado en Suiza para establecer la relación entre el medio ambiente y las enfermedades de la población, refiere una prevalencia poblacional de atopia del 32,3%.

Se están publicando diversos artículos en los que se describe un incremento de la rinoconjuntivitis alérgica y del asma bronquial. Así, Aberg <sup>350</sup>, en un estudio longitudinal realizado en Suecia con sujetos realizando el servicio militar, refiere un incremento estadísticamente significativo del 4,9% en 1971 al 8,4% en 1981 para la rinitis alérgica, y del 1,9% al 2,8% para el asma. Ishizaki *et col* <sup>351</sup>, en Japón, refiere un incremento en la fiebre del heno por cedro japonés en zona de cultivo del mismo, del 2-3% en la década de los cincuenta a un 10-15% en 1987. En nuestro medio no disponemos de estudios previos de la prevalencia de alergia en los pacientes afectados de conjuntivitis, por lo que no podemos establecer comparaciones.

### **6.1.- Antecedentes de alergia**

Observamos un 51,43% de antecedentes familiares de alergia, y un 69,84% de antecedentes personales de alergia en pacientes afectados de conjuntivitis alérgica, frente a un 17,30 y un 30,76% respectivamente, en pacientes afectados de conjuntivitis infecciosa, y un 29,63% en los dos tipos de antecedentes para las no-alérgicas.

El 15,87% de los pacientes presentó antecedentes de asma, el 14,29% de dermatitis atópica y un 49,21% de rinitis. La Sociedad Española de Alergología <sup>352</sup> en 1995, refiere antecedentes familiares de asma en el 29% de los casos, 30% de rinoconjuntivitis y un 6% de dermatitis atópica. También refiere que el 50% de los casos afectados de rinitis asocian conjuntivitis. García Cobaleda <sup>357</sup> en su estudio realizado en la población de Tenerife, refiere un 50% de antecedentes familiares de atopia en los pacientes afectados de rinoconjuntivitis, y un 57,9% del total de pacientes afectados de polinosis estudiados.

## **6.2.- Alergenos**

En nuestro estudio, los alergenos predominantes en las rinoconjuntivitis alérgicas son los ácaros, seguidos de los pólenes y epitelios. En general en Canarias, Galicia y Asturias se refiere un predominio de ácaros frente a los pólenes con una proporción del 70 al 20%, mientras que en las regiones Centro, Murcia y Aragón se invierten estos porcentajes <sup>352</sup>. Parece ser que la humedad relativa es uno de los factores más determinantes para la exposición a los ácaros, razón que podría explicar el predominio de estos alergenos en las regiones anteriormente mencionadas.

En las rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas el estudio multicéntrico “Alergológica 95” coordinado por la SEAIC <sup>352</sup> refiere un 57% de etiología polínica (con predominio de gramíneas, olivo, *Parietaria*, *Artemisia* y *Chenopodium*), un 50% de ácaros (con predominio de *D. pteronyssinus* y *farinae*), un 13% de epitelios de animales (con predominio de gato y perro), un 5% de hongos (con predominio de *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium*), 1% ocupacional y 1% de alimentos. Nuestros porcentajes son similares, salvo que se invierte el predominio de pólenes sobre ácaros. Observamos alergia a ácaros en el 64,47% de los casos, a pólenes en el 25%, a epitelios en el 17,11%, a de alimentos o de tipo ocupacional en el 3,95%, y a hongos en el 1,32%.

Considerando los resultados de las pruebas alérgicas de forma global los **ácaros** constituyeron el grupo alérgico preponderante, predominando *D. pteronyssinus* (61,84%) y *farinae* (55,26%). Los ácaros de almacenamiento supusieron un porcentaje muy inferior (7,9%).

Entre los **pólenes** predominaron en orden de frecuencia: *Artemisia* (11,84% del total de pacientes), gramíneas (10,53%), *Parietaria* (3,95%) y *Plantago*, árboles II, *Chenopodium*, crisantemo y *Triticum aestivum* (1,32%).

Entre los **epitelios de animales** predominó el epitelio de gato (13,16%) y de perro (2,63%).

Entre los **alimentos**, se observaron sensibilizaciones a mejillón (2,63%), camarón, gamba y chocolate (1,32%).

Entre los *medicamentos* destacaron la penicilina y los AINES (2,63%), seguidos por antibióticos (amoxicilina, sulfamidas, lincomicina, cloramfenicol, neomicina) en el 1,32% de los casos, hipotensores oculares (maleato de timolol y carteolol) en el 1,32%, ciclopentolato en el 1,32%, N-acetil-dietilamina, grupo PARA y yodo también en el 1,32%.

Subiza *et col*<sup>353</sup> en el estudio que hace sobre los pacientes polínicos del área de Madrid determinando las sensibilizaciones mediante prick, refiere un predominio del polen de las gramíneas (94%), seguido de la *Olea europea* (61%), *Plantago lagopus* (53%), *Platanus hybrida* (52%) y *Cupressus arizonica* (20%).

García Cobaleda<sup>357</sup>, refiere una prevalencia de polinosis del 8,6% (453 casos de 5.313 pacientes revisados en la Consulta de Alergia del C.H. Ntra. Sra. de Candelaria en Tenerife), cifra similar a la observada por nosotros en las conjuntivitis alérgicas. En su serie también observó un predominio de la *Artemisia* (45,33% de las sensibilizaciones a pólenes testadas mediante prick en los pacientes afectos de rinoconjuntivitis), seguido por gramíneas, *Parietaria* y *Plantago*. Entre los alérgenos detectados asociados en los pacientes polínicos afectos de rinoconjuntivitis destacaron los ácaros (*D. pteronyssinus* 37,38% y *D. farinae* 29,44%), los epitelios de animales (caspa de gato 4,21% y epitelio de perro 0,93%), alimentos (4,21%) y hongos (0,93%). Estos valores son muy similares a los observados en nuestro estudio en pacientes afectos de conjuntivitis. Esta autora refiere un índice de polisensibilizaciones (a ácaros y pólenes del 39,9%). Nuestros resultados considerando todos los alérgenos son algo inferiores (37,97%). En el estudio multicéntrico nacional “Alergológica 95”<sup>352</sup> se analiza una muestra de 4.005 pacientes alérgicos, demostrándose sensibilización a pólenes en 1.605 (26,5%) cifra superior a la observada por nosotros. Las diferencias en la prevalencia de fiebre del heno entre diferentes regiones de un mismo país han sido descritas por otros autores como Von Mutius *et col*<sup>354</sup> en Alemania, y Strachan<sup>355</sup> en Gran Bretaña. Montgomery Smith<sup>356</sup> refiere una gran variación en la prevalencia estimada de polinosis en diferentes países, oscilando entre el 0,5 y el 28% en niños y entre el 0,5 y el 15% en adultos.

Wüthrich *et col*<sup>349</sup> refiere, en un estudio multicéntrico realizado en Suiza, una prevalencia de sensibilización por prick del 12,7% para césped, del 8,9% para ácaros del polvo doméstico, 7,9% para abedul, 3,8% para gato, 2,8% para perro, y menos del 1%

para hongos y parietaria. Si referimos las sensibilizaciones evidenciadas en nuestro estudio al total de la población de pacientes afectos de conjuntivitis estudiada, observamos una frecuencia de sensibilización a ácaros del 23,67%, a pólenes del 9,18% (a parietaria el 1,45%), a epitelio de gato del 4,83%, a epitelio de perro del 0,96% y a hongos del 0,48%. A pesar de que se trata de dos lugares con condiciones ambientales muy diferentes y de que nuestra población no es una muestra de la población general tomada al azar, sino que se trata de pacientes afectos de conjuntivitis, las proporciones de alérgenos son similares salvo en que en nuestro medio predominan los ácaros sobre los pólenes.

### **6.3.- Pruebas alérgicas:**

Las determinaciones en sangre de IgE total, IgE e IgA conjuntival en los pacientes afectos de conjuntivitis alérgica fueron superiores al valor de referencia en un número significativamente superior de casos que el observado en los otros tipos de conjuntivitis. Sin embargo, no existieron diferencias significativas en cuanto a los valores medios de las mismas entre los diferentes grupos de conjuntivitis. La IgA secretora salival, la eosinofilia total y la eosinofilia conjuntival no revelaron diferencias significativas entre los diferentes tipos de conjuntivitis.

El grado de coincidencia observado entre las diferentes pruebas alérgicas *in vivo* fue bueno en general, por lo que pensamos que sería una buena actitud la realización inicial del prick cutáneo y el TPC, y reservar las determinaciones de IgE específica ya sea por CLA o por CAP-RAST, para aquellos pacientes en los que existan dudas en cuanto a los alérgenos desencadenantes del cuadro alérgico en estudio.

La **IgE total** se determinó en 63 pacientes siendo superior al intervalo de referencia en 22 casos, demostrando pues, una rentabilidad diagnóstica baja (34,92%). García Cobaleda<sup>357</sup>, refiere una rentabilidad diagnóstica del 82,9% en su estudio realizado en pacientes polínicos, afectos de diversas patologías atópicas.

**IgE específica (CAP\_RAST)** se hizo en 63 casos de los 84 en los que se sospechó conjuntivitis alérgica (75%) y sirvió para confirmar resultados positivos, negativos o dudosos por Prick-test. Fue positiva en 28 casos, demostrando una rentabilidad

diagnóstica del 44,44%. García Cobaleda refiere una rentabilidad diagnóstica del 71,74%.

**IgE específica (DHS-CLA)** se realizó en 55 pacientes (65,48% de los 84 casos en que se sospechó conjuntivitis alérgica), demostrando una rentabilidad diagnóstica del 20%.

Obtuvimos un grado de coincidencias entre las diferentes pruebas alérgicas, en la determinación de ácaros, superiores al 74%. No hemos podido valorar estos datos para el resto de alérgenos por ser insuficiente el número de casos observados. García Cobaleda <sup>357</sup> que refiere un 60% de coincidencia entre la determinación por prick y mediante IgE específica.

#### **6.4.- Eficacia del diagnóstico clínico**

En nuestro estudio intentamos determinar que grado de acierto podíamos tener cuando realizamos un diagnóstico de sospecha basado exclusivamente en la historia clínica y en la exploración oftalmológica. Para ello realizamos un primer diagnóstico genérico estableciendo si se trataba de una conjuntivitis infecciosa o no. Después intentamos establecer a que subtipo pertenecería el caso en estudio.

En la calificación de conjuntivitis infecciosa o no-infecciosa tuvimos un grado de acierto razonable, de forma que no podemos establecer diferencias significativas entre ambos diagnósticos. Sin embargo, cuando intentamos afinar más el diagnóstico, el grado de error aumenta y si aparecen diferencias significativas entre los diagnósticos sospechados y los confirmados mediante las pruebas diagnósticas.

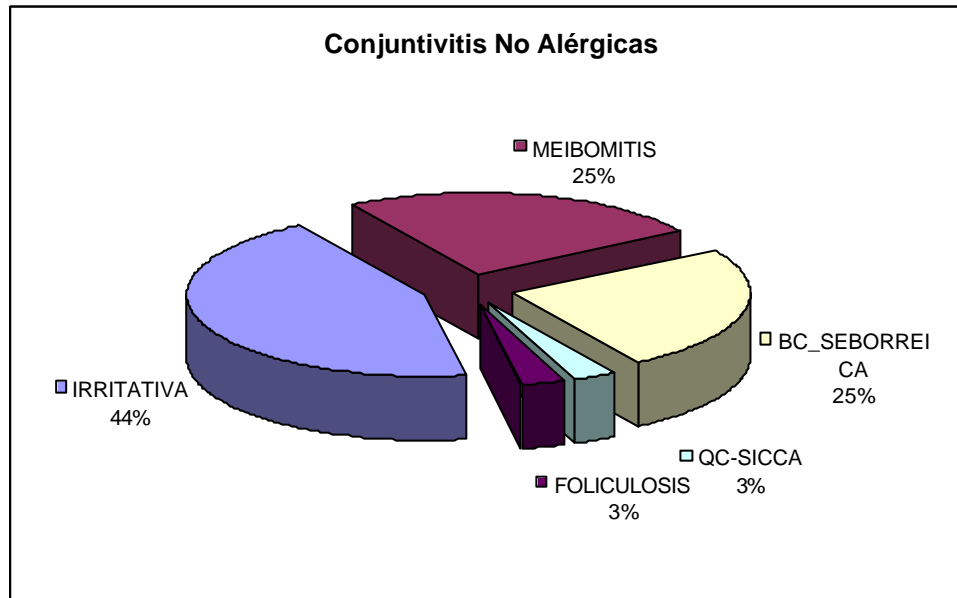
Esto nos indica que el diagnóstico de sospecha basado en la historia clínica y en la exploración física no es suficientemente fiable como para establecer un tratamiento sin realizar otras pruebas, pero si es de gran importancia para orientar qué pruebas diagnósticas debemos emplear, abaratando el coste y las molestias que podamos causar al paciente.



## **7.- CONJUNTIVITIS NO-INFECCIOSAS Y NO-ALERGICAS:**

En este grupo se ha englobado bajo el epígrafe de irritativas a aquellas conjuntivitis en las que se produjo irritación conjuntival ya sea por mecanismos físicos o químicos y a aquellas conjuntivitis en las que las pruebas diagnósticas realizadas no aportaron un diagnóstico etiológico claro

Fig. 42: Distribución de las conjuntivitis no-alérgicas.



### **7.1.- Perfil del paciente**

Tabla 120: Edad y sexo de los diferentes tipos de conjuntivitis.

Tipo	Edad	Sexo (V/M)
Infeciosas	47,77(+/-22,5)	50/54
No-Infeciosas	31,19 (+/-19,87)	41/51
Mixtas	39,4 (+/-22,66)	5/6
Bacterianas	50,05(+/-22,8)	35/38
Víricas	36,26 (+/-18,96)	8/15
Clamidia	41,76 (+/-26,65)	6/3
Alérgicas	30,8 (+/-19,22)	34/45
No-Alérgicas	36,27 (+/-23,25)	12/12

Existen diferencias significativas en la distribución de edades entre las conjuntivitis infecciosas y las no infecciosas, siendo la edad significativamente menor para el

segundo grupo. La edad de las conjuntivitis bacterianas fue significativamente superior a la del resto de los grupos, no existiendo diferencias entre estos.

No existen diferencias significativas en la distribución por sexos entre las conjuntivitis infecciosas y las no infecciosas.

García Cobaleda <sup>357</sup> refiere una edad media de 27,45 (+/- 12,58) años en los pacientes con polinosis afectos de rinoconjuntivitis. En nuestro estudio la edad de los pacientes afectos de conjuntivitis alérgica fue de 30,8 (+/- 22,22) años, cifra ligeramente superior, y también algo superior a la referida en Alergológica <sup>352</sup> de 24 (+/-14) años.

Existen diferencias significativas entre la distribución por sexos entre las conjuntivitis no-alérgicas y las alérgicas, habiendo un predominio de las mujeres sobre los varones en estas últimas (34/45). Esta cifra difiere de las descritas por otros autores en las que no parece haber diferencias significativas <sup>352, 357</sup>, siendo el predominio de las mujeres es muy discreto.

## **8.- CLÍNICA**

### **8.1.- Forma de presentación**

En cuanto al su forma de instauración, las conjuntivitis víricas se han presentado de forma aguda. Las conjuntivitis bacterianas se han presentado de forma aguda o subaguda. Las conjuntivitis alérgicas han predominado en su presentación aguda o crónica con reagudizaciones. Las conjuntivitis no alérgicas y no infecciosas se han presentado predominantemente de forma aguda.

En cuanto a la afectación de uno o ambos ojos, las conjuntivitis bacterianas se han presentado de forma bilateral simétrica en un 59,09% de los casos, y de forma bilateral asimétrica en un 22,73% y unilateral en un 18,18% de los casos en casa uno.

Las conjuntivitis víricas han sido bilaterales asimétricas en el 76% de los casos. Bilaterales simétricas en un 20% y unilaterales en un 4%.

Las conjuntivitis alérgicas han sido bilaterales simétricas en un 62,75% de los casos, asimétricas en un 25,49% y unilaterales en un 11,76%.

Las conjuntivitis no alérgicas y no infecciosas han sido bilaterales en un 62,5%, asimétricas en un 16,67% y unilaterales en un 20,83%.

## **8.2.- Tiempo de evolución**

El tiempo medio de evolución observado en el total de las conjuntivitis fue de 25,09 meses, situándose la mediana en los 9,25 meses. Los tiempos medios de evolución fueron superiores en los procesos no infecciosos que en los infecciosos. Nos resulta muy llamativo este dato, ya que nos proporciona una idea muy representativa del grado de discomfort y en ocasiones de incapacidad visual, que puede suponer para los pacientes; y de nuestra incapacidad terapéutica para curar y erradicar la clínica de las conjuntivitis crónicas.

## **8.3.- Reacción tisular**

La reacción tisular observada con mayor frecuencia fue la de tipo folicular, observada en el 61,29% del total de los casos, seguida de la reacción papilar en el 45,16%.

La reacción de tipo folicular predominó en la conjuntivitis vírica (92%) y en la oftalmomiasis. La reacción de tipo papilar, más típica de los procesos de tipo crónico predominó en las conjuntivitis bacterianas y en las alérgicas (42,22% y 63,64% respectivamente).

## **8.4.- Afectación corneal**

La cornea presentó un aspecto *normal* en el 32,38% de los casos. Se observó queratitis punteada superficial (*QPS*) en las conjuntivitis víricas (33,33%), en las no-alérgicas (12,5%), en las alérgicas (5,77%) y en las bacterianas (4,35%). Se observaron úlceras corneales en un 2,5% de los casos, predominando en las conjuntivitis víricas (8,33%), bacterianas (2,17%) y alérgicas (1,92%). Se observaron *infiltrados corneales marginales* en el 2,5% de los casos en las conjuntivitis víricas (8,33%) y en las alérgicas (3,85%). Se observaron *infiltrados subepiteliales* únicamente en las conjuntivitis víricas (20,83%). Se observó *pannus* en el 39,38% de los casos, observándose de forma predominante en las conjuntivitis bacterianas (52,17%), en las conjuntivitis por clamidia (66,67%) y en las conjuntivitis alérgicas (50%). Se observó *pterigión* en el 3,75% de los casos y *pingüécula* en el 2,5%, predominando en las

conjuntivitis bacterianas (6,52% y 4,35% respectivamente), conjuntivitis alérgicas (3,85% y 1,92%) y en las conjuntivitis irritativas (6,25%).

### **8.5.- Secreciones**

No se evidenciaron secreciones en el 20,48% de los casos. Fueron de tipo mucoso en el 36,14% de los casos, siendo este el tipo de secreción que se observó con mayor frecuencia, seguida de la secreción mucopurulenta (20,48%), secreción espumosa (13,25%), purulenta amarilla (3,61%) purulenta verdosa (1,81%) y secreción angular seca (4,22%). En las conjuntivitis bacterianas predominó la secreción mucopurulenta (42,86%), en las víricas la de tipo seromucoso (38,46%), en las infecciones por clamidia la secreción mucosa o mucopurulenta (25%), en las conjuntivitis alérgicas la secreción mucosa (50,98%) al igual que en las no-alérgicas (50%).

### **8.6.- Adenopatías**

Sólo se observaron en las conjuntivitis víricas (64%) y en un 2,27% de las conjuntivitis bacterianas.

### **8.7.- Síntomas**

El síntoma predominante fue el prurito observado en el 67,617% del total de conjuntivitis seguido del lagrimeo (57,95%) y de la inyección conjuntival (53,41%). El escozor se presentó en el 39,77%. La fotofobia y el eritema conjuntival se presentaron con igual frecuencia (45,45%). La sensación de cuerpo extraño se presentó en el 47,63% de los casos. El edema palpebral en el 39,2%. Se refirieron síntomas de blefaritis en el 10%, pegoteo matutino en el 16,48% y sequedad ocular en el 4,55%.

En las conjuntivitis bacterianas predominaron la sensación de cuerpo extraño (63,04%) el lagrimeo (56,52%), la inyección conjuntival (54,35%) y la fotofobia (52,17%). En las víricas la fotofobia (61,54%), el lagrimeo (53,85%), el prurito (50%) y la sensación de cuerpo extraño (42,31%). En las infecciones por clamidia predominó la sensación de cuerpo extraño y la inyección conjuntival (60%), seguido por el prurito (50%) y el lagrimeo (40%). En las conjuntivitis alérgicas el síntoma predominante fue el prurito 86,96% seguido del lagrimeo (62,32%) y del edema palpebral (43,48%). En las no-alérgicas también predominó el prurito (57,14%), el escozor, la fotofobia y la inyección conjuntival (47,62%).

## **VI.- CONCLUSIONES**

## **1.- Conclusiones**

- 1.- Al igual que otros autores, hemos observado una afluencia de conjuntivitis con carácter estacional, predominando en los meses de Marzo - Mayo y Octubre - Noviembre.
- 2.- Las Conjuntivitis infecciosas y las no-infecciosas se presentan con una frecuencia similar (50,24% y 44,44% respectivamente). El 5,31% fueron de tipo mixto.
- 3.- Las Conjuntivitis no-alérgicas (61,84%) son más frecuentes que las alérgicas (38,16%).
- 4.- Los tipos de conjuntivitis que se observaron con mayor frecuencia fueron la conjuntivitis bacteriana (33,82% de los casos), seguida de la conjuntivitis atópica simple (22,22%), vírica (10,14%), dermatconjuntivitis alérgica de contacto (7,25%), irritativa (6,76%), queratoconjuntivitis de inclusión (4,35%). El resto (15,46%) estuvo constituido por otros tipos observados con baja frecuencia.
- 5.- Tanto la flora conjuntival saprófita como la patológica predominantes en nuestro medio son de tipo gram positivo, predominando *Staphylococcus coagulasa negativos* (69,62%) y *Corynebacterium sp.*(53,85%) entre los primeros, y *S. aureus* (40,25%).
- 6.- El germen causante de conjuntivitis con mayor frecuencia observado en nuestro estudio es el *Staphylococcus aureus* (40,25%), destacando un alto índice de meticilin resistencia (9,69%). En segundo lugar predominaron las *Enterobacteriaceae* (31,45%).
- 7.- De forma global hemos observado un 22,09% de resistencias (255 casos de 1132 tests de susceptibilidad). En nuestra opinión, el índice global de resistencias en nuestro medio es aceptable. La eficacia *in vitro* global fue del 77,90%, siendo superior al 90% para los antibióticos usados de forma habitual.
- 8.- El antibiótico de elección ante una conjuntivitis bacteriana, a la espera del antibiograma, es la gentamicina. Nuestras recomendaciones, en general, serían las siguientes:
  - Como tratamiento tópico: Gentamicina, tobramicina, cloramfenicol, trimetoprima-polimixina B, quinolonas.

## *Conclusiones*

---

- Como tratamiento sistémico en pacientes de alto riesgo: Cotrimoxazol, tetraciclinas, eritromicina, aminoglucósidos, vancomicina, ciprofloxacino
  - En general, la ampicilina y la amoxicilina-clavulánico tienen una baja rentabilidad terapéutica por su escasa susceptibilidad in vitro.
- 9.- Sólo hemos observado 3 casos de tracoma (1,45% del total), y los 3 eran casos antiguos en estadio cicatricial, por lo que asumimos que el tracoma en nuestro medio ha sido erradicado.
- 10.- La existencia de antecedentes personales y/o familiares de atopia (79,61% en las conjuntivitis alérgicas, frente al 45,83% en las no-alérgicas) apoya el diagnóstico de conjuntivitis alérgica, pero su ausencia no la descartan.
- 11.- Entre los alérgenos causantes de conjuntivitis alérgica fueron mayoritarios los ácaros (62,03 % de los casos), seguidos de los pólenes (24,05%) y epitelios de animales (16,46%). En cada uno de los grupos destacó *Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*, *artemisia* y *epitelio de gato*.
- 12.- La rentabilidad diagnóstica de algunas de las pruebas alérgicas solicitadas fue baja por lo que se debería restringir su uso basándose en los hallazgos de la historia clínica. El prick y el TPC serían las pruebas iniciales en el despistaje de los alérgenos en las conjuntivitis alérgicas. El CLA y el CAP-RAST, servirían para aclarar los casos dudosos.
- 13.- La reacción tisular observada de forma predominante fue de tipo folicular (61,29% de los casos), predominando en las conjuntivitis víricas (92%). La reacción papilar (45,16%) predominó en los procesos de tipo crónico como en las conjuntivitis alérgicas (63,64%) y en las bacterianas (42,22%). Es probable que la reacción papilar sea el resultado del edema crónico de la conjuntiva tarsal, constituyendo los septos del tejido conectivo la separación entre las diferentes papilas. En cambio los folículos son reflejo del acúmulo de linfocitos y por tanto de la respuesta inmunológica del organismo, que sería más o menos intensa en función del estímulo desencadenante. Por este motivo pensamos que las diferentes reacciones tisulares que podemos observar no son específicas de ningún tipo concreto de conjuntivitis, aunque se puedan observar con mayor frecuencia en determinados casos, lo que puede resultar de utilidad en la orientación diagnóstica del paciente.

## *Conclusiones*

14.- El dilatado tiempo de evolución (mediana) observado en algunos de los tipos de conjuntivitis (24 meses para las conjuntivitis alérgicas y 21 meses para las no-alérgicas) nos da una idea de la importancia de esta patología y de la influencia que ejerce en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, así como de la insuficiencia del arsenal terapéutico del que disponemos en la actualidad para curar algunos tipos de conjuntivitis.

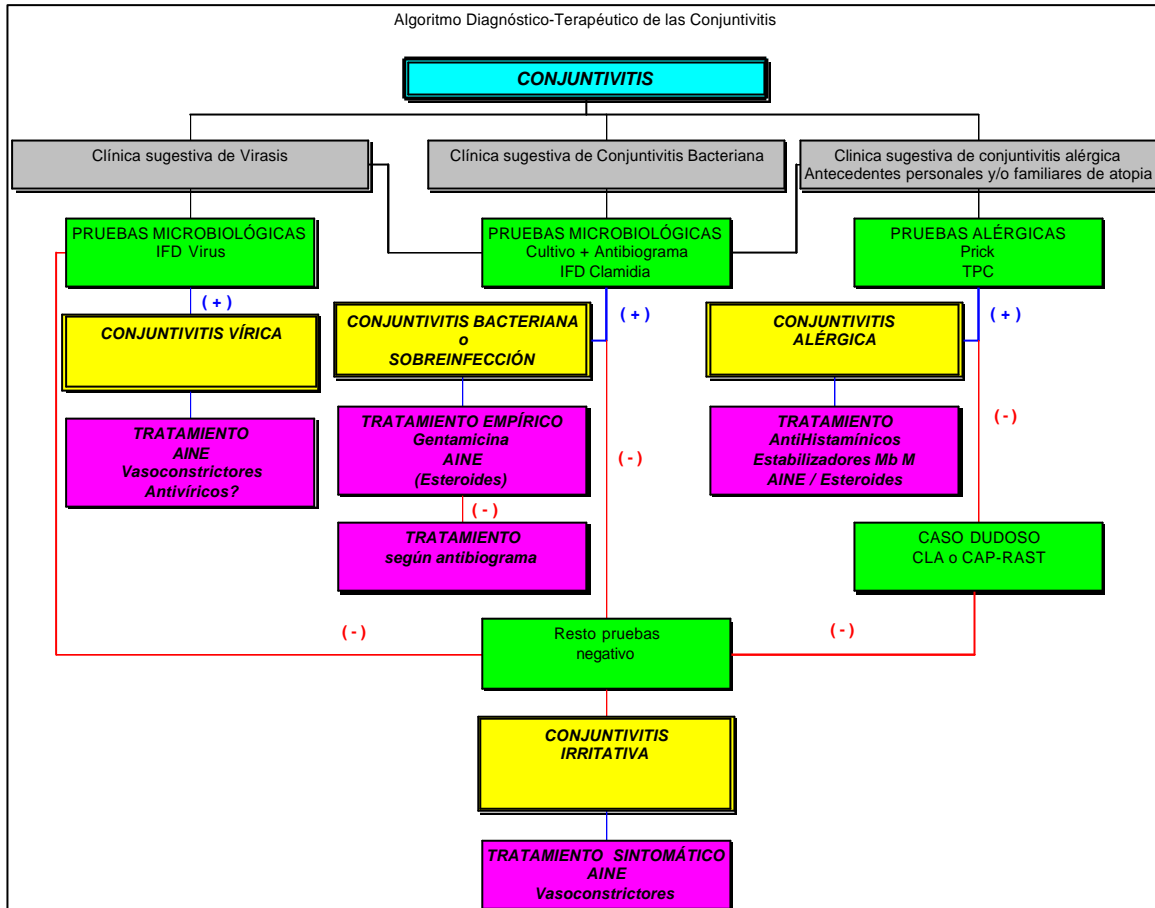
## **2.- Clasificación**

A lo largo del desarrollo de esta tesis se ha presentado una clasificación que considero muy válida y sobre la que no creo conveniente realizar modificaciones de importancia por lo que me ratifico a ella tal y como se presenta en la introducción de esta Tesis Doctoral.

<i>Conjuntivitis Infecciosas</i>	<i>Conjuntivitis No Infecciosas</i>
<b><i>Conjuntivitis bacteriana:</i></b> - Aguda. - Crónica. - Granulomatosa (Sd. de Parianud).	<b><i>Conjuntivitis por reacciones de hipersensibilidad:</i></b> - Alérgica estacional. - Alérgica Perenne. - Queratoconjuntivitis vernal - Queratoconjuntivitis atópica. - Queratoconjuntivitis flictenular. - Dermatoconjuntivitis de contacto. - Queratoconjuntivitis asociada a la rosácea. - Penfigoide ocular cicatricial. - Péñfigo vulgar. - Eritema multiforme.
<b><i>Conjuntivitis por clamidias:</i></b>	<b><i>Conjuntivitis por alteraciones de la película lagrimal:</i></b> - Queratoconjuntivitis sicca.
<b><i>Conjuntivitis por virus</i></b>	<b><i>Conjuntivitis yatrogénica:</i></b> - Conjuntivitis gigantopapilar (por cuerpo extraño). - Conjuntivitis medicamentosa.
<b><i>Conjuntivitis por hongos</i></b>	<b><i>Conjuntivitis mecánica:</i></b> - Queratoconjuntivitis límbica superior. - Síndrome de laxitud palpebral. - Síndrome de imbricación palpebral. - Síndrome de la pesca de moco.
<b><i>Conjuntivitis por parásitos</i></b>	<b><i>Conjuntivitis ocupacional.</i></b>



### 3.- Algoritmo diagnóstico-terapéutico



**- ABREVIATURAS:**

ErC = Eritema conjuntival  
Iny = inyección conjuntival.  
Q = quemosis  
Mb = Membrana  
PsMb = pseudomembrana.  
P = papila  
F = folículo  
QEp = Queratitis epitelial  
QPE= queratitis punteada epitelial.  
QPE = EPS = Erosiones epiteliales punteadas (Puntos blanco-grisáceos ligeramente deprimidos que tiñen con fluoresceína y escasamente con rosa de bengala).  
QES = Queratitis epitelial superficial (Acúmulos de células epiteliales granulares, elevadas y opalescentes que tiñen intensamente con rosa de bengala y débilmente con fluoresceína. (por replicación del virus))  
QEP = queratitis epitelial profunda.  
IS = Infiltrados subepiteliales.  
L = Leucocitos.  
Li = Linfocitos.  
MN = Mononucleares.  
MNGig = Células gigantes multinucleadas  
PMN = Polimorfonucleares.  
AC = acuosa  
Pu = purulenta  
M = mucosa  
MP = mucopurulenta  
ICB = Inclusiones citoplasmáticas basófilas (Tinción de Giemsa)  
FFb = fotofobia.  
MEG = Malestar general.  
Mec. = Mecanismo  
Conj. = Conjuntivitis  
Blefarconj. = Blefarconjuntivitis.  
DR = Desprendimiento de retina.  
Af. = Afectación.  
Sup. = Superior.

d = Días.  
m = Meses.  
a = Años.  
FCr = Fase crónica.  
FAG = Fase aguda  
Ag = Antígeno  
Ac = Anticuerpo  
Sc = Subconjuntival  
NOI = Neuritis óptica isquémica  
CMI: Concentración mínima inhibitoria  
S: *Satphylococcus*  
St: *Streptococcus*  
AU/ml: Unidad Alérgica Americana/ml  
BU/ml: Unidad Biológica Nórdica /ml  
IU/ml: Unidades Internacionales/ml  
PRU/ml: Phadebas RAST Unit/ml

QC\_INCLUS: Queratoconjuntivitis de inclusión.  
QCE: Queratoconjuntivitis epidémica  
QC\_ATOPICA = QCA: Queratoconjuntivitis atópica  
DCAC: Dermatoconjuntivitis atópica de contacto  
CPG: Conjuntivitis paipilar gigante  
QC\_SICCA: Queratoconjuntivitis sicca  
BC: Blefarconjuntivitis

S. aureus: *Staphylococcus aureus*  
St viridans: *Streptococcus viridans*.  
SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativo  
E. coli: *Escherichia coli*

Amoxi\_clav: Amoxicilina clavulánico.

**- BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> NEWELL FW.: Ophthalmology. Principles and concepts. Ed CV Mosby. St Louis, 1978. 4ª Ed.
- <sup>2</sup> TESTUT L, LATARJET A.: Tratado de Anatomía Humana.. Ed Salvat. Barcelona, 1975.
- <sup>3</sup> FAURE JP, BLOCH-MICHEL E, LE HOANG P, VADOT E.: Immunopathologie de l'oeil. Rapport SFO. Ed. Masson. París, 1988.
- <sup>4</sup> MAURIN JF, RENARD JP.: Anatomie de la conjonctive. Encycl Med Chir. Paris. Ophthalmologie, 1989; 21004 A30:1-4.
- <sup>5</sup> LIOTET S.: Diagnostic biologique des conjonctivites. Ed Techniques. Encycl Med Chir. Paris. Ophthalmologie, 1994; 21-130-B-10: 1-17.
- <sup>6</sup> LIOTET S, WARNET N.: Defenses immunitaires de l'oeil externe. Clinique Ophthalmologique, 1983; 1: 123.
- <sup>7</sup> GALLART T, VIVES J.: Enfermedades autoinmunes. In: Farreras Rozman. Medicina Interna. Ediciones Doyma. Barcelona, 1988; 2503-2524.
- <sup>8</sup> BLOOMFIELD SE.: Clinical Allergy and Immunology of the external eye. In Duane's Clinical Ophthalmology, Rev 1994. Vol 4. Cap 2: 1-25.
- <sup>9</sup> JAKOBIEC FA, LEFKOWITCH J, KNOWLES II D.: B and T Lymphocytes in ocular disease. Ophthalmology, 1984; 91: 635-654.
- <sup>10</sup> CORWIN JM, WEITER JJ.: Immunology of chorioretinal disorders. Surv Ophthalmol, 1981; 25: 287-305.
- <sup>11</sup> CHANDLER JW, LEDER R, KAUFMAN HE, CALDWELL JR.: Quantitative determination of complement components and immunoglobulins in the tears and aqueous humor. Invest Ophthalmol, 1984; 13: 151.
- <sup>12</sup> ALLANSMITH MR.: The Eye and Immunology. St. Louis, CV Mosby Co, 1982: 64-186.
- <sup>13</sup> GALLART T, VIVES J.: El sistema del complemento. In: Farreras Rozman. Medicina Interna. Ediciones Doyma. Barcelona, 1988: 2446-2452.
- <sup>14</sup> WEINBERG, CULBERSTON, FISHER, FRANKLIN, RAO.: Intraocular inflammation and uveitis. Basic and clinical science course 1994 - 1995. Section 9. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 1994: 17-55.
- <sup>15</sup> ALIO JL, GARCIA CH.: Fisiopatología. In: Alió, Ruiz-Moreno, Carreras Eds: Inflammaciones Oculares. Eika Med. Barcelona, 1995: 3-40.
- <sup>16</sup> FUJISHIMA H, SAITO I, TAKEUCHI T, SHINOZAKI N, TSUBOTA K.: Measurement of interleukin-4 and histamine in superficial cells of conjunctiva in patients with allergic conjunctivitis. Curr Eye Res, 1996; 15: 209-213.
- <sup>17</sup> DAWSON CH R, SHEPPARD JD.: Follicular Conjunctivitis. In: Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 7.
- <sup>18</sup> KENYON KR.: Inflammatory mechanisms in corneal ulceration. Trans Am Ophthalmol Soc, 1985; 83: 610-663.
- <sup>19</sup> CHUSID MJ, DAVIS SD.: Pathogenesis of corneal and conjunctival infections. In Tabbara KF, Hyndiuk RA Eds: Infections of the eye. Little, Brown & Co. Boston, 1986: 45-46.
- <sup>20</sup> JANIN A, FACON T, CASTIER P, MANCEL E, JOUET JP, GOSSELIN B.: Pseudomembranous conjunctivitis following bone marrow transplantation: immunopathological and ultrastructural study of one case. Hum Pathol, 1996; 27: 307-309.
- <sup>21</sup> FOLBERG R, CAMPBELL RJ, LUCKENBACH M, MARGO CE, PROIA A, SCHACHAT A.: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. Basic and clinical science course 1994 - 1995. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 1994: 99-110.
- <sup>22</sup> ALLANSMITH MR, ROSS RN.: Giant papillary conjunctivitis. Int Ophthalmol Clin , 1988; 28:309-316.
- <sup>23</sup> DANNEWIG L, STRAUME B, MELBY K.: Ophthalmia neonatorum in Northern Norway II. Microbiology with emphasis on chlamydia trachomatis. Acta Ophthalmol, 1992; 70: 19-25.
- <sup>24</sup> GARCHER C, BRON A.: Traitement des conjonctivites. Editions Techniques. Encycl Med Chir. Paris. Ophthalmologie, 1994; 21-130-F-10: 1-9.

- <sup>25</sup> MURUBE DEL CASTILLO J.: Dacriología Básica. 2a Ed. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas.;, 1981: 520-522.
- <sup>26</sup> MURRAY PR, BARON EJ, PFALLER AM, TENOVER FC, YOLKEN RH.: Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. 6<sup>th</sup> Ed. Washington, 1995: 15
- <sup>27</sup> PERKINS RE, KUNDSIN RB, PRATT MV et al.: Bacteriology of normal and infected conjunctiva. J Clin Microbiol, 1975; 1: 147-149.
- <sup>28</sup> LOCATCHER-KORAZO D, SEEGAL BC.: Microbiology of the eye. CV Mosby Co Ed St Louis, 1972: 361.
- <sup>29</sup> DE LA BROSSE Y.: La flore microbienne des lentilles en HEMA in situ. Contactología, 1982; 4: 90 -93.
- <sup>30</sup> DENIS F, MOUNIER M.: Principales gérmenes normales o en situación patológica encontrados en las estructuras superficiales del ojo. In: Adenis JP Denis F Eds: Infecciones e inflamaciones del segmento anterior del ojo. Ediciones Médicas MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET. París 1989. Cap. 1: 3-14.
- <sup>31</sup> OH JO.: Ocular virology. In Tabbara KF, Hyndiuk RA Eds: Infections of the eye. Little, Brown & Co. Boston, 1986: 93-105.
- <sup>32</sup> OH JO.: Viruses. In Smolin G, Thoft RA Eds: The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice. Little, Brown & Co. Boston, 1983: 156-159.
- <sup>33</sup> SCHWAB IR, EPSTEIN RJ, HARRIS DJ, PFLUGFEKDER SC, WILHELMUS KR.: External disease and cornea. Basic and clinical science course 1994 - 1995. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 1994: 25-74, 86-157.
- <sup>34</sup> SOLE P, DALENS H, GENTOU C.: Biophthalmologie. Ed. Masson. París, 1992. Livre V Les elements de protection oculaire: 28-39.
- <sup>35</sup> AMSTRONG JH, ZACARIAS F, REIN M.: Ophthalmia neonatorum: A chart review. Pediatrics 1976; 57: 884-892. (Citado por Adenis JP).
- <sup>36</sup> VALENTON MJ, OKUMOTO M.: Toxin-producing strains of Staphylococcus epidermidis (albus): Isolates from patients with staphylococcal blepharoconjunctivitis. Arch Ophthalmol, 1973; 89: 186.
- <sup>37</sup> MAGNIER B, MAGNIER M, LIOTET S, WARNET JM, HENRY JGM, HUET JF.: L'antibiothérapie en ophtalmologie. J Fr Ophtalmol, 1984; 7: 499-506.
- <sup>38</sup> ARFA RC.: Grayson. Enfermedades de la cornea. 3<sup>a</sup> ed. Mosby. División de Times Mirror de España SA, 1992: 103-161.
- <sup>39</sup> LEIBOWITZ HM.: Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0,3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. Am J Ophthalmol, 1991; 112: 29S-33S.
- <sup>40</sup> MORDHORST CH.: Clinical epidemiology of oculogenital Chlamydial Infection. In: Hobson D, Holmes KK: Nongonococcal urethritis and related infections. American Society for Microbiology. Washington, 1977. (Citado por Denis F).
- <sup>41</sup> ADENIS JP.: Conjuntivitis. In: Adenis JP, Denis F: Infecciones e Inflamaciones del segmento anterior del ojo. Ed Merck Sharp & Dohme-Chibret. París, 1989. Cap VIII: 159-183.
- <sup>42</sup> BEAVER PC, JUNG RC, CUPP EW.: Pathogenic free-living amoebae: Naegleria and Acanthamoeba. Clinical Parasitology. Lea and Febiger. 9th de. Philadelphia, 1984.
- <sup>43</sup> OSTLER HB, DAWSON CHR, OKUMOTO M.: Atlas a color de infecciones e inflamaciones oculares externas. EDIKA-MED SA. Barcelona, 1988: 1-128
- <sup>44</sup> CHU FC, RODRIGUES MM, COGAN DG, NEVA FA.: Leishmaniasis affecting the eyelids. Arch Ophthalmol, 1983; 101: 84-89.
- <sup>45</sup> ENGLISH FP, NUTTING WB.: Demodicosis of ophthalmic concern. Am J Ophthalmol, 1981; 91: 362-372.
- <sup>46</sup> COUCH JM, GREEN WR, HIRST LW, DE LA CRUZ ZC.: Diagnosing and treating Phthirus pubis palpebrum. Surv Ophthalmol, 1982; 26: 219-225.(Citado por Ostler).
- <sup>47</sup> POLACK FM.: Enfermedades externas del ojo. Ediciones Scriba SA; Barcelona, 1991; Cap 4: 41-96.
- <sup>48</sup> RAPÒZA PA, QUIN TC, KIESSLING LA, et al.: Epidemiology of neonatal conjunctivitis. Ophthalmology, 1986; 93: 456-461.
- <sup>49</sup> TAYLOR H.: Nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades externas. Highlights of Ophthalmology, 1995; 23: 45-46.

- <sup>50</sup> CARRERAS B, BERMÚDEZ J, GUERRERO JC.: Inflamaciones de los párpados, sistema lagrimal y conjuntiva. In: Alió, Ruiz-Moreno, Carreras Eds: *Inflamaciones Oculares*. Eika Med. Barcelona, 1995: 145-177.
- <sup>51</sup> THYGESON P, KIMURA S.: Chronic conjunctivitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1987; 32: 199.
- <sup>52</sup> OKUMOTO M.: Microbiology. In: Smolin G, Thoft RA. Eds: *The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice*. Little, Brown & Co. Boston, 1983: 105.
- <sup>53</sup> THYGESON P.: Bacterial factors in chronic catarrhal conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*, 1937; 18: 373.
- <sup>54</sup> RAO SK, MADHAVAN HN, PADMANABHAN P, LAKSHMI GS, NATARAJAN K, GARG D.: Ocular chlamydial infections. Clinicomicrobiological correlation. *Cornea*, 1996; 15: 62-65.
- <sup>55</sup> PAROLI E, FRANCO E.: Oculogenital infections caused by *Chlamydia trachomatis*. *Recentif Prog Med* 1990;81: 539-548.
- <sup>56</sup> SCHACHTER J, DAWSON CR.: Human Chlamydial infections. Massachusetts. PSG Publishing Company. Inc. 1978.
- <sup>57</sup> RAPOZA PA, QUINN TC, KIESSLING LA, GREEN WR, TAYLOR HR.: Assessment of neonatal conjunctivitis with a direct immunofluorescent monoclonal antibody stain for *Chlamydia*. *JAMA*, 1986; 255: 3369-3373.
- <sup>58</sup> EHGARTNER EM, VIDIC B, AUERBACH B, FELLINGER C, FRIESS HG.: Diagnosis of ocular *Chlamydia* infections. Experiences with 2 test systems. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1989; 194: 156-160.
- <sup>59</sup> HALLER EM, AUER-GRUMBACH P, STUENZNER D, KESSLER HH, PIERER K, MUELLNER K, ZENZ H.: Detection of antichlamydial antibodies in tears: a diagnostic aid?. *Ophthalmology*, 1997; 104: 125-130
- <sup>60</sup> WILHELMUS KR.: Laboratory Tests in the Diagnosis of Ocular Infections. . In: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 2 Chap 40.
- <sup>61</sup> Haller EM, Auer-Grumbach P, Stuenzner D, Kessler HH, Pierer K, Zenz H, Muellner KTI - Evaluation of two nonculture antigen tests and three serotests for detection of anti-chlamydial antibodies in the diagnosis of ocular chlamydial infections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1996; 234: 510-504.
- <sup>62</sup> NAKAGAWA H.: Treatment of chlamydial conjunctivitis. *Ophthalmologica*, 1997; 211 Suppl: 25-28.
- <sup>63</sup> THYLEFORS B, DAWSON CR, JONES BR, et al.: A simple system for the assessment of trachoma and its complications. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 477-483.
- <sup>64</sup> DAROUGAR S, QUINLAN MP, GIBSON JA, JONES BR, MCSWIGGAN DA.: Epidemic keratoconjunctivitis and chronic papillary conjunctivitis in London due to adenovirus type 19. *Br J Ophthalmol*, 1977; 61:76-85. (Citado por Adenis JP).
- <sup>65</sup> FURET B.: Prévalence oculaire des infections à *Chlamydia trachomatis*. *Ophtalmologie Mond*, 1988; 2: 16-17. (Citado por Adenis JP).
- <sup>66</sup> HARDTEN DR, DOUGHMAN DJ, HOLLAND EJ, GOTHARD TW.: Persistent superficial punctate keratitis after resolution of chlamydial follicular conjunctivitis. *Cornea*, 1992; 11: 360-363.
- <sup>67</sup> MADHAVAN HN, ROY S, MALATHY J.: In vitro activities of tetracycline & ciprofloxacin against *Chlamydia trachomatis* isolates from conjunctivitis patients. *Indian J Med Res*, 1996; 103: 138-141
- <sup>68</sup> SCHACHTER J.: *Chlamydiae*. *Ann Rev Microbiol*, 1980; 34: 285-309.
- <sup>69</sup> DENIS J.: Les conjonctivites à *Chlamydiae* non trachomateuses. *Encycl Med Chir. Paris. Ophtalmologie*, 1982; 21130 D20: 1-3
- <sup>70</sup> RAHI AHS.: HLA and eye disease. *Br J Ophthalmol*, 1979; 63: 283-292.
- <sup>71</sup> KOK-VAN ALPHEN CC.: Quand et pourquoi faut-il déterminer le group HLA d'un patient?. *J Fr Ophthalmol*, 1983; 6: 203-211.
- <sup>72</sup> JABS DA.: Ocular Manifestations of the Rheumatic Diseases Clinical. In: *Duane's Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 5 Chap 26.
- <sup>73</sup> LIENCE E.: Enfermedad de Reiter. In: *Farreras Rozman. Medicina Interna*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1988: 969-970.
- <sup>74</sup> BORET G.: Un nouveau syndrome palpébral. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol*, 1933; 48, 168-180.

- <sup>75</sup> HIDAYAT AA, RIDDLE PJ.: Ligneus conjunctivitis: A clinicopathologic study of 17 cases. *Ophthalmology*, 1987; 94: 949-959.
- <sup>76</sup> BATEMAN JB, ISENBERG SJ, PETIT TH, SIMONS KB.: Ligneus conjunctivitis. An autosomal recessive disorder. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1986; 23: 137-140.
- <sup>77</sup> ADENIS JP, SALOMON JL, SAINT-BLANCAT P.: Conjonctivites bactériennes. Ed. Techniques. *Encycl Med Chir. Paris. Ophtalmologie*, 1994; 21-130-B-20: 1-7.
- <sup>78</sup> MELIKIAN HE.: Treatment of ligneus conjunctivitis. *Ann Ophthalmol*, 1993; 2: 224-227.
- <sup>79</sup> Mc KIE IA, SEAL DV.: The questionably dry eye. *Br J Ophthalmol*, 1981; 65: 2.
- <sup>80</sup> OSTLER HB: Blepharitis.: In: Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 22.
- <sup>81</sup> SMOLIN G, OKUMOTO M.: Staphylococcal blepharitis. *Arch Ophthalmol*, 1977; 95: 812-816. (Citado por Schwab IR).
- <sup>82</sup> NELSON ME, MIDGLEY G, BLATCHFORD NR.: Ketaconazole in the treatment of blepharitis. *Eye*, 1990; 4: 151-159.
- <sup>83</sup> REES RB JR.: Skin and appendages: In: Krupp MA, Schroeder SA, Tierney LM Jr Eds: Current medical diagnosis and treatment. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1987: 48-94.
- <sup>84</sup> BOWMAN RW, MILLER KN, McCULLEY JP.: Diagnosis and treatment of chronic blepharitis. In: Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. San Francisco, 1989; vol VII; module 10.
- <sup>85</sup> Mc CULLEY JP, DAUGHERTY JM, DENEAU DG.: Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*, 1982; 89:1173-1180.
- <sup>86</sup> EPSTEIN GA, PUTTERMAN AM.: Combined excision and drainage with intraslesional corticosteroid injection in the treatment of chronic Chalazia. *Arch Ophthalmol*, 1988; 106: 514-516.
- <sup>87</sup> DENIS J.: Conjonctivites virales. *Encycl Med Chir. Paris. Ophtalmologie*, 1982; 21130-D-10: 1-4.
- <sup>88</sup> FARDEAU CH.: Conjonctivites infectieuses virales. Editions Techniques. *Encycl Med Chir. Paris. Ophtalmologie*, 1995; 21-130-d-10: 1-5.
- <sup>89</sup> COSCAS G, NATAL R.: Les conjunctivites à virus. Masson Ed. Paris, 1975: 86.
- <sup>90</sup> Mc GILL, CHAPMAN C.: A comparison of topical acyclovir with steroids in the treatment of herpes zoster kerato-uveitis. *Br J Ophthalmol*, 1983; 67: 746-750.
- <sup>91</sup> DUDGEON J, BHARGAVA SK, ROSS CA.: Treatment of adenovirus infection of the eye with 5 iodo-2-deoxyuridina. A double blind trial. *Br J Ophthalmol*, 1969, 53, 8, 530-533.
- <sup>92</sup> NEGORO Y, IMANISHI J, MATUSO A, KISHIDA T.: Treatment of epidemic keratoconjunctivitis by human leukocyte interferon. *Jpn J Ophthalmol*, 1980; 24: 125-127.
- <sup>93</sup> WIHELMUS KR, DUNKEL EC, HERSON J.: Topical human fibroblast interferon for acute adenoviral conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1987; 225: 461-464.
- <sup>94</sup> ROWE WP, HUEBNER RJ, GILMORE LK, PARROTT RH, WARD TG.: Isolation of cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissues culture. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953; 84, 570-573.
- <sup>95</sup> DE JONG C, WIGAND R, KIDD AM, WADELL G, KAPSENBERG JG, MUZERIE CJ, WERMENBOL AG, FIRTZLAFF RC.: Candidate adenovirus 40 et 41: fastidious adenovirus from human infarct stool. *J Med Virol*, 1983; 11: 215-231.
- <sup>96</sup> VAN BIJSTERVELD OP, VAN HERNEL OLH.: Les séquelles inflammatoires après infection a adénovirus. *J Fr Ophtalmol*, 1988; 11: 25-30
- <sup>97</sup> COLIN J, RENARD G, CHASTEL G.: Les conjonctivites à adénovirus. Aspects épidémiologiques et thérapeutiques. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol*, 1982; 93: 211-213.
- <sup>98</sup> VAN BIJSTERVELD OP, AADERS-DEENSTRA V.: klinische erprobung von n-acetyl-aspart-glutaminsaeure augentropfen bei subakuter und chronischer atopischer konjunktivitis. *Klin Mbl Augenheilkd*, 1986; 188: 625-627.
- <sup>99</sup> SAITOH-INAGAWA W, OSHIMA A, AOKI K, ITOH N, ISOBE K, UCHIO E, OHNO S., NAKAJIMA H, HATA K, ISHIKO H.: Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 2113-2116.

- <sup>100</sup> BRALEY AE: Keratoconjunctivitis: the clinical characteristics of the New York epidemic, 1943-1946. *Am J Ophthalmol*, 1957; 43: 44-46.
- <sup>101</sup> LAIBSON PR, DHIRI S, OCONER J, ORTOLAN G.: Corneal infiltrates in epidemic keratoconjunctivitis. Response to double-blind corticosteroid therapy. *Arch Ophthalmol*, 1970; 84; 1: 36-94.
- <sup>102</sup> TRAUZETTEL-KLOSINSKI S, SUNDMACHER R, WIGAND R.: Die wirkung von steroides bei keratoconjunctivitis epidemica. Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven studie. *Klin Mbl Augenheilkd*, 1980; 176: 899-906.
- <sup>103</sup> ROMANOWSKI EG, ROBA LA, WILEY L, ARAULLO-CRUZ T, GORDON YJ.: The effects of corticosteroids of adenoviral replication. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 581-585.
- <sup>104</sup> THYGESON P, DAWSON CR.: Trachoma and follicular conjunctivitis in children. *Arch Ophthalmol*, 1966; 75:3. (Citado por Chandler).
- <sup>105</sup> MCDONNELL JM, MCDONNELL PJ, STOUT WC et al.: Human papillomavirus DNA in a recurrent squamous carcinoma of the eyelid. *Arch Ophthalmol*, 1989; 107: 1631.
- <sup>106</sup> LAUER SA, MALTER JS, MEIER JR.: Human papillomavirus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol*, 1990; 110: 23.
- <sup>107</sup> PEAKE JE, SLAUGHTER BD.: Hemorrhagic conjunctivitis and invasive Haemophilus influenzae type b infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 230-231.
- <sup>108</sup> UCHIO E, YAMAZAKI K, AOKI K, OHNO S, TI.: Detection of enterovirus 70 by polymerase chain reaction in acute hemorrhagic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122: 273-275.
- <sup>109</sup> HUBER SPITZY V, BOHLER SOMMEREGGER K, AROCKER METINGER E, GRABNER G.: Ulcerative blepharitis in atopic patients - Is Candida species the causative agent?. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 272-274.
- <sup>110</sup> HONG ST, PARK YK, LEE SK, YOO JH, KIM AS, CHUNG YH, HONG SJ.: Two human cases of Thelazia callipaeda infection in Korea. *Korean J Parasitol*, 1995; 33: 139-144.
- <sup>111</sup> SOPARKAR CN, WILHELMUS KR, KOCH DD, WALLACE GW, JONES DB.: Acute and chronic conjunctivitis due to over-the-counter ophthalmic decongestants. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115: 34-38.
- <sup>112</sup> BENEZRA D, BONINI S, CARRERAS B et al.: Guidelines on the diagnosis and treatment of conjunctivitis. *Ocular Immunol Inflamm*, 1994; 2: S1-S55.
- <sup>113</sup> BLOCH-MICHEL E, HELLEBOID L.: Conjonctivites allergiques. Editions Techniques-Encycl Méd Chir, Paris. *Ophthalmologie*, 1994; 21-130-E-10: 1-10.
- <sup>114</sup> BONINI S, BONINI S.: Studies of allergic conjunctivitis. *Int J Ophthalmol* 1987; 5: 212-222.
- <sup>115</sup> Saraçlar Y, Yigit S, Adalioglu G, Tuncer A, Tunçbilek E.: Prevalence of allergic diseases and influencing factors in primary-school children in the Ankara Region of Turkey. *J Asthma*, 1997; 34: 23-30.
- <sup>116</sup> VAN BRONSWIJK J.: House dust biology for allergist, acarologist and mycologist. Ed JEMH van Bronswijk, NIB, Zeist, The Netherlands, Zoelmand, 1981: 316.
- <sup>117</sup> COOREMAN J.: L'invasion des habitations par un acarien Glyciphagus domesticus (DeGeer). *Les Naturalistes Belges*, 1944; 6: 67-70.
- <sup>118</sup> KOEKKOEK HHM, VAN BRONSWIJK J.: Temperature requirements of a house dust mite Dermatophagoides pteronyssinus compared with the climate in different habitats of house. *Ent Exp Appl*, 1972; 15: 438-442.
- <sup>119</sup> VAN BRONSWIJK J.: Dermatophagoides pteronyssinus (Trouseart 1897) in mattress and floor dust in temperate climate (Acari Pyroglyphidae). *J Med Ent*, 1973 ;10: 63-70.
- <sup>120</sup> HART BJ.: Ecology and biology of allergenic mites. In: Fain A, Gerin B, Hart BJ: Mites and Allergic Disease. Ed Guerin B. Allerbio, France 1990: 139-178.
- <sup>121</sup> PLATTS-MILLS TAE, CHAPMAN MD.: Dust mites: Immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 80: 755-775.
- <sup>122</sup> BLANKENSHIP ML.: Mite dermatitis other than scabies. *Dermatologic clinics*, 1990; 8: 265-275.
- <sup>123</sup> GLOBE MP, BROGDEN R, JOFFE LS.: Kawasaki syndrome and house dust mite exposure. *Pediatr Infect Dis*, 1986; 5: 644-648.
- <sup>124</sup> HARVING H, KORSGAARD J, DAHL R, BECK HI, BJERRING P.: House dust mites and atopic dermatitis. A case. control study on the significance

- of house dust mites as etiologic allergen in atopic dermatitis. *Ann Allergy*, 1990; 65: 25-31.
- <sup>125</sup> SCEIDERANI S, MENZINI BM, DANESE P, GIANNETTI A.: Positive patch tests to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 201-206.
- <sup>126</sup> BOS JD, KAPSENBERG ML, SILLEVIS-SMITH JH.: Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet* , 1994; 343: 1338-1341.
- <sup>127</sup> KROIDL R, MAASCH HJ, WAHL R.: Respiratory allergies (bronchial asthma and rhinitis) due to sensitization of type I allergy to red spider mite (*Panonychus ulmi* KOCK). *Clin Exp Allergy* , 1992; 22: 958-962.
- <sup>128</sup> ORTA JC, NAVARRO A, DELGADO J, CONDE J, MARTINEZ A, MARTINEZ J.: Incidence of sensitization to *tetranychus uticae* in greenhouse workers. *Allergy Clin Immunol News*, 1994(suppl 2): 187.
- <sup>129</sup> DE LA TORRE MORIN.: Mapa acarológico de la provincia de Tenerife. Universidad de La Laguna. La Laguna, 1986. Thesis doctoralis.
- <sup>130</sup> GARCÍA ROBAYNA JC.: Sensibilización a ácaros no-Dermatophagoides en pacientes no expuestos a riesgo ocupacional. Universidad de la Laguna. La Laguna 1994. Thesis doctoralis.
- <sup>131</sup> SAENZ DE RIBAS C.: Polen y esporas. introducción a la Palinología y vocabulario palinológico. H Blume, Madrid, 1978: 219.
- <sup>132</sup> ADAMS KF, HYDE HA.: An atlas of airborne pollens grains. McMillan Co Ltd, 1958.
- <sup>133</sup> MARSCH DG, BELIN L, BRUCE CA, LICHTENSTEIN LM, HUSSAIN R.: Rapidly released allergens from short ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol*, 1981; 67: 206-216.
- <sup>134</sup> DE LA TORRE MORIN F.: Aportación de pólenes en la provincia de Santa Cruz de Tenerife. Ponencia en el II Simposium de la Asociación de Polinólogos Españoles (APLE). Las Palmas de Gran Canaria, 1979.
- <sup>135</sup> DE LA TORRE MORIN et col.: Aerobiología de las 17 estaciones de España. Ponencia en el XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia (SEA). Santiago de Compostela, 1984.
- <sup>136</sup> DOMINGUEZ SANTANA MD, LA SERNA I, MENENDEZ B, PEREZ PL.: Contenido del polen y esporas en el aire de la Comarca de La Laguna (Tenerife, Islas Canarias): año 1988. In: La Serna I, ed. *Polen y Esporas: Contribución a su conocimiento*. Tenerife: VIII Simposio de Palinología (APLE), 1990: 133-146.
- <sup>137</sup> DOMINGUEZ SANTANA MD.: Estudio esporopolínico del aire de La Laguna (Tenerife: Islas Canarias). Contribución al diagnóstico polinósico. (Tesis Doctoral). La Laguna, Tenerife: Universidad de la Laguna, 1992.
- <sup>138</sup> FORSTER J, TACKE U, KREBS H, STRECKERT HJ, WERCHAU H, BERGMANN RL, SCHULZ J, LAU S, WAHN U.: Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 55-60.
- <sup>139</sup> MARKS MB.: Claves para la detección de alérgicos. *Sandorama*, 1983; 1: 23.
- <sup>140</sup> COOMBS RRA, GELL PGH.: Classification of allergy reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PG, Coombs RRA, Lanchman PJ eds. *Clinical aspects of Immunology*, ed. 3, Oxford Blackwel, 1975: 761-781.
- <sup>141</sup> MOLLER C, BJORKSTEN B, NELSSON G, DREBORG S.: The precision of the conjunctival provocation test. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
- <sup>142</sup> LEONARDI A, FREGONA IA, GISMONDI M, DANIOTTIE, CARNIEL G, SECCHI AG.: Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric test in allergic conjunctivitis. *Eye* 1990; 4: 760-764.
- <sup>143</sup> ABELSON MB, CHAMBERS WA, SMITH LM.: Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol.*, 1990; 108: 84-88.
- <sup>144</sup> GARCIA ORTEGA P, COSTA B, RICHART C.: Evaluation of the conjunctival provocation test in allergy diagnosis. *Bone Marrow Transplant*, 1989; 19: 529-532.
- <sup>145</sup> CVENKEL B, GLOBOCNIK M.: Conjunctival scrapings and impression cytology in chronic conjunctivitis. Correlation with microbiology. *Eur J Ophthalmol*, 1997; 7: 19-23.
- <sup>146</sup> ARAGONA P, ROMEO GF, PUZZOLO D, MICALI A, FERRERI G.: Impression cytology of the conjunctival epithelium in patients with vernal conjunctivitis. *Eye*, 1996; 10 ( Pt 1): 82-85.
- <sup>147</sup> BAUDOIN C, BRIGNOLE F, BECQUET F, PISELLA PJ, GOGUEL.: Flow cytometry in impression cytology specimens. A new method for



- evaluation of conjunctival inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38: 1458-1464.
- 148 DIDIERLAURENT A, BLOCH-MICHEL E, COURET MN, SUSINI DE LUCA H.: Tear IgE detected by a new method StallerdiagIgE. *Ocular Ophthalmol Inflammation* 1994; 102: 1198-1199.
- 149 FERREIRA ED, EBNER C, BARISANI T, KORNINGER L, KRAFT D, SCHEINER O, BAUMGARTNER I.: Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*, 1996; 26: 79-87
- 150 BUTRUS SI, ABELSON MB.: Laboratory evaluation of ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 324-328.
- 151 MARGRINI L, BONINI S, CENTOFANTI M, SCHIAVONE M, BONINI S.: Tear tryptase levels and allergic conjunctivitis. *Allergy*, 1996; 51:577-581
- 152 FUJISHIMA H, TAKEYAMA M, TAKEUCHI T, SAITO I, TSUBOTA K.: Elevated levels of substance P in tears of patients with allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*, 1997; 27: 372-378.
- 153 MONTAN PG, VAN HAGE-HAMSTEN M.: Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 556-560.
- 154 TSUBOTA K.: Characterization of cytokine mRNA transcripts in conjunctival cells in patients with allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1350-1357.
- 155 FUJISHIMA H, TODA I, SHIMAZAKI J, TSUBOTA.: Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 994-997.
- 156 MASUYAMA K, JACOBSON MR, RAK S et al.: Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994; 82: 192-199.
- 157 JORDANO J.: Farmacología ocular. Ponencia oficial del LXI congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz, 1985: 39-119.
- 158 CARRERAS B, JORDANO J.: Corticosteroides. In: Alió, Ruiz-Moreno, Carreras, eds: *Inflamaciones oculares*. Eika Med. Barcelona, 1995: 61-66.
- 159 MCGHEE CNJ.: Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol*, 1992; 76: 681-684.
- 160 PLATTS-MILLS TAE.: Local production of IgG, IgA and IgE during allergic hyposensitization treatment. *J Immunol*. 1979, 122: 2218-2225.
- 161 ZUSSMAN BM, HERROD HG, BERGERON M, PERELMUTTER LL.: Immune response in a patient with atopic dermatitis and allergic rhinitis on long-term Immunotherapy. *Immunol Allergy Practice*, 1984; 6: 203.
- 162 ROCKLIN RE, SHEFFER AL, GREINER DK, MELMON KL.: Generation of antigen specific suppressor cells during allergy desensitization. *N Engl J Med*, 1980; 302: 1213-1219.
- 163 BLASER K, DE WECK AL.: Regulation of the IgE antibody response by idiotype anti-idiotype network. *Progress in Allergy*, 1982; 32: 203-264.
- 164 LEVY DA, OSLER AG.: Studies on mechanisms of hypersensitivity phenomena: XIV. Passive sensitization in vitro of human leukocytes to ragweed pollen antigen. *J Immunol*, 1966; 97: 203-212.
- 165 TURNER MW, YALCIN I, SOOTHILL JF, PRICE JF, WARNER JO, HEY EN, CHAPMAN MD, PLATTS-MILLS TAE.: In vitro investigations in asthmatic children undergoing hyposensitization with tyrosine absorbed Dermatophagoides pteronyssinus antigen. *Clinical Allergy*, 1984; 14: 221-231.
- 166 URBANEK R, KUHN W, HOLGERSSON M, DREBORG S.: Changes in conjunctival provocation test and skin prick test specific IgE and IgG during Immunotherapy with grass pollen preparations. XII Congress Allergology and Clinical Immunology. Washington. *Annals Allergy*, 1985; 55: 259.
- 167 MALLING HJ, WEEKE E.: Immunotherapy. position papers. *Eur J Allergy Clin Immunol*, 1993; 48 (suppl 14).
- 168 QUIRINO T, IEMOLI E, SICILIANI E, PARMIANI S, MILAZZO F.: Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy*, 1996; 26: 1253-1261.
- 169 THEODORE FH, BLOOMFIELD SE, MONDINO BJ.: *Clinical Allergy and Immunology of the eye*. William's & Wilkins Eds Baltimore, 1983: 36-62.
- 170 MOTALA C, PORTER PC, WEINBERG EG, MALHERBE D, HUGHES J.: Antistaphylococcus aureus-specific IgE in atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol*, 1986; 78: 5-83.
-

- <sup>171</sup> DART JKG, BUCKLEY RJ, MONNICKENDAMM M, PRASSAD J.: Perennial allergic conjunctivitis: Definition, clinical characteristics and prevalence. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1986; 105: 513-520.
- <sup>172</sup> BLOCH-MICHEL E.: Chronic allergic conjunctivitis. *Int Ophthalmol Clin* 1988; 28: 321-323
- <sup>173</sup> KUMAR P, ELSTON R, BLACK D, GILHOTRA S, DEGUZMAN N, CAMBRE K.: Allergic rhinoconjunctivitis and contact lens intolerance. *CLAO J*, 1991; 17: 31-34 (Citado por Bloch-Michel).
- <sup>174</sup> TUFT SJ, KEMENY DM, DART JK, BUCKLEY RJ.: Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 1991; 98: 150-158.
- <sup>175</sup> SCHUSTER DL, PERSON D, BONJOVANI B, LEVISONSON AL.: Suppressor cell function in atopic dermatitis associated with elevated immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol*, 1979; 64: 139-143.
- <sup>176</sup> LEUNG DYM, SARYAN JA, STROBO JB, GEHA RS.: Cellular basis of the impaired autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) in atopic dermatitis (AD). *Clin Res*, 1983; 31: 164.
- <sup>177</sup> HASSNER A, SAXON A.: Isotype-specific human suppressor T cells for IgE synthesis activated by IgE-anti-IgE immunocomplexes. *J Immunol*, 1984; 132: 2844-2849.
- <sup>178</sup> WILHELM D, KIRCHNER H.: T-Cells and their role in allergies. *Exp Clin Immunogenet*, 1994; 10: 208-218.
- <sup>179</sup> AKOVA YA, RODRIGUEZ A, FOSTER CS.: Atopic keratoconjunctivitis. *Ocular Immunol Inflamm* 1994; 2: 125-144.
- <sup>180</sup> AKOVA YA, JABBUR NS, NEUMANN R, FOSTER CS.: Atypical ocular atopy. *Ophthalmology* 1993. 100: 1367-1371.
- <sup>181</sup> BROBERG A, FAERGEMANN J, JOHANSSON SG, STRANNEGARD IL, SVEIGAARD E.: Pityrosporum ovale and atopic dermatitis in children and in young adults. *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 187-192.
- <sup>182</sup> LEUNG DYM, HARBECK R, BINA P et al.: Presence of IgE antibodies to Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*, 1994; 92: 1374-1380.
- <sup>183</sup> KJELLMAN B, HATTEVIG G.: Allergy in early and late onset of atopic dermatitis. *Acta Paediat*, 1984; 83: 229-231.
- <sup>184</sup> KEMP EG, LEWIS CJ.: Immunoglobulins patterns in keratoconus with particular reference to total and specific IgE levels. *Br J Ophthalmol*, 1982; 66: 717-720.
- <sup>185</sup> KLOUDA PT, SYRBOPOULOS EK, ENTWHISTLE CC, GOFFIN RB, EASTRY DL, BRADLEY BA.: HLA and keratoconus. *Tissue antigens*, 1983; 21: 397-399.
- <sup>186</sup> BEETHAM WP.: Atopic cataract. *Arch Ophthalmol*, 1940; 24: 21.(Citado por Jerez Domínguez J).
- <sup>187</sup> RAJKA G.: Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors. The evaluation of the results of skin reactions. *Acta Derm Venereol*, 1974; 54: 193.
- <sup>188</sup> OGAWA M, BERGER PA, McINTYRE DE et al.: IgE in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 1971; 103: 575.
- <sup>189</sup> FOSTER CS, CALONGE M.: Atopic Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 1990; 97: 992-1000.
- <sup>190</sup> ALLANSMITH MR, ABELSON MB.: Immunologic Diseases. In: Smolin G, Thoft RA, eds: *The Cornea. Scientific Foundations and Clinical Practice*. Little Brown and Company. Boston/Toronto, 1983: 231-292.
- <sup>191</sup> COLLIN HE, ALLANSMITH MR.: Basophils in vernal conjunctivitis in humans. An electron microscopic study. *Invest Ophthalmol*, 1977; 16: 858-864.
- <sup>192</sup> ASKENASE PW.: Role of basophils, mast cells, and vasoamines in hypersensitivity reactions with a delayed time course. *Prog Allergy*, 1977; 23:199-320.
- <sup>193</sup> BONINI S, SCHIAVONE M, CENTOFANTI M, ALLANSMITH MR, BUCCI MG.: Conjunctivitis hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 89: 103-107.
- <sup>194</sup> MAGGI E, BISWAS P, DEL PRETE G, et al.: Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. *J Immunol*, 1991; 141: 1169-1174.

- <sup>195</sup> WILHELM D, KIRCHNER H.: T-Cells and their role in allergies. *Exp Clin Immunogenet*, 1994; 10: 208-218.
- <sup>196</sup> BALLOW M, DONSHIK PC, MENDELSON L, RAPACZ P, SPARKS K.: IgG specific antibodies to rye grass and ragweed pollen antigens in the tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1983; 95: 161-168.
- <sup>197</sup> BALLOW M, DONSIK PC, MENDELSON L.: Complement proteins and C3 anaphylotoxin in the tears of patients with conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1985. 76: 473-476.
- <sup>198</sup> RAPACZ P, TEDESCO J, DONSHIK PC, BALLOW M.: Tear lisozyme and lactoferrin levels in giant papillary conjunctivitis and vernal conjunctivitis. *Cesk Pediatr*, 1988; 14: 207-209.
- <sup>199</sup> LAMBIASE A, BONINI S, BONINI S, MICERA A, MAGRINI L, BRACCI-LAUDIERO L, ALOE L.: Increased plasma levels of nerve growth factor in vernal keratoconjunctivitis and relationship to conjunctival mast cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995; 36: 2127-2132.
- <sup>200</sup> WOODWARD DF, SPADA CS, HAWLEY SB, NIEVES AL.: Conjunctival eosinophil infiltration evoked by histamine and immediate hypersensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986; 27: 1495-1503.
- <sup>201</sup> ABUL EL ASRAR AM, GEBOES K, MISSOTEN L, EMARAH MH, MAUDGAL PC, DESMET V.: Cytological and immunohistochemical study of the limbal form of vernal keratoconjunctivitis by the replica technique. *Br J Ophthalmol*, 1987; 71: 867-872.
- <sup>202</sup> SRINIVASAN M, SRINIVASAN S.: Vernal ulcer. *Indian J Ophthalmol*, 1990; 38: 33-34.
- <sup>203</sup> BEIGELMAN MN.: Vernal Conjunctivitis. Los Angeles, University of Southern California Press, 1950. (Citado por Allansmith).
- <sup>204</sup> TUFT SJ, DART JK, KEMENY M.: Limbal vernal keratoconjunctivitis: clinical characteristics and immunoglobulin E expression compared with palpebral vernal. *Eye*, 1989; 3: 420-427.
- <sup>205</sup> HIDALGO J, CARRERAS B, GIRON F.: Eficacia del tratamiento desensibilizante en la conjuntivitis vernal. *Arch Soc Esp Oftal*, 1986; 50: 295-299.
- <sup>206</sup> MUMCUOGLU YK, ZAVARO A, SAMRA Z, LAZAROWITZ Z.: House dust mites and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica*, 1988; 196: 175-181.
- <sup>207</sup> MONTERO IRUZUBIETA J.: La conjuntivitis alérgica estacional o perenne y la conjuntivitis vernal o primaveral (QCV). Actualización clínica y nuevas perspectivas terapéuticas (I). *Jano*, 1997; 1.205.
- <sup>208</sup> ABUL EL ASRAR AM, VAN DER OORD JJ, GEBOES K, MISSOTEN L, EMARAH MH, DESMET V.: Immunopathological study of vernal conjunctivitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1989; 227: 374-379.
- <sup>209</sup> ABELSON MB, MADIWALE N, WESTON JH.: Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 555-556.
- <sup>210</sup> ABELSON MB, BAIRD RS, ALLANSMITH MR.: Tear histamine levels in vernal conjunctivitis and other ocular inflammations. *Ophthalmology*, 1980; 87: 812-814.
- <sup>211</sup> EASTY DL, BIRKENSHAW M, MERRETT J, ENTWISTLE C, AMER B.: Immunological investigation in vernal eye disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1980; 100: 98-107
- <sup>212</sup> BRAUNINGER GE, CENTIFANTO VM.: Immunoglobulin E in human tears. *Am J Ophthalmol* 1971; 72: 558-561.
- <sup>213</sup> SAMRA Z, ZAVARO A, BARISHAK Y, SOMPOLINSKY D.: Vernal keratoconjunctivitis. The significance of immunoglobulin E levels in tears and serum. *Int Arch Allergy appl Immunol*, 1984; 74: 158-164.
- <sup>214</sup> ALLANSMITH MR, HAHN GS, SIMON MA.: Tissue, tear, and serum IgE concentrations in vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1976; 81:506-511.
- <sup>215</sup> BALLOW M, MENDELSON L.: Specific immunoglobulin E antibodies in tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1980; 66: 112-118.
- <sup>216</sup> FRANKLAND AW, EASTY DL.: Vernal keratoconjunctivitis. An atopic disease. *Trans Ophthalmol Soc. UK* 1971; 91: 479-482.
- <sup>217</sup> NEUMANN E, GUTMAN MJ, BLUMENKRANZ, MICHAELSON IC.: A review of four hundred cases of vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1959; 47: 166.
- <sup>218</sup> ALLANSMITH MR, BAIRD RS, GREINER JV.: Vernal conjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis compared and contrasted. *Am J Ophthalmol*, 1979; 87:544-555.

- <sup>219</sup> HIDALGO HURTADO JM, CARRERAS EGAÑA B.: Evolución y complicaciones de 76 enfermos de conjuntivitis vernal. *St Ophthalmol*, 1987; 6: 27-30.
- <sup>220</sup> MEYER E, KRAUS E, ZONIS S.: Efficacy of antiprostaglandin therapy in vernal conjunctivitis. *Br J Ophthalmol*, 1987; 71: 497-499.
- <sup>221</sup> BENEZRA D, MATAMOROS N, COHEN E.: Treatment of severe vernal conjunctivitis with cyclosporine A eyedrops. *Transplant Proc*, 1988; 20: 644-649.
- <sup>222</sup> SECHI AG, TOGINON MS, LEONARDI A.: Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal conjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1990; 110: 641-645.
- <sup>223</sup> BLEIK JH, TABBARA KF.: Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 1991; 98: 1679-1684.
- <sup>224</sup> MORI A, SUKO M, NISHIZAKI Y et al.: Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with FK506 cyclosporine A and glucocorticoid. *Int Arch Allergy Immunol*, 1994; 104: 32-35.
- <sup>225</sup> HIDALGO HURTADO JM, CARRERAS EGAÑA B, GIRON CARO F.: Eficacia del tratamiento desensibilizante en la conjuntivitis vernal. *Arch Soc Esp Oftal*, 1986; 50: 295-300.
- <sup>226</sup> HIDALGO HURTADO JM, CARRERAS EGAÑA B.: Tratamiento de la conjuntivitis vernal con ácido acético-salicílico: Prueba piloto y ensayo clínico controlado. *Arch Soc Esp Oftal*, 1986; 50: 445-450.
- <sup>227</sup> MACKIE IA, WRIGHT P.: Giant papillary conjunctivitis: An iatrogenic disease resembling vernal conjunctivitis. In Pepys J, Edwards AM Eds: *The Mast Cell: Its Role in Health and Disease*. Pitman Medical. London, 1979: 524-528.
- <sup>228</sup> KORB DR, ALLANSMITH MR, GREINER JV et al.: Prevalence of conjunctival changes in wearers of hard contact lenses. *Am J Ophthalmol*, 1980; 90: 336-341.
- <sup>229</sup> ALLANSMITH MR, KORB DR, GREINER JV et al.: Giant papillary conjunctivitis in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol*, 1977; 83: 697-708.
- <sup>230</sup> HEIDEMANN DG; DUNN SP; SIEGAL MJ.: Unusual causes of giant papillary conjunctivitis. *Cornea*, 1993; 12: 78-80.
- <sup>231</sup> RICHMON PP, ALLANSMITH MR.: Conjunctivitis papilar gigante. In: Miller D, White PF Eds: *Complicaciones de las lentes de contacto*. Salvat. Barcelona, 1981: 65-152.
- <sup>232</sup> ALLANSMITH MR, ROSS RN.: Giant Papillary Conjunctivitis. In: Duane's *Clinical Ophthalmology*. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 9A.
- <sup>233</sup> DONSHIK PC, BALLOW M.: Tear immunoglobulins in giant papillary conjunctivitis induced by contact lenses. *Am J Ophthalmol*, 1983; 96: 460-466.
- <sup>234</sup> WOLFF K, STINGL G.: The Langerhans cell. *J Invest Dermatology*, 1983; 80 (Suppl): 17s-21s.
- <sup>235</sup> PHILLIPS TM.: Biochemistry of the immune response. In: Stone J ed. *Dermatology, Immunology and Allergy*. St. Louis. The CV Mosby Company, 1985: 81-101.
- <sup>236</sup> SANCHEZ-MADRID F.: Linfocito T. Diferenciación, subpoblaciones, activación. In: Larraga V, Fresno M, Enjuanes L. *Inmunología*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, 1987. 121-141.
- <sup>237</sup> ROCKLIN RE.: Mediators of cellular immunity their nature and assay. *J Invest Dermatol*, 1976; 67: 372.
- <sup>238</sup> POLAK L.: Immunology aspect of contact sensitivity. Monograph in *Allergy*. S Katger. Basel, 1980. Vol 15: 42-62.
- <sup>239</sup> DVORAK HF, MIHM MC, DVORAK AM.: Morphology of delayed type hypersensitivity reactions in man. *J Invest Dermatol*, 1976; 67: 391-401.
- <sup>240</sup> LEMP MA, ZIMMERMAN LE.: Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Am J Ophthalmol*, 1988; 105: 670-673.
- <sup>241</sup> FISHER AA.: Suppression of reactions to certain cosmetics. *Cutis*, 1977; 20: 170, 176, 182-187.
- <sup>242</sup> JEREZ DOMINGUEZ J, MARTIN-GIL GRANADOS D, COLLADO HORNILLOS JA.: Inmunopatología del ojo. In: Basomba Riba A et col Eds: *Tratado de alergología e inmunología clínica*. 1ª ed. Luzán 5, SA de Ediciones, 1986. Vol VI, Cap 8: 171-251.
- <sup>243</sup> EPSTEIN WL, BYERS VS, BAER H.: Induction of persistent tolerance to urushiol in humans. *Allergy Clin Immunol*, 1981; 68: 20-25.

- <sup>244</sup> EPSTEIN W.: Contact dermatitis. In: Liechtenstein L, Fauci A. Eds: Current therapy in Allergy and Immunology, 1983; 162-166.
- <sup>245</sup> THYGESON P.: Observations on nontuberculous phlyctenular keratoconjunctivitis. *Tr Am Acad Ophthalmol*, 1954; 58: 128.
- <sup>246</sup> CULBERSTON WW, HUANG AJW, MANDELBAUM SH, PFLUGFELDER SC, BOOZALIS GT, MILLER D.: Effective treatment of phlyctenular keratoconjunctivitis with oral tetracycline. *Ophthalmology*, 1993; 100: 1358-1366.
- <sup>247</sup> AURORA A, MADHAVAN M, RAO S.: Ocular changes in epidermolysis bullosa letalis. *Am J Ophthalmol*, 1975; 79:464-470.
- <sup>248</sup> FITZPATRICK TBF, POLANO MK, SUURMOND D.: Atlas de dermatología clínica. Ediciones Doyma, Barcelona, 1986: 86-139.
- <sup>249</sup> Podos S.: Oculocutaneous diseases. In: Demis D Ed: Clinical Dermatology. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1979, Vol 4. (Citado por Whitmore PV).
- <sup>250</sup> MONDINO BJ.: Cicatricial pemphigoid and erythema multi-forme. *Ophthalmology*, 1990; 97: 939-952.
- <sup>251</sup> FOSTER CS.: Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1986; 84: 527-663.
- <sup>252</sup> DUKE-ELDER S.: Conjunctiva. In: System of Ophthalmology. Diseases of the outer eye. CV Mosby. St. Louis, 1965. Vol VIII. Part 1: 59-561.
- <sup>253</sup> HOOD C.: Essential shrinkage of the conjunctiva, chronic cicatrizing conjunctivitis, and benign mucous membrane pemphigoid. *Invest Ophthalmol*, 1973; 12: 308-309.
- <sup>254</sup> KRISTENSEN EB, NORN MS.: Benign mucous membrane pemphigoid. I. Secretion of mucus and tears. *Acta Ophthalmol*, 1974; 52: 266-281.
- <sup>255</sup> PATTEN JT, CAVANAGH HD, ALLANSMITH MR.: Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol*, 1976; 82: 272-276.
- <sup>256</sup> HIRST LW, WERBLIN T, NOVAK M et al.: Drug-induced cicatrizing conjunctivitis simulating ocular pemphigoid. *Cornea*, 1982; 1: 121.
- <sup>257</sup> POULIQUEN Y, PATEY A, FOSTER CS et al.: Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. *Ophthalmology*, 1986; 93: 775-783.
- <sup>258</sup> MONDINO BJ.: Discussion of drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. *Ophthalmology*, 1986; 93: 782.
- <sup>259</sup> WHITMORE PV.: Skin and Mucous Membrane Disorders. In: Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 5 Chap 27.
- <sup>260</sup> HARDY K, PERRY H, PINGREE G, KIRBY T.: Benign mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1971; 104:467. (Citado por Whitmore).
- <sup>261</sup> VAN JOOST T, CRONE R, OVERDIJK A.: Ocular cicatricial pemphigoid associated with practolol therapy. *Br J Dermatol*, 1976; 94: 447-450.
- <sup>262</sup> RICE BA, FOSTER CS.: Immunopathology of cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. *Ophthalmology*, 1990; 97: 1476-1483.
- <sup>263</sup> MONDINO BJ.: Bullous diseases of the skin and mucous membranes. In: Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 12.
- <sup>264</sup> FUREY N, WEST C, ANDREWS T, PAUL P, BEAN S.: Immunofluorescent studies of ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol*, 1975; 80: 825-831.
- <sup>265</sup> WALTMAN SR, YARIAN D.: Circulating autoantibodies in ocular pemphigoid. *Am J Ophthalmol*, 1974; 77: 891-894.
- <sup>266</sup> MONDINO BJ, BROWN SI, RABIN BS.: HLA antigens in ocular cicatricial pemphigoid. *Arch Ophthalmol*, 1979; 97: 479.
- <sup>267</sup> FRITH PA, VENNING VA, WOJNAROWSKA F et al.: Conjunctival involvement in cicatricial and bullous pemphigoid: A clinical and immunopathological study. *Br J Ophthalmol*, 1989; 73: 52-56.
- <sup>268</sup> MONDINO BJ, BROWN SI.: Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*, 1981; 88: 95-100.
- <sup>269</sup> TAUBER J, SAINZ DE LA MAZA M, FOSTER CS.: Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea*, 1991; 10: 185-195.
- <sup>270</sup> FERN AL, JAY JL, YOUNG H, MACKIE R.: Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol*, 1992; 76: 332-335.
- <sup>271</sup> ELDER MJ, LEONARD J, DART JK.: Sulphapyridine--a new agent for the treatment of

- ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 549-552.
- 272 RAO GN, BLATT HL, AQUAVELLA JV.: Results of keratoprosthesis. *Am J Ophthalmol*, 1979; 88: 190-196.
- 273 ROOK A, WILKINSON D, EBLING F : Textbook of Dermatology, ed 2. Oxford, Blackwell, 1972.
- 274 HODAK E, KREMER I, DAVID M et al.: Conjunctival involvement in pemphigus vulgaris: a clinical, histopathological and immunofluorescence study. *Br J Dermatol*, 1990; 123: 615-620.
- 275 PERRY H.: Pemphigus vulgaris. In: Demis D Ed: Clinical Dermatology. Hagerstown, MD: Harper & Row, 1979, vol 2.
- 276 YETIV JZ, BIANCHINE JR, OWEN JA.: Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J*, 1980; 73: 599-602.
- 277 HUFF JC, WESTON WL, TONNESEN MG.: Erythema multi-forme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 763-775.
- 278 ROUJEAU JC, HUYN TN, BRACQ C et al.: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 1987; 123: 1171-1173.
- 279 CHANDA JJ.: Erythema multiforme. *Perspect. Ophthalmol*, 1979;3: 183. (Citado por Mondino BJ).
- 280 FOSTER CS, FONG LP, AZAR D et al.: Episodic conjunctival inflammation after Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*, 1988; 95: 453-462.
- 281 NELSON JD, WRIGHT JC.: Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol*, 1984. 102; 1049-1051.
- 282 WUEPPER KD, WATSON PA, KAZMIEROWSKI JA.: Immune complexes in erythema multiforme and the Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Dermatol*, 1980; 74: 368-371.
- 283 BUSHKELL LL, MACKEL SE, JORDON RE.: Erythema multi-forme: Direct immunofluorescence studies and detection of circulating immune complexes. *J Invest Dermatol*, 1980; 74: 372-374.
- 284 MARGOLIS RJ, TONNESEN MG, HARRIST TJ et al.: Lymphocyte subsets and Langerhans cells/indeterminate cells in erythema multiforme. *Invest Dermatol*, 1983; 81:403-406.
- 285 MONDINO B J, BROWN SI, BIGLAN AW.: HLA antigens in Stevens-Johnson syndrome with ocular involvement. *Arch Ophthalmol*, 1982; 100: 1453-1454.
- 286 TONNESEN MG, SOTER NA.: Erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol*, 1979; 1: 357-364.
- 287 HOWARD G.: The Stevens-Johnson syndrome: Ocular prognosis and treatment. *Am J Ophthalmol*, 1963; 55: 893. (Citado por Mondino BJ)
- 288 SOONG HK, MARTIN NF, WAGONER MD et al.: Topical retinoid therapy for squamous metaplasia of various ocular surface disorders. *Ophthalmology*, 1988; 95: 1442-1446.
- 289 OSTLER HB.: Suspected infectious Etiology. In: Smolin G, Thoft RA, eds. *The Cornea. Scientific Foundation and Clinical Practice.* Boston/Toronto. Little Brown and Company, 1983: 221-229.
- 290 RABER IM.: Superior limbic keratoconjunctivitis in association with scarring of the superior tarsal conjunctiva. *Cornea*, 1996; 15: 312-316.
- 291 LEMP MA, CHACKO B.: Diagnosis and Treatment of Tear Deficiencies. In *Duane's Clinical Ophthalmology.* J.B. Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 14.
- 292 GILBARD JP.: Human tear film electrolyte concentrations in health and dry eye disease. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 27-36.
- 293 HOLLY FJ, LEMP MA.: Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977; 22: 69-87.
- 294 SHEAM MA.: SJÖGREN'S SYNDROME: In Smith CH Jr Ed. *Major Problems in Internal Medicine*, Vol 2. Philadelphia, WB Saunders, 1971
- 295 NELSON JD.: Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 37-56.
- 296 DROSOS AA, CONSTANTOPOULOS SH, PSYCHOS D, STEFANO D, PAPANIMITRIOU CS, MOUTSOPOULOS HM.: The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol*, 1989; 16: 1548-1551.
- 297 FOX RL.: Systemic diseases associated with dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1994; 34: 71-87.
- 298 PRAUSE JU.: Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol*, 1989;7: 141-144.
- 299 PFLUGFELDER SC, TSENG SCG, PEPOSE JS et al.: Epstein-Barr virus infection and immunologic dysfunction in patients with aqueous tear deficiency. *Ophthalmology*, 1990; 97: 313-323.

- <sup>300</sup> RECORDS RE.: The Tear Film. In Duane's Ophthalmology. J.B. Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Edition. Foundation Vol 2 Chap 3.
- <sup>301</sup> GARCHER C, BRON A, ROYER J.: Techniques récentes d'exploration de la surface conjonctivale. Ed Techniques. Encycl Med Chir. Ophthalmologie, 1994; 21-130-B-15: 1-4.
- <sup>302</sup> TSUBOTA K.: New approaches to dry eye therapy. Int Ophthalmol Clin, 1994; 34: 115-128
- <sup>303</sup> LAMBERT DW.: Punctal occlusion. Int Ophthalmol Clin, 1994; 34: 145-150.
- <sup>304</sup> GILBARD JP, ROSSI SR, AZAR DT, HEYDA KG.: Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. CLAO J, 1989; 15: 216-218.
- <sup>305</sup> MARTIN GÖBELS, JUTTA SELBACH, MANFRED SPITZNAS.: Effect of edoisin on tear volume and tear flow in humans as assessed by fluorophotometry. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1991; 229: 549-552.
- <sup>306</sup> WELCH C, BAUM J.: Tarsorrhaphy for corneal disease in patients with rheumatoid arthritis. Ophthalmic Surg, 1988; 19: 31-32.
- <sup>307</sup> LEAP MA.: Recent developments in dry eye management. Ophthalmology 1987. 94; 1299-1304
- <sup>308</sup> JARUDI N et col.: Comparison of antibiotic therapy in presumptive bacterial conjunctivitis. Am J Ophthalmol, 1975; 790-794.
- <sup>309</sup> ADENIS JP, SALOMON JL, SAINT-BLANCAT P.: Conjunctivites bactériennes. Ed. Techniques. Encycl Med Chir. Paris. Ophthalmologie, 1994; 21-130-B-20: 1-7.
- <sup>310</sup> GONZÁLEZ DE LA ROSA M, SERRANO GARCIA M, CARDONA GUERRA P, HERNANDEZ CALZADILLA C.: Cuantificación de la lacrimación: Nuevo método fluorofotométrico. Arch Soc Canar Oftal, 1981; 6: 32.
- <sup>311</sup> BAUM JL.: Antibiotic Use in Ophthalmology. In: Duane's Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 4 Chap 26.
- <sup>312</sup> CAGLE CD, ABSHIRE RL.: Quantitative ocular bacteriology. A method for the enumeration and identification of bacteria from the skin-lash margin and conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981 ; 20: 751.
- <sup>313</sup> DREBORG S.: Métodos para la pruebas cutáneas. In: Pruebas cutáneas utilizadas en el diagnóstico de la alergia tipo I. Allergy, 1989; 44(suppl 10): 22-31.
- <sup>314</sup> MALLING HJ.: Methods of skin testing. In: Allergen standardization and skin test. Eur. J. Allergy Clin Immunol, 1993; 48(suppl 14): 55-56.
- <sup>315</sup> BONINI S, BONINI S, SCHIAVONE M, CENTOFANTI M, ALLANSMITH MR, BUCCI MG.: Conjunctival hyperresponsiveness to ocular histamine challenge in patients with vernal conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol, 1992; 89: 103-107.
- <sup>316</sup> WIDE L, BENICH H, JOHANSSON SGO.: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet, 1967; 2: 1105-1107.
- <sup>317</sup> JOHANSON SGO.: IgE antibodies and Pharmacia CAP System in Allergy diagnosis. ed. Clinical workshop. Lidköping: Landström, 1988.
- <sup>318</sup> DONSHIK PC, BALOW M.: The Immunologic Components of Tears. In: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed Vol 2 Chap 37.
- <sup>319</sup> BALLOW M, DONSHIK PC, MENDELSON L et al.: IgG specific ragweed pollen antigens in the tear secretions of patients with vernal conjunctivitis. Am J Ophthalmol, 1983; 95: 161-168
- <sup>320</sup> DONSHIK PC, BALLOW M.: Tear immunoglobulins in giant papillary conjunctivitis induced by contact lenses. Am J Ophthalmol, 1983; 96: 460-466.
- <sup>321</sup> GUPTA AK, SARIN GS.: Serum and tear immunoglobulin level in acute adenovirus conjunctivitis. Br J Ophthalmol, 1983; 67: 195-198.
- <sup>322</sup> SEN DK, SARIN GS.: Immunoglobulin concentrations in human tears in ocular disease. Br J Ophthalmol, 1979; 63: 297-300.
- <sup>323</sup> VERMA M, CHHATWAL J, VARUGHESE PV.: Neonatal conjunctivitis: a profile. Indian Pediatr, 1994; 31: 1357-1361.
- <sup>324</sup> AL IRAKI H.: Aspectos epidemiológicos y bacteriológicos de las conjuntivitis. Universidad de Granada. Granada, 1982. Thesis Doctoralis.
- <sup>325</sup> FEIGENBAUM .: Janus, 1957; 46: 165 (Citado por Duke Elder)
- <sup>326</sup> JONES, ANDREWS, HENDERSON, SCHOFIELD.: Trans Ophthal Soc, 1957; 77: 291 (Citado por Duke Elder).

- 327 CABAU, BARON, MONESTIER, GUILLON.: Ann Inst Pasteur, 1955; 88: 265. (Citado por Duke Elder).
- 328 VERMA M, CHHATWAL J, VARUGHESE PV.: Neonatal conjunctivitis: a profile. Indian Pediatr, 1994; 31: 1357-1361.
- 329 BLOCH-MICHEL E, HELLEBOID L.: Conjonctivites allergiques. Editions Techniques-Encycl Méd Chir, Paris. Ophthalmologie, 1994; 21-130-E-10: 1-10.
- 330 PHILLIPS RP, McLEAN IC, TAYLOR RJ, FORRESTER JV.: Steroid induced glaucoma: a report of two cases with a review of morbidity and prescribing in general practice. Scott Med J, 1990; 35: 81-84.
- 331 MATOBA AY, MCCULLEY JP.: Gram-Positive Cocci. In: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 2 Chap 49.
- 332 LOCATCHER-KORAZO D, SEEGAL BC.: Microbiology of the eye. CV Mosby Co Ed St Louis, 1972: 361.
- 333 JONES DB, LIESEGANG TJ, ROBINSON NM, WASHINGTON II JA.: Laboratory diagnosis of ocular infections. Cumitech, 1981; 13: 1-27.
- 334 STENSON S, FEDUKOWICZ H, NEWMAN R.: Laboratory studies in chronic conjunctivitis. Ann Ophthalmol, 1983; 15: 1160-1164.
- 335 JOHNSON MK.: Toxins and enzymes in ocular disease caused by gram-positive bacteria. In: Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. JB Lippincott Company. Philadelphia, 1995 CD-ROM Ed. Vol 2 Chap 43.
- 336 OLAFSEN LD, STRVOLD G, MELBY K.: A microbiological study of conjunctivitis with emphasis on Chlamydia trachomatis, in northern Norway. Acta Ophthalmol (Copenh), 1986; 64: 463-470.
- 337 MARTINEZ RUIZ MT, ASCASO PUYUELO FJ, NAVALES BERTOL J, PALOMAR GOMEZ MT, GARCIA GARCIA C, OLIVARES LOPEZ JL.: Conjuntivitis neonatal: Estudio microbiológico y sensibilidad antibiótica. An Esp Pediatr, 1993; 391: 42-45.
- 338 MILLER MI, VOGEL R, COOK TJ, WITTREICH-J.: Topically administered norfloxacin compared with topically administered gentamicin for the treatment of external ocular bacterial infections. The Worldwide Norfloxacin Ophthalmic Study Group. Am J Ophthalmol, 1992; 113: 638-644 .
- 339 MILLER MI, WITTREICH JM, COOK T, VOGEL R.: The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with chloramphenicol for the treatment of external ocular bacterial infections. The Norfloxacin-Chloramphenicol Ophthalmic Study Group. Eye, 1992; 6: 111-114
- 340 FLEISCHER AB, HOOVER DL, KHAN JA, PARISI JT, BURNS RP.: Topical vancomycin formulation for methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis blepharoconjunctivitis. Am J Ophthalmol, 1986; 101: 283-287.
- 341 HUBER SPITZY V, AROCKER METTINGER E, STEURER GEORGIEW L, SCHIFFBANKER M.: Behandlung der okularen Chlamydieninfektion: Tetracycline und Norfloxacin im Vergleich. Ophthalmologica, 1992; 205: 64-68.
- 342 EVERETT SL, KOWALSKI RP, KARENCHAK LM, LANDSITTEL D, DAY R, GORDON YJ.: An in vitro comparison of the susceptibilities of bacterial isolates from patients with conjunctivitis and blepharitis to newer and established topical antibiotics. Cornea, 1995; 14: 382-387.
- 343 ALAMO I, PENA MJ, PERERA A, et col.: Prevalencia de resistencias en Streptococcus pneumoniae en el área Norte de Las Palmas. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Sitges 19-20 de Octubre de 1995. Libro de Resúmenes: 32.
- 344 ALAMO I, PENA MJ, PERERA et col.: Prevalencia de resistencias a la eritromicina en Streptococcus pyogenes en el area norte de las Palmas. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Sitges 19-20 de Octubre de 1995. Libro de resúmenes: 95.
- 345 SEAL DV, BARRETT SP, MCGILL JL.: Aetiology and treatment of acute bacterial infection of the external eye. Br J Ophthalmol, 1982; 66: 357-360.
- 346 MOELLERING RC Jr.: In vitro antibacterial activity of the aminoglycoside antibiotics. Rev Infect Dis, 1993; 5 (Supl): S212-232.
- 347 FRIEDLAND IR, FUNK E, KHOOSAL M, et col.: Increased resistance to amikacin in a neonatal unit following intensive amikacin usage. Antimicrob Agents Chemoth, 1992; 36: 1596-1600.
- 348 BRIEDIS DJ, ROBSON HG.: Comparative activity of netilmicin, gentamicin, amikacin, and tobramycin against Ps. aeruginosa and Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemoth, 1976; 10: 592-597.



- <sup>349</sup> WÜTHRICH B, SCHINDLER C, LEUENBERGER P, ACKERMANN-LIEBRICH U.: Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995; 2, 149-56
- <sup>350</sup> ABERG N.: Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy*, 1989; 19: 59-63.
- <sup>351</sup> ISHIZAKI I, KOIZUMI K, IKEMORI R.: Studies of prevalence of japanese cedar pollinosis among in residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy*, 1987; 58: 265 -270.
- <sup>352</sup> ALERGOLOGICA 95.: Factores epidemiológicos clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. *SEAIC de*, 1995: 57-79.
- <sup>353</sup> SUBIZA J, JEREZ M, JIMENEZ JA.: Allergenic pollen and pollinosis in Madrid. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 15-23.
- <sup>354</sup> VON MUTIUS E, FRITSCH C, WEILAND SK, RÖLL G, MAGNUSSEN H.: Prevalence of asthma and allergic disorders among children in the united Germany: a descriptive comparison. *Br Med J*, 1992; 305: 1395-1399.
- <sup>355</sup> STRACHAN DP.: Epidemiology of Hay Fever: towards a community diagnosis. *Clinical and Experimental Allergy*, 1995; 25: 296-303.
- <sup>356</sup> MONTGOMERY SMITH J.: Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis (eczema). In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JE, Eds. *Allergy: principles and practice*. St Louis: CV Mosby, 1993: 771-803.
- <sup>357</sup> GARCÍA COBALEDA IA.: Epidemiología de los pólenes en la isla de Tenerife. *Alergia polínica*. Universidad de la Laguna, 1996. Thesis Doctoralis.