

---

# Inmunoterapia en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica crónica

MARÍA ELENA GONZÁLEZ, CARLOS ANDRÉS MOLINA,  
SANTIAGO MEJÍA, FERNANDO MONTOYA

---

Con el objeto de evaluar la respuesta a dos esquemas de Inmunoterapia alérgica para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica crónica (CAC) en individuos sensibles a *Dermatophagoides farinae* (ácaro del polvo) y refractarios a los tratamientos convencionales, se realizó un ensayo clínico controlado y ciego en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, Colombia, entre agosto de 1990 y junio de 1993. Se estudiaron 18 hombres (82%) y 4 (18%) mujeres con edades entre los 5 y 25 años pero en su mayoría menores de 11 años (63.6%); la evolución de su enfermedad era mayor de 5 meses. Se excluyeron los pacientes que habían recibido previamente algún esquema de inmunoterapia o que eran sensibles a otros aeroalergenos. En 14 pacientes (63.6%) se administró el esquema agrupado (tipo *cluster*) y en ocho (36.4%) el convencional. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades; en 16 pacientes (72.7%) hubo mejoría subjetiva parcial, demostrada por el interrogatorio, y en 15 (68.2%) mejoría objetiva parcial evidenciada por el examen oftalmológico. En tres pacientes de tratamiento agrupado no se obtuvo mejoría. Los síntomas que más disminuyeron al finalizar el seguimiento fueron el prurito en 16 casos (72.7%) y el lagrimeo (15 casos;

68.2%); sólo en 4 de los 11 pacientes (36.4%) que al inicio del estudio tenían papilas se observó la desaparición de éstas, a pesar de una buena respuesta clínica.

Se concluyó que la inmunoterapia es útil en el manejo de la CAC refractaria a tratamientos convencionales y no se encontraron diferencias significativas entre los dos esquemas utilizados.

## **PALABRAS CLAVE**

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA CRÓNICA REFRAC-  
TARIA  
INMUNOTERAPIA CONVENCIONAL  
INMUNOTERAPIA AGRUPADA  
*CLUSTER THERAPY*  
*DERMATOPHAGOIDES FARINAE*  
ÁCAROS

---

DOCTORA MARÍA ELENA GONZÁLEZ A., Médica Oftalmóloga;  
DOCTOR CARLOS ANDRÉS MOLINA, Médico Oftalmólogo;  
DOCTOR SANTIAGO MEJÍA M., Médico Oftalmólogo; DOCTOR  
FERNANDO MONTOYA MAYA, Profesor Titular, Centro de Inves-  
tigaciones Médicas; todos de la Facultad de Medicina, Universidad  
de Antioquia, Medellín, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La conjuntivitis alérgica crónica (CAC) es una entidad frecuente y poco estudiada en nuestro medio, en donde no contamos con una descripción precisa de su comportamiento clínico ni se han definido criterios diagnósticos. Se presenta principalmente en gente joven, entre los 5 y los 30 años, con predominio en mujeres (60% de los casos). En las dos terceras partes de estos pacientes se encuentra historia familiar de alergia; localmente, los ácaros juegan el papel etiológico más importante, a diferencia de otros países en donde se asocia más frecuentemente con sensibilización a pólenes (1-4).

Típicamente el paciente consulta por sintomatología persistente durante meses o años; el principal síntoma es el prurito continuo o intermitente, generalmente debajo del párpado superior o en el canto interno; se presentan además congestión de ambas conjuntivas, edema del párpado superior y lagrimeo y puede haber fotofobia y ardor.

El examen con lámpara de hendidura no detecta signos específicos; pueden verse folículos y papilas en la conjuntiva del párpado superior pero generalmente no se observan queratitis, papilas gigantes ni compromiso limbar; es una entidad de muchos síntomas pero pocos signos. Puede presentarse en forma unilateral (4).

El diagnóstico se hace con base en la historia clínica y se confirma con algunos exámenes de laboratorio. En la mayoría de los pacientes alérgicos, una historia adecuada, el examen físico, las pruebas cutáneas para detectar IgE específica y las de provocación conjuntival, son suficientes para llegar al diagnóstico (5).

Por su falta de sensibilidad y especificidad, la detección de eosinófilos sanguíneos no contribuye al diagnóstico de esta enfermedad. Su hallazgo en el raspado conjuntival, dada su baja sensibilidad (25%), tampoco resulta de utilidad en la evaluación de esta entidad. Lo mismo puede decirse de la determinación de la IgE sérica total, que carece de sensibilidad y especificidad. La IgE sérica específica sería un procedimiento alternativo pero, dado su alto costo, enfrenta limitaciones en nuestro medio, además de su inferior sensibilidad comparada con las pruebas intradérmicas (5-6).

Con respecto al tratamiento, se han utilizado gran variedad de fármacos como vasoconstrictores, anti-histamínicos, estabilizantes del mastocito, etc., pero la mejoría ha sido sólo parcial; se han dejado de lado

medidas como la **inmunoterapia alérgica**, por desconocimiento de su efectividad y falta de técnicas estandarizadas para su manejo. En la **inmunoterapia** se administran dosis crecientes de un extracto alérgico específico, con el propósito de alterar la respuesta inmune del paciente y, de esta manera, aminorar los síntomas alérgicos (7-9).

Se ha descrito una gran variedad de cambios inmunológicos tras la inmunoterapia; sin embargo, es difícil definir con exactitud cuáles son los más importantes con respecto a la mejoría clínica de cada paciente (7).

Los estudios realizados con inmunoterapia alérgica han mostrado lo siguiente:

a) La respuesta clínica depende de la administración de una concentración suficiente del extracto alérgico y pequeñas dosis resultan ineficientes.

b) Los resultados son específicos sólo para él o los alérgenos administrados al paciente y no se consigue ningún efecto contra los que no estén incluidos en los extractos.

c) Puede haber recaídas si se suspende la inmunoterapia de mantenimiento (7). No es posible predecir el intervalo que transcurrirá antes de que aparezca una recrudescencia, luego de suspendida la inmunoterapia (7).

La determinación de los pacientes que con mayor probabilidad se beneficiarán de la inmunoterapia, requiere la demostración de que el cuadro del paciente sí es mediado por IgE. La inmunoterapia está indicada en aquellos individuos que no responden satisfactoriamente al manejo médico o que presentan efectos colaterales indeseables (4,7).

En forma arbitraria se pueden dividir en 3 los esquemas existentes de inmunoterapia: a. En la terapia convencional se aplican una o dos dosis del alérgeno por semana. b. En la terapia agrupada (inmunoterapia *cluster*) se administran, una vez a la semana, todas las dosis crecientes de una determinada concentración del alérgeno. c. La terapia acelerada (inmunoterapia *rush*) aplica más de una concentración semanal del alérgeno en cuestión.

No existen estudios controlados que evalúen la efectividad de la inmunoterapia alérgica en el manejo de la CAC y sólo se dispone de observaciones aisladas en pacientes sometidos a la forma convencional, cuando ya no se tienen más recursos terapéuticos.

Se pretendió en este estudio demostrar la efectividad de la inmunoterapia alérgica específica contra *D. farinae* y confrontar las modalidades de administración, convencional y agrupada, en individuos con conjuntivitis alérgica crónica sensibilizados a ácaros del polvo y refractarios a otros tratamientos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En forma aleatoria se administraron dos esquemas de inmunoterapia a una muestra de 22 pacientes con diagnóstico de CAC inducida por ácaros y resistente al tratamiento médico convencional.

La captación de los pacientes se llevó a cabo a través de la consulta externa del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de la ciudad de Medellín, a partir del primero de agosto de 1990. Se incluyeron individuos de ambos sexos, entre 5 y 25 años de edad, que consultaron por cuadro de CAC refractaria al tratamiento médico y que no habían recibido previamente ningún tipo de inmunoterapia alérgica.

Se tomaron como criterios diagnósticos para ingresar al estudio los siguientes:

1) Clínicos: Presencia de prurito (intermitente o continuo), por un período de 6 meses o más, y uno o varios de los siguientes síntomas o signos por igual lapso: Lagrimeo, inyección y edema conjuntivales.

2) Criterios de laboratorio:

a. Intradermorreacción positiva a *D. farinae*

Para la realización de esta prueba se inyectaron 0.03 ml del extracto alérgico, vía intradérmica, a la concentración de 1:1.000 peso/volumen (p/v), en el tercio superior de uno de los brazos.

En la intradermorreacción se utilizaron 16 extractos alérgicos marca Dome-Hollister-Stier:

- ácaros: *D. farinae* y *D. pteronyssinus*.

— Pólenes: *Ambrosia eliator*, *Cinodon dactylon*, *Poa pratensis*, *Plantago lanceolata*, *Amaranthus spp*, *Rumex spp*.

— Epitelios: Perro, gato, caballo.

— Plumas.

- Hongos: *Fusarium*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Monilia sitophyla*.

— Control positivo: Histamina al 1:10.000.

— Control negativo: Solución salina tampón con fenol.

Se consideró positivo un alérgeno cuando la reacción cutánea a él fue igual o mayor que el control positivo. El control negativo siempre fue negativo.

b. Pruebas de provocación conjuntival igualmente positivas para *D. farinae*. Para la prueba se instiló en un ojo una gota del extracto acarino concentrado al 1/20 (p/v) y en el otro una gota del vehículo (control negativo). Se consideró positiva la provocación cuando el paciente presentó prurito en los primeros tres a quince minutos posteriores a la aplicación del alérgeno, seguido de hiperemia conjuntival que pudo durar 60 a 90 minutos.

Los pacientes seleccionados fueron aquéllos con un cuadro compatible con base en los criterios clínicos ya mencionados y sensibles al ácaro, tanto por la prueba intradérmica como por la provocación conjuntival. Se excluyeron los individuos que previamente habían recibido algún esquema de inmunoterapia, los pacientes multisensibilizados y aquéllos que no cumplieron con las normas de tratamiento o seguimiento.

## ASIGNACIÓN DE LA TERAPIA

La distribución de los pacientes en los dos esquemas de inmunoterapia se realizó en forma aleatoria. Los esquemas empleados fueron los siguientes:

### Inmunoterapia convencional

Consistió en la aplicación del alérgeno de *D. farinae* 2 veces por semana hasta llegar a la dosis máxima tolerable o de sostenimiento y luego una sola aplicación semanal hasta completar un año de tratamiento. La dosis de iniciación fue aquélla que no produjo ninguna reactividad cutánea. La concentración máxima a aplicar fue 1:2.000 p/v. La concentración del alérgeno a partir de 1:2.000 se diluyó de 10 en 10 (1:20.000 - 1:200.000 - 1:2.000.000, etc). Para efectos prácticos se rotularon las diluciones así:

— Frasco N° 4 : 1: 2.000

— Frasco N° 3 : 1: 20.000

— Frasco N° 2 : 1: 200.000

— Frasco N° 1 : 1: 2.000.000

A partir de esta dilución se denominaron titulados, así:

Titulado N° 1 : 1: 20.000.000

Titulado N° 2 : 1: 200.000.000

Y así sucesivamente. El volumen que se inyectaba era ascendente; se iniciaba con 0.05 ml y en la próxima aplicación 0.1 ml, luego 0.2 ml, 0.4 ml y 0.5 ml; a partir de esta dosis se pasaba a la concentración 10 veces mayor y así hasta llegar a la dosis de sostenimiento (máxima tolerable por el paciente sin sobrepasar la concentración 1: 2.000).

### Inmunoterapia agrupada (*Cluster therapy*)

Una vez por semana se aplicó el extracto de *D. farinae*, cinco dosis consecutivas a intervalos de 15 minutos y en volúmenes crecientes (0.05 ml, 0.1 ml, 0.2 ml, 0.4 ml, 0.5 ml). Cada semana se aumentó 10 veces la concentración del alérgeno, aplicando las mismas 5 dosis, con el mismo intervalo, hasta llegar a la dosis de sostenimiento. Una vez alcanzada ésta, se continuó con una sola aplicación a la semana hasta completar el año de tratamiento.

Si se presentaba alguna reacción local o sistémica atribuible al extracto aplicado, con cualquiera de los dos esquemas expuestos, se pasaba a la dilución anterior (10 veces menor). Cuando el paciente reaccionaba en tres oportunidades a una misma concentración del alérgeno, la concentración anterior (10 veces menor) se consideraba la dosis máxima permisible y con ella se hacía el sostenimiento. Se hicieron evaluaciones cada tres meses (período de seguimiento).

Los médicos encargados de la evaluación oftalmológica desconocían el esquema que estaba recibiendo cada paciente. La información individual se recolectó en un modelo de historia clínica diseñado para el efecto. Las variables fueron evaluadas de la siguiente manera:

#### a. Prurito:

- 0: Ausente
- 1: 1-3 días de duración.
- 2: 4-7 días de duración.
- 3: Mayor de 7 días.

#### b. Lagrimeo:

- 0: Ausente.
- 1: 1-3 días de duración.
- 2: 4-7 días de duración.
- 3: Mayor de 7 días.

#### c. Inyección conjuntival:

- 0: Ausente.
- 1: Presente.

#### d. Papilas:

- 0: Ausentes.
- 1: Presentes.

#### e. Edema conjuntival:

- 0: Ausente.
- 1: Presente.

### CRITERIOS DE MEJORÍA

Se tomaron con base en el puntaje obtenido por cada paciente en el examen de ingreso y su comparación con el obtenido al completar el año de tratamiento. Se clasificaron en mejoría total, parcial o nula.

**Mejoría total:** Cuando al año de tratamiento no se encontraron síntomas o signos de la enfermedad. La sumatoria de signos y síntomas fue igual a cero.

**Mejoría parcial:** Cuando al año de tratamiento se obtuvo una sumatoria entre 1 y un número menor que el obtenido al examen de ingreso.

**Mejoría nula:** Cuando al año de tratamiento se obtuvo una sumatoria igual o mayor que la obtenida al examen de ingreso.

Se denominó **mejoría objetiva** la evaluada por el médico examinador y **subjettiva** la relatada por el paciente o sus padres, de acuerdo a la escala indicada.

### ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se realizó análisis de varianza para mediciones repetidas, contrastando cada uno de los signos o síntomas dentro de cada esquema y en cada uno de los períodos de seguimiento, así como entre los dos esquemas de evaluación. Para tal efecto se utilizó el paquete Statistica 4.0 bajo ambiente Windows.

### RESULTADOS

Ingresaron al estudio 32 pacientes con diagnóstico de CAC de los cuales sólo 22 cumplieron con el esquema de tratamiento asignado. Dieciocho de ellos (82%) fueron hombres con edades comprendidas entre 5 y 25 años (15.6 años en promedio) y en su mayoría menores de 11 años (14 pacientes; 63%). En 14 individuos (63.6%) la enfermedad tenía una evolución mayor de dos años.

Antes del ingreso al estudio 10 pacientes (45.5%) habían recibido tres o más medicamentos; la droga

más utilizada fue el cromoglicato de sodio seguida por los esteroides, los antihistamínicos, los vasoconstrictores y la ciclosporina oftálmica.

Un solo paciente tenía antecedentes personales de alergia y en 12 (54.5%) había antecedentes familiares de la misma.

En 8 pacientes (36.4%) se administró inmunoterapia convencional y en catorce (63.6%) agrupada. Se obtuvo mejoría parcial en 11 (78.6%) de los tratados con el esquema agrupado y en todos los que recibieron el convencional, sin diferencias estadísticamente significativas.

Independientemente del tratamiento recibido se encontró una mejoría parcial en 19 casos (86.4%), que fue subjetiva parcial en 16 (72.7%) y objetiva parcial en 15 (68.2%).

Ningún paciente tuvo mejoría total y se presentaron tres fracasos (13.6%), todos pertenecientes al grupo de inmunoterapia agrupada.

Los signos y síntomas disminuyeron en forma significativa a partir del tercer mes de tratamiento tanto con el esquema convencional como con el agrupado ( $p < 0.05$ ). La mejoría clínica más notoria se demostró con la disminución del prurito en 16 casos (72.7%) y del lagrimeo en 15 (68.2%).

Once de los 22 pacientes tenían papilas en el examen inicial y sólo en cuatro (36.4%) habían desaparecido al finalizar el tratamiento.

Durante el tratamiento no se presentaron efectos adversos locales ni sistémicos.

## DISCUSIÓN

La CAC es una entidad frecuente, cuyo comportamiento clínico puede variar desde un compromiso leve hasta uno severo y persistente, de difícil control.

Las alternativas terapéuticas empleadas e informadas hasta el momento, son los antihistamínicos, el cromoglicato de sodio, los esteroides tópicos, el nedocromil, los antiinflamatorios no esteroides locales y sistémicos y la ciclosporina tópica (10-16).

No existen informes en la literatura nacional o mundial sobre la utilización de la inmunoterapia en el manejo de la CAC refractaria a otros tratamientos y tampoco sobre la comparación de diferentes esquemas de administración de la misma.

Conocemos dos publicaciones sobre inmunoterapia alérgica controlada frente a placebo, ambos

con buenos resultados, en individuos con conjuntivitis alérgica no refractaria a otras terapias; un estudio mejicano que utilizó inmunoterapia con gotas oftálmicas de aeroalergenos, durante 1 a 2 años, y otro español con inmunoterapia subcutánea en pacientes con conjuntivitis alérgica al gato tratados durante un año (17,18).

Si bien la inmunoterapia acelerada fue introducida por Freeman en 1930 en el manejo de la rinitis estacional (19), las primeras publicaciones sobre inmunoterapia agrupada aparecieron en 1986 y evaluaron la efectividad del método en el manejo de niños asmáticos sensibilizados a *Cladosporium herbarum* (20). Entre 1987 y 1988 se describieron las mismas observaciones pero en asmáticos adultos sensibles al mismo agente (21). Entre 1991 y 1992 investigadores españoles describieron el manejo con inmunoterapia agrupada, de pacientes riniticos sensibles a *Lolium spp* y asmáticos y/o riniticos sensibles a *Dermatophagoides pteronyssinus* (22-23).

De acuerdo a nuestros resultados, con la inmunoterapia no se obtiene la curación total de la CAC pero sí resulta ser una alternativa importante en el control de casos difíciles y sería pertinente realizar otros ensayos controlados para definir su papel en el manejo de tan compleja enfermedad. La efectividad similar de los dos esquemas ensayados posibilita que el médico elija uno de ellos de acuerdo a la disponibilidad de tiempo del paciente y a su grado de tolerancia. Los resultados obtenidos son similares a los informados por Duque y Restrepo (11) utilizando ciclosporina al 0.5% en solución acuosa para el manejo ambulatorio de casos de CAC refractaria, como otro enfoque terapéutico para la enfermedad. El manejo de la CAC refractaria a los tratamientos convencionales aún no está esclarecido y resultan pertinentes todos los esfuerzos encaminados a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la enfermedad.

---

## SUMMARY

### IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CHRONIC ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

Between August 1990 and June 1993, a blind clinic assay was carried out at Hospital Universitario San Vicente de Paúl, in Medellín, Colombia, with the purpose of evaluating the

response to two immunotherapy schemes (cluster and conventional), for treatment of Chronic Allergic Conjunctivitis (CAC) refractory to conventional pharmacological treatments, in patients sensitized to *Dermatophagoides farinae*. The study was performed on 22 patients aged 5-25 years. The evolution of the disease had been 6 months or longer. Patients who had previously received an immunotherapy scheme or showed sensitivity to other aeroallergens were excluded. Fourteen patients (63.6%) received the cluster scheme and eight (36.4%) the conventional one. No statistically significant differences were found between the two groups. In 16 patients (72.7%) partial subjective improvement and in 15 (68.2%) partial objective improvement were observed. Most notoriously improved were scratching (16 cases; 72.7%) and tearing (15 cases 68.2%). Papillary hypertrophy persisted in 7 (63.6%) of the 11 patients that presented it at the beginning of the study, regardless of good clinical response. It is concluded that immunotherapy is useful for the treatment of refractory CAC and that there are no significant differences between cluster and conventional schemes.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. KATHRYN H. Principles of general Immunology. En: ... San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1989-1990: 242-270.
2. BLOOMFIELD S. Clinical allergy and immunology of external eye. En: DUANE T. Clinical Ophthalmology. Miami: Lippincot, 1987; 4: 1-25.
3. FRIEDLAENDER M. Aspectos inmunológicos de las enfermedades oculares. *JAMA* 1987; 258: 119-120.
4. MICHEL E. Chronic allergic conjunctivitis. *Internat Ophthalmol Clin* 1988; 28: 321-324.
5. MORENO G. Métodos diagnósticos en alergia. En: SÁNCHEZ, M. Manual Latinoamericano de Alergia e Inmunología. Bogotá: Guadalupe, 1987: 281-288.
6. ABELSON M. Conjunctival eosinophils in allergic ocular disease. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 555-556
7. CRETICOS P. Inmunoterapia con alérgenos. *JAMA* 1989; 513: 59-67.
8. GREIDING L. Inmunoterapia. En: SÁNCHEZ M. Manual Latinoamericano de Alergia e Inmunología. Bogotá: Guadalupe, 1987: 451-461.
9. WARNER J. Inmunoterapia. *Lancet* 1987; 3: 487-505.
10. BENEZRA D. et al. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eye drops. *Transplant Proc* 1988; 20: 644-649.
11. DUQUE B, RESTREPO C. Tratamiento de la conjuntivitis alérgica crónica con ciclosporina tópica. *CES Medicina* 1992; 6: 113-118.
12. LEINO M, CARLSON C, JAANIO E, et al. Double-blind group comparative study of 2% nedocromil sodium eye drops with placebo eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Ann Allergy* 1990; 64: 398-402.
13. GUPTA S, KHURANA AK, AHLUWALIA BK, GUPTA NC. Topical indomethacin for vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Copenh* 1991; 69: 95-98.
14. BONINI S, RUGGIERI ML, VARGIU G. Nedocromil sodium and astemizole, alone or combined, in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. A multicentre double blind clinical trial. *Acta Ophthalmol Copenh* 1993; 71: 73-78.
15. CHAUDHARY KP. Evaluation of combined systemic aspirin and cromolyn sodium in intractable vernal catarrhal conjunctivitis. *Ann Ophthalmol* 1990; 22: 314-318.
16. ODELRAM H, BJORKSTEIN B, AF-KLERCKER T, et al. Topical levocabastine versus sodium cromoglycate in allergic conjunctivitis. *Allergy* 1989; 44: 432-436.
17. ROBBIO L. Inmunoterapia vía ocular. *Alergia Mex* 1989; 36: 79-81.
18. CUESTA J, ÁLVAREZ E, PUYANA J, et al. Evaluación de la inmunoterapia en la conjuntivitis alérgica al gato. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Valencia, 1991.
19. FREEMAN J. Rush inoculation with special reference to hay fever treatment. *Lancet* 1930; 1: 744.
20. DREBORG S, AGRELL B, FOUCARD T, et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986; 41: 131-140.
21. MALLING HJ, DREBORG S, WEEKE B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41: 507-519.
22. FERNÁNDEZ L, GARCÍA D, DUFFORT O, et al. Tolerancia, resultados clínicos y cambios inmunológicos tras la administración de inmunoterapia según una pauta tipo cluster. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Valencia, 1991.
23. MURO MD, QUIRCE S, ÁLVAREZ MJ, et al. Comparison of cluster and conventional immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II Symposium Internacional de Inmunoterapia.