

Inmunoterapia tópica en alergia ocular

Local immunotherapy in ocular allergy

Jorge Amadeo Núñez

Instituto Argentino de Alergia e Inmunología

Correspondencia: Jorge Amadeo Núñez: Medrano 291, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA 2006;37(3):96-102

Resumen

La conjuntivitis alérgica se asocia con frecuencia a rinitis alérgica, asma o eccema, y sus síntomas son usualmente moderados y menos molestos para el paciente que la patología asociada. Pero a veces la conjuntivitis es la única o principal manifestación; los síntomas se vuelven sumamente molestos y perturban la vida normal del paciente.

En este artículo hacemos en primer lugar una breve revisión de los distintos tipos de conjuntivitis alérgicas y de sus principales características clínicas y fisiopatogénicas.

El tratamiento de las conjuntivitis alérgicas comprende la evitación de los alérgenos, el uso de drogas específicas y no específicas y la inmunoterapia específica.

La inmunoterapia específica ha sido usada desde hace muchos años para el tratamiento de las rinoconjuntivitis alérgicas. Actualmente es administrada por diferentes vías. La vía subcutánea ha probado ser efectiva en numerosos estudios efectuados hasta la fecha, pero presenta algunas desventajas, como la escasa *compliance*, el alto costo y en raros casos reacciones anafilácticas severas. La vía sublingual ha sido utilizada con buenos resultados. El uso de la inmunoterapia nasal ha declinado en los últimos años y se la recomienda como tratamiento preestacional en las rinitis polínicas. Con respecto a las vías oral y bronquial, los resultados analizados son conflictivos y prácticamente han dejado de usarse.

A principios de la década del noventa, desarrollamos un método de inmunoterapia local por vía conjuntival en pacientes con conjuntivitis alérgica como principal síntoma de su patología alérgica, y los resultados fueron altamente satisfactorios. Basados en esta experiencia clínica, diseñamos un estudio para comprobar estos buenos resultados. Seleccionamos 24 pacientes con conjuntivitis alérgica como síntoma principal de su patología alérgica. En todos los casos los alérgenos desencadenantes eran los ácaros del polvo doméstico. Evaluamos el efecto de la inmunoterapia conjuntival con extractos estandarizados de *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre el test de provocación conjuntival con dicho alérgeno. El estudio fue realizado a doble ciego controlado con placebo. Después de 6 meses de tratamiento, el puntaje de síntomas luego del test de provocación decreció significativamente en el grupo activo mientras que no se observaron diferencias significativas en el grupo placebo. Además de los datos mostrados en el estudio, se observó una mejoría clínica importante en el grupo activo, con un consumo menor de medicamentos. Hubo además un descenso en los valores de IgE en lágrima. En cambio la IgE en suero no experimentó variaciones significativas.

Actualmente, estamos evaluando el efecto de la inmunoterapia conjuntival en el test de provocación conjuntival mediante la determinación de *triptasa* en lágrima, que es una proteasa que se utiliza como marcador específico de la activación de los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En un grupo de pacientes con conjuntivitis alérgica sensibles a ácaros, dosamos la triptasa en lágrima antes y 20 minutos después del estímulo antigénico. Previo al tratamiento con inmunoterapia conjuntival, no encontramos triptasa antes del estímulo. Luego del test de provocación el valor hallado fue de 4,3 µg. Luego de 2 meses de tratamiento el valor basal fue de 1,3 µg, pero luego del TPC el valor fue de 1,7 µg. Por lo tanto, a pesar del incremento de los valores de la triptasa basal, hubo una disminución significativa de la triptasa luego del test de provocación en los pacientes sometidos a tratamiento.

En conclusión, podemos decir que la inmunoterapia local conjuntival es una buena alternativa para tratar a pacientes con conjuntivitis alérgica, especialmente si son monosensibilizados, y puede ser usada sola o en combinación con inmunoterapia subcutánea o sublingual.

Palabras clave: conjuntivitis alérgica, inmunoterapia local por vía conjuntival, test de provocación conjuntival, triptasa.

Abstract

Allergic conjunctivitis is often associated with allergic rhinitis and/or asthma, its symptoms are usually mild and less annoying than the symptoms of the associated pathology. But sometimes conjunctivitis is the main manifestation of the allergic diseases and disturbs the normal life of the patient.

In this article, we first briefly review the different types of allergic conjunctivitis and its clinical and pathogenic characteristics.

Treatment of allergic conjunctivitis involves allergen avoidance, non specific and specific drugs and specific immunotherapy.

Immunotherapy has been used for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis for many years. At present immunotherapy is administered by different routes. Subcutaneous immunotherapy has been proven effective in many controlled trials for many years but it has some disadvantages. Sublingual immunotherapy has been used successfully in recent years. The use of local nasal immunotherapy has been declining in recent years and it could be recommended as preseasonal treatment for pollen induced rhinitis and in patients with rhinitis with poor compliance to subcutaneous immunotherapy. Oral and bronchial immunotherapy are not used at present.

In the early 1990s, we developed a method of local conjunctival immunotherapy (LCIT) in patients with allergic conjunctivitis as the main symptom of their allergic disease,. The results were extremely satisfactory in many patients.

Based on this clinical experience, we designed a study in order to prove these good results. We studied 24 patients with allergic conjunctivitis as the main symptom of their allergic disease. In all the patients the causative allergens were house dust mites.. We evaluated the effect of LCIT with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) extracts on antigen-specific conjunctival provocation test (CPT) in a double blind, placebo-controlled study. After six months of LCIT the scores of symptoms after CPT significantly decreased in the actively treated group, whereas no difference was observed in the control group. Besides the data shown in this study, a clinical improvement in the group treated with LCIT was observed and the drug consumption was significantly lower in the active group. There was also a decrease in tears IgE values but there were no significant changes in IgE blood levels.

Currently, we are evaluating the effect of LCIT on CPT by determining tear tryptase.

Tryptase has been used as a specific indicator of mast-cell activation in the immediate hypersensitivity reaction.

We determined tear tryptase 20 minutes after the challenge with the allergen. We did not find tear tryptase before CPT. Post CPT the average level of tryptase was 4,3 µg. After 2 months of LCIT the average level of basal tryptase was 1,3 µg, but after CPT the average level was 1,7 µg. We can see that despite the increase in basal tryptase, we observe a significant decrease in tryptase levels after CPT in the treated patients.

Our conclusion is that LCIT is a useful alternative to other routes of immunotherapy in patients with allergic conjunctivitis, and can be used in association with subcutaneous or sublingual immunotherapy.

Key words: allergic conjunctivitis, local conjunctival immunotherapy, conjunctival provocation test, tryptase.

Introducción

La conjuntivitis alérgica es una de las patologías que con mayor frecuencia es observada por alergistas y oftalmólogos. Muchas veces se asocia a rinitis, asma o eccema, patologías a las que tanto el paciente como el médico les dan mayor trascendencia. Pero a veces la conjuntivitis es la única o principal manifestación; los síntomas se vuelven sumamente molestos y perturban la vida normal del paciente, y pueden aparecer complicaciones como infecciones virales agregadas, glaucoma o cataratas, frecuentemente por mal manejo terapéutico. El uso excesivo de colirios puede producir sensibilización a algún fármaco presente en su composición, lo que contribuye a agravar el cuadro. Es por ello que consideramos de im-

Abreviaturas	
CAE	Conjuntivitis alérgica estacional
CAP	Conjuntivitis alérgica perenne
QCV	Queratoconjuntivitis vernal
QCA	Queratoconjuntivitis atópica
CGP	Conjuntivitis gigantopapilar
ITLC	Inmunoterapia local por vía conjuntival
TPC	Test de provocación conjuntival
Dp	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>

portancia fundamental en estos pacientes, hacer un correcto diagnóstico que nos permita determinar su etiología, diferenciarla de otras patologías no alérgicas e instituir la terapéutica adecuada para cada caso.

Clasificación y patogenia de las conjuntivitis

Se han descrito cinco tipos de conjuntivitis alérgica:¹

- Conjuntivitis alérgica estacional (CAE)
- Conjuntivitis alérgica perenne (CAP)
- Queratoconjuntivitis vernal (QCV)
- Queratoconjuntivitis atópica (QCA)
- Conjuntivitis gigantomapilar (CGP)

Nosotros clasificamos a las conjuntivitis alérgicas de acuerdo con su gravedad y el compromiso de la córnea, de la siguiente manera (Tabla 1).

No es el objetivo de este artículo describir cada uno de los tipos de conjuntivitis, pero creemos oportuno revisar brevemente algunas de sus características.

Si bien hay diferencias en su patogenia y presentación clínica, todos los tipos de conjuntivitis están probablemente interrelacionados y constituyen distintas etapas de una misma patología. Las CAE y CAP usualmente presentan síntomas leves, que a veces pueden tornarse más severos, pero no llegan a alcanzar la gravedad de la QCV y QCA, en las cuales la córnea se halla habitualmente afectada. La CGP está asociada al uso de lentes de contacto y presenta características clínicas parecidas a la conjuntivitis vernal.

En todas las formas de conjuntivitis se observan reacciones de hipersensibilidad tipo 1, y muchos pacientes presentan niveles elevados de IgE tanto en suero como en lágrimas.

En las CAE y CAP encontramos IgE a alérgenos específicos, como pólenes en el caso de las estacionales, y ácaros, hongos, epitelios, etc. en las perennes. La célula principal implicada en su patogenia es el mastocito. En cambio en QCV y QCA, aunque muchas veces se encuentran niveles elevados de IgE en suero y lágrima, la

sensibilidad a alérgenos suele no estar bien definida y los linfocitos Th2, los eosinófilos y sus productos juegan un papel fundamental.

En las conjuntivitis por contacto, puede haber sensibilidad a los medicamentos y conservantes presentes en los colirios usados repetidamente en estos pacientes, así como a cosméticos.

Inmunoterapia en las conjuntivitis alérgicas

El tratamiento de las conjuntivitis alérgicas comprende:

- 1) Evitación de los alérgenos.
- 2) Drogas específicas y no específicas.
- 3) Inmunoterapia específica.

En este artículo vamos a referirnos a la inmunoterapia específica.

De acuerdo con los *position papers* de la Organización Mundial de la Salud (WHO)² y de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI),³ la inmunoterapia puede administrarse por las siguientes vías:

- 1) Subcutánea
- 2) Local
 - a) Sublingual
 - b) Nasal
 - c) Bronquial
 - d) Oral

Nosotros agregamos la *vía conjuntival*, con la cual en nuestra experiencia hemos obtenido resultados promisorios.

La vía subcutánea ha probado ser efectiva para el tratamiento de las rinoconjuntivitis alérgicas en numerosos estudios realizados desde hace muchos años. Pero tiene algunas desventajas, como la escasa adherencia, el alto costo y, en raros casos, reacciones anafilácticas severas.⁴ Es por ello que se han intentado nuevas rutas para administrar la inmunoterapia. En los últimos años, han aparecido numerosos estudios utilizando las nuevas vías. De acuerdo con la WHO y la EAACI, para ser considerados válidos los estudios deben cumplir los siguientes criterios:

- 1) Estudios doble ciego, controlados por placebo.
- 2) Publicados en inglés, en revistas con jurado de aceptación.
- 3) Vacunas con alérgenos y dosis definidos.
- 4) Puntaje de síntomas y consumo de medicamentos.
- 5) Protocolos de tratamiento y análisis estadísticos apropiados incluyendo como mínimo 7 pacientes por grupo.

De esta forma, en las distintas revisiones aparecidas, se puede apreciar que la mayoría de los estudios con inmunoterapia sublingual fueron exitosos.⁵⁻⁷ Por otra parte, la inmunoterapia nasal ha demostrado ser efectiva, pero

Tabla 1

Conjuntivitis alérgicas.

Que no comprometen la visión

Conjuntivitis alérgica estacional (CAE)
Conjuntivitis alérgica perenne (CAP)
Conjuntivitis por contacto

Que comprometen la visión

Queratoconjuntivitis vernal (QCV)
Queratoconjuntivitis atópica (QCA)
Conjuntivitis gigantomapilar (CGP)

presenta algunos inconvenientes, como las reacciones locales, por lo que su uso ha declinado en los últimos años y se la recomienda como tratamiento preestacional en las rinitis polínicas.^{5,6} Con respecto a las vías oral y bronquial, los resultados analizados son conflictivos y prácticamente han dejado de usarse.^{2,3}

A principios de la década del noventa, basados en los buenos resultados de experiencias con inmunoterapia nasal en pacientes con rinitis alérgica, desarrollamos un método de inmunoterapia local por vía conjuntival (ITLC) en pacientes con conjuntivitis alérgica como principal síntoma de su patología alérgica. Los resultados fueron altamente satisfactorios. Revisando la literatura, no encontramos ningún trabajo que utilice este método, excepto uno realizado por Del Prete,⁸ que no cumplía con criterios estrictos en su metodología.

Basados en esta experiencia clínica, diseñamos un estudio para comprobar estos buenos resultados.⁹ Seleccionamos 24 pacientes con conjuntivitis alérgica como síntoma principal de su patología alérgica. En todos los casos los alérgenos desencadenantes eran los ácaros del polvo doméstico, que constituyen la causa más frecuente de conjuntivitis alérgica perenne.^{10,11}

Evaluamos el efecto de ITLC con extractos estandarizados de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) a través del test de provocación conjuntival (TPC) con dicho alérgeno, ya que lo consideramos el más confiable para evaluar la hipersensibilidad a un alérgeno en este tipo de pacientes. El estudio fue realizado a doble ciego controlado por placebo.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Historia típica de conjuntivitis alérgica.
- 2) Niveles elevados de IgE total e IgE específica en suero y lágrimas.
- 3) Prick test positivo (2+ a 3+) para Dp.
- 4) RAST positivo (Clase 3 o 4) para Dp.
- 5) Respuesta positiva al TPC.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Uso prolongado de corticoides y descongestivos conjuntivales.
- 2) Inmunoterapia previa.
- 3) Sensibilidad a otros alérgenos.
- 4) Lactancia o embarazo.

El TPC con alérgenos específicos ha demostrado en numerosos estudios ser un método preciso y seguro para reproducir la respuesta conjuntival desencadenada por la degranulación de los mastocitos mediada por IgE.¹²⁻¹⁴ El TPC ha sido usado con los siguientes objetivos:

- 1) Confirmar el diagnóstico de alergia sistémica.
- 2) Estudiar los fenómenos de alergia ocular.
- 3) Estudiar las células y mediadores de la respuesta alérgica.
- 4) Evaluar la eficacia de la terapéutica antialérgica ocular.

Existe una correlación directa entre TPC positivo y otros test, como las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica.¹⁵ Además, algunos pacientes presentan TPC positivo sin que se encuentren parámetros positivos de hipersensibilidad sistémica, lo cual implica que la producción de IgE en la conjuntiva puede estar regulada localmente. La validez del TPC como modelo de respuesta alérgica conjuntival ha sido comprobada en numerosos estudios, particularmente aquellos en que se evalúa la eficacia de determinadas terapéuticas.^{13,16}

Existen diferentes métodos para evaluar el TPC:

- 1) Evaluación del puntaje de síntomas y signos.
- 2) Cuantificación del nivel de mediadores en lágrimas.
- 3) Evaluación de la citología conjuntival.

En este estudio utilizamos la evaluación del puntaje de síntomas y signos. El TPC fue realizado con diluciones crecientes de extractos de Dp instilados en el fórnix inferior. Treinta minutos después de la provocación se evaluó el enrojecimiento, lagrimeo, prurito y quemosis, en una escala de 4 puntos de acuerdo con el método propuesto por Abelson.¹² (Tabla 2). Se consideró el test positivo cuando se alcanzó un puntaje de 5 o superior.

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de 12. El primer grupo fue tratado durante 6 meses con extractos de Dp diluidos en solución salina. Se instiló diariamente una gota del antígeno en ambos ojos, en concentraciones crecientes comenzando con 10 AU/ml. La dosis de mantenimiento fue de 1000 AU/ml, o bien la máxima dosis que el paciente tolerara. El segundo grupo recibió placebo. Los síntomas fueron controlados con antihistamínicos orales o locales.

Se evaluó el TPC antes y después del tratamiento. Los pacientes no recibieron antihistamínicos en los 15 días previos a la realización del TPC.

Diez de los doce pacientes del grupo activo completaron el tratamiento. Un paciente se negó a continuar al experimentar reacción con 1000 AU/ml. Otro fue separado por no cumplir con el protocolo. Un paciente, que experimentó prurito y lagrimeo con 1000 AU/ml, continuó con 100 AU/ml hasta completar el tiempo estipulado de tratamiento.

El puntaje promedio de los síntomas antes y después del tratamiento y el puntaje promedio del grupo activo versus el grupo placebo se muestran en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Después de 6 meses de tratamiento, el puntaje de síntomas luego del TPC decreció significativamente en el grupo activo, mientras que no se observaron diferencias significativas en el grupo placebo (Gráfico 1).

Además de los datos mostrados en el estudio, se observó una mejoría clínica importante en el grupo activo, con un consumo menor de medicamentos. Hubo también un descenso en los valores de IgE en lágrima. En cambio, la

Tabla 2

Puntaje de síntomas y signos en el test de provocación conjuntival.

Lagrimeo

- 0 no
- 1 leve
- 2 moderado (debe soplar la nariz)
- 3 severo (lagrimeo continuo)

Prurito

- 0 no
- 1 leve (sensación intermitente)
- 2 moderado (continuo)
- 3 severo (deseo irresistible de frotar los ojos)

Enrojecimiento

- 0 no
- 1 leve
- 2 Moderado
- 3 severo

Quemosis

- 0 no
- 1 leve
- 2 moderado (eleva la conjuntiva, sobre todo en el limbo)
- 3 severo (protrusión de la conjuntiva)

IgE en suero no experimentó variaciones significativas.

Actualmente, en la práctica diaria hemos hecho algunas modificaciones en la administración de las gotas. La dilución de los extractos la efectuamos en preparados de lágrimas artificiales con el objetivo de obtener mejor tolerancia. Además, para hacer la administración más fácil, comenzamos con 10 AU/ml. La primera semana administramos 1 gota una vez por día, la segunda semana 2 veces por día, la tercera semana 3 y la cuarta semana 4 veces por día. En la quinta semana incrementamos la concentración 5 veces y repetimos el esquema.

Actualmente, estamos evaluando el efecto de la ITLC en el TPC mediante la determinación de *triptasa* en lágrima. La triptasa es una proteasa neutra que se halla en los gránulos secretorios de los mastocitos. Es uno de los mediadores liberados en los primeros minutos luego del estímulo con el alérgeno, y su nivel comienza a decrecer luego de media hora. La triptasa se utiliza como marcador específico de la activación de los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.¹⁷⁻¹⁹

En un grupo de pacientes con conjuntivitis alérgica sensibles a ácaros hemos dosado la triptasa en lágrima antes y 20 minutos después del estímulo antigénico me-

Tabla 3

Puntaje del test de provocación conjuntival antes y después del tratamiento.

1. Grupo tratado (n = 10)

Síntoma	Puntaje: promedio ± DE (mediana)		Valor p*
	Antes	Después	
Enrojecimiento	2,5 ± 0,53 (2,5)	1,3 ± 0,48 (1,0)	<0,00062
Quemosis	1,6 ± 0,7 (1,5)	0,6 ± 0,52 (1,0)	<0,0035
Lagrimeo	2,1 ± 0,32 (2,0)	0,7 ± 0,48 (1,0)	<0,00005
Prurito	2,0 ± 0,47 (2,0)	1,2 ± 0,42 (1,0)	<0,0021
Score total	8,2 ± 0,92 (8,5)	3,8 ± 1,32 (4,0)	<0,00015

2. Grupo placebo (n = 10)

Síntoma	Puntaje: promedio ± DE (mediana)		Valor p*
	Antes	Después	
Enrojecimiento	1,8 ± 0,79 (2,0)	1,7 ± 0,48 (2,0)	< 0,865
Quemosis	1,7 ± 0,48 (2,0)	1,5 ± 0,52 (1,5)	< 0,373
Lagrimeo	2,1 ± 0,32 (2,0)	1,9 ± 0,57 (2,0)	< 0,330
Prurito	2,3 ± 0,48 (2,0)	2,0 ± 0,47 (2,0)	< 0,177
Score total	7,9 ± 1,20 (8,0)	7,1 ± 1,45 (7,0)	< 0,244

*Wilcoxon Signed-Rank Test.

Núñez JA, Cuesta U. Allergol et Immunopathol 2000;28(6):301-330.

Gráfico 1

El promedio de los síntomas luego del TPC decreció significativamente en el grupo activo, pero ello no ocurrió en el grupo placebo. Núñez JA, Cuesta U. Allergol et Immunopathol 2000;28(6): 301-30.

Promedio de síntomas con test de provocación conjuntival

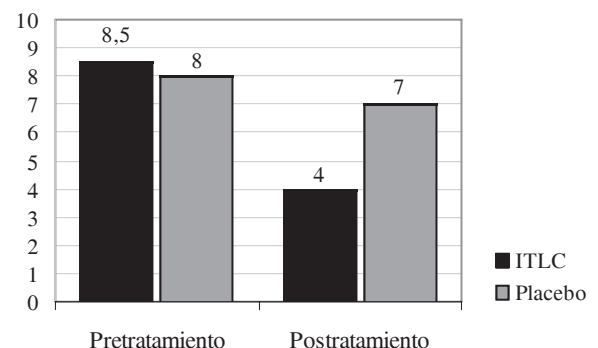


Tabla 4

Puntaje del test de provocación conjuntival. ITLC versus placebo.

1. Antes del tratamiento

Síntoma	Puntaje: promedio $\pm$ DE (mediana)		Valor p*
	ITLC (n = 10)	Placebo (n = 10)	
Enrojecimiento	2,5 $\pm$ 0,53 (2,5)	1,8 $\pm$ 0,79 (2,0)	< 0,042
Quemosis	1,6 $\pm$ 0,7 (1,5)	1,7 $\pm$ 0,48 (2,0)	< 0,575
Lagrimo	2,1 $\pm$ 0,32 (2,0)	2,1 $\pm$ 0,32 (2,0)	< 0,999
Prurito	2,0 $\pm$ 0,47 (2,0)	2,3 $\pm$ 0,48 (2,0)	< 0,177
Score total	8,2 $\pm$ 0,92 (8,5)	7,9 $\pm$ 1,2 (8,0)	< 0,502

2. Después del tratamiento

Síntoma	Puntaje: promedio $\pm$ DE (mediana)		Valor p*
	ITLC (n = 10)	Placebo (n = 10)	
Enrojecimiento	1,3 $\pm$ 0,48 (1,0)	1,7 $\pm$ 0,48 (2,0)	< 0,081
Quemosis	0,6 $\pm$ 0,52 (1,0)	1,5 $\pm$ 0,52 (1,5)	< 0,0033
Lagrimo	0,7 $\pm$ 0,48 (1,0)	1,9 $\pm$ 0,57 (2,0)	< 0,00047
Prurito	1,2 $\pm$ 0,42 (1,0)	2,0 $\pm$ 0,47 (2,0)	< 0,0021
Score total	3,8 $\pm$ 1,32 (4,0)	7,1 $\pm$ 1,45 (7,0)	< 0,00052

*Mann-Whitney Rank-Sum Test

Núñez JA, Cuesta U. Allergol et Immunopathol 2000;28(6):301-30.

diente el método INMUNOCAP. Los resultados obtenidos son sumamente interesantes (Tabla 5). Antes de comenzar el tratamiento con ITLC no encontramos triptasa antes del estímulo. Luego del TPC el valor hallado fue de 4,3 μ g. Luego de 2 meses de tratamiento, el valor basal fue de 1,3 μ g, pero luego del TPC el valor fue de 1,7 μ g.

Por lo tanto, a pesar del incremento de los valores de la triptasa basal, hubo una disminución significativa en su concentración luego del TPC en los pacientes sometidos a tratamiento. El incremento en los valores basales puede explicarse por la continua estimulación de los mastocitos por efecto de la inmunoterapia.

Conclusión

Podemos decir que la inmunoterapia local por vía conjuntival es una buena alternativa para tratar a pacientes con conjuntivitis alérgica, especialmente si son monosensibilizados, y puede ser usada sola o en combinación con inmunoterapia subcutánea o sublingual.

Tabla 5

Valores promedio de triptasa en lágrima.

	Basal	Después de TPC
Pretratamiento	0	4,3 μ g
Luego de 2 meses de ITLC	1,3 μ g	1,7 μ g

Aún no podemos establecer exactamente el mecanismo por el cual actúa la ITLC. Si bien podemos presumirlos, no hemos comprobado cuales son los cambios inmunológicos que ocurren en la mucosa conjuntival. Puede postularse que además de los mecanismos inmunológicos, se produzca una inducción de tolerancia por degradación repetida de los mastocitos.

Estudios más profundos son necesarios para aclarar con precisión estos mecanismos.

Referencias

1. Santa Jeremy Ono BA, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. J Allergy Clin Immunol 2005;115:118-122.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J, editors. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998;53 suppl 44:14-17.
3. Malling HJ, editor. EAACI position paper on local immunotherapy. Allergy 1998;53:933.
4. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bucanz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. J All Clin Immunol 1987;79:660-78.
5. Kägi MK, Wüthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002;57:379-388.
6. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:437-448.
7. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
8. Del Prete A, Loffredo C, Carderoli A, Caparello O, Verde R, Sebastiani A. Local specific immunotherapy in allergic conjunctivitis. Acta Ophthalmol (Copenh) 1994;72(5):631-4.
9. Núñez JA, Cuesta U. Local Conjunctival Immunotherapy: The effect of dermatophagoides pteronyssinus local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. Allergol et Immunopathol 2000;28(6):301-30.
10. Mygning N, Dirksen A, Johnsen NJ, Weeke B. Perennial rhinitis: an analysis of skin testing, serum IgE, and blood and smear eosinophilia in 201 patients. Clin Otolaryngol 1978;3:189-96.
11. Bielory L, Frohman LP. Allergic and immunologic disorders of the

- eye. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1-15.
12. Abelson MB, Chambers WA, Smith LM. Conjunctival allergen challenge. A clinical approach to studying allergic conjunctivitis. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:84-8.
13. Aichane A, Campbell AM, Chanal I, et al. Precision of conjunctival provocation tests in right and left eyes. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:49-55.
14. Melillo G, Bonini S, Cocco G, et al. The conjunctival provocation test. *Allergy* 1997;52 Suppl 35:33-35.
15. Leonardi A, Fregona IA, Gismondi M, et al. Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. *Eye* 1990;4:760-4.
16. Hingorani M, Lightman S. Therapeutic options in ocular allergic disease. *Drugs* 1995;50:208-21.
17. Bacon AS, Ahluwalia P, Irani AM, Schwartz LB, Holgate ST, Church MK, McGill JI. Tear and conjunctival changes during the allergen-induced early- and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:948-954.
18. Margrini L, Bonini S, Centofanti M, Schiavone M, Bonini S. Tear tryptase levels and allergic conjunctivitis. *Allergy* 1996;51(8):577-81.
19. Fukagawa K, Saito H, Azuma N, Tsubota K, Iikura Y, Oguchi Y. Histamine and tryptase levels in allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 1994;13(4):345-8.