



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE CórNEA Y CIRUGÍA REFRACTIVA**

**COMPARACIÓN ENTRE SUERO AUTÓLOGO, CLORHIDRATO
DE OLOPATADINA Y FUMARATO DE KETOTIFENO,
EN EL MANEJO DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
CIRUJANO OFTALMÓLOGO
P R E S E N T A :
JAVIER ANDRÉS GAYTÁN MELICOFF**

ASESORES:

DR. OSCAR BACA LOZADA
DRA. REGINA VELASCO RAMOS
DRA. DALIA VIGGIANO AUSTRIA
DRA. MARTHA CALVILLO RIVERO



MEXICO, D.F.

ENERO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo de tesis a la persona que ha compartido a lo largo de los últimos años, todos mis desvelos, esfuerzos, éxitos, alegrías y tristezas; siempre con un ánimo de apoyo incondicional y comprensión.

La que convierte todos mi inviernos en primaveras.

VANESSA, gracias por ayudarme a encontrar la felicidad y el amor en alguien como **TÚ**.

*"Estudia para que no seas cuando crecido,
el esclavo servil de los tiranos,
ni el juguete vulgar de las pasiones"*

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS**, por brindarme la vida e iluminar el camino que hasta hoy he de seguir.

A mis **PADRES**, por ser como son, por todos sus consejos, por transmitirme los principios básicos de la vida y por su apoyo constante en mi realización profesional.

A mis **HERMANOS**, por estar siempre cerca y por todos los momentos que hemos compartido.

A mis **SOBRINOS**, por alegrarnos y rejuvenecernos con su presencia.

A mis **MAESTROS**, por todas sus enseñanzas, por resolver mis dudas, por su vocación y orientación hacia la realización de un mejor profesionalista.

INDICE

| | |
|----------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| HIPÓTESIS | 8 |
| JUSTIFICACIÓN | 8 |
| OBJETIVOS | 8 |
| LINEAMIENTOS ÉTICOS | 9 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 9 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSIÓN | 21 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| REFERENCIAS | 26 |
| <i>Anexo 1</i> | 28 |
| <i>Anexo 2</i> | 29 |
| <i>Anexo 3</i> | 31 |
| <i>Anexo 4</i> | 33 |

INTRODUCCIÓN

En la superficie ocular existe una gran variedad de respuestas dadas por el sistema inmunológico, las cuales desencadenan la inflamación de tejidos como la conjuntiva y la córnea. Según la clasificación de Gell y Coombs existen 5 tipos de reacciones de hipersensibilidad inmunológicas.

El Tipo I (respuesta inmediata o anafiláctica) mediada por anticuerpos, especialmente inmunoglobulinas IgE. Esta inmunoglobulina tiene gran afinidad por los mastocitos, los cuales al degranularse provocarán la liberación de mediadores de la inflamación, como la histamina, prostaglandinas y tromboxanos, entre otras; provocando aumento de la permeabilidad vascular y migración de los eosinófilos y neutrófilos. Típicamente encontramos gran edema sin tanto daño estructural del tejido. Es la responsable de la mayoría de las conjuntivitis alérgicas.

El Tipo II (citotóxico) está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la superficie de las células o de otros componentes tisulares. Aquí intervienen 3 tipos de mecanismos: reacciones dependientes de complemento, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y efectos de los anticuerpos antirreceptor. El ejemplo a nivel ocular es el penfigoide cicatrizal o la úlcera de Mooren.

La Tipo III es una respuesta inflamatoria mediada por complejos inmunes. En ella la unión de anticuerpos a antígenos libres o fijos a tejidos pueden iniciar la cascada del

complemento, la cual atrae otras células responsables de la inflamación. Éste tipo de mecanismo es el más asociado a la inflamación intraocular, también lo vemos en el síndrome de Stevens-Johnson.

La Tipo IV, mediada por linfocitos T, también llamada hipersensibilidad tardía ya que se establece después de 48 horas. Es una respuesta mediada por células, la cual depende de la inmunocompetencia del individuo. La vemos en la oftalmía simpática y en la queratoconjuntivitis flictenular.

La Tipo V es aquella en la cual un anticuerpo puede actuar directamente sobre una célula u órgano blanco, provocando su inflamación. Un ejemplo es la orbitopatía distiroidea. ⁽¹⁾

La conjuntivitis alérgica se divide en 4 grandes grupos: conjuntivitis alérgica estacional o alérgicos externos, queratoconjuntivitis primaveral o vernal, queratoconjuntivitis atópica, y conjuntivitis papilar gigante. Los mecanismos de hipersensibilidad relacionados a éstos procesos son básicamente el tipo I y IV. Su incidencia oscila del 15-20% del total de la población. ^(Tabla 1)

1) Conjuntivitis Alérgica Estacional, Perene o Alergenos Externos.

Debido al parecido de la conjuntiva y la mucosa nasal, los mismos alérgenos que provocan la rinitis alérgica, se verán involucrados en esta patología. Entre estos figuran el polen, hierba, polvo, pasto, ácaros; los cuales pueden provocar signos y síntomas como prurito, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo, ardor y lagrimeo. La diferencia

entre la estacional y la perene, es cuestión de duración, ya que la estacional solo da sintomatología aguda durante las estaciones del año, cuando el alérgeno responsable se manifiesta. Presentan mejoría durante el invierno. En cambio la perene tiene manifestación de síntomas todo el año, por lo cual esta se relaciona a alérgenos intra domiciliarios como el polvo, ácaros y mascotas.

2) Queratoconjuntivitis Primavera o Vernal (QCP)

Es una inflamación crónica bilateral, que involucra tanto a la conjuntiva bulbar y tarsal, como a la córnea, se asocia en un 90% con atopia (eczema, asma o rinitis). Inicia antes de los 10 años de edad, es más común en masculinos, con tez morena; tiende a disminuir en la adolescencia y predomina en climas cálidos y secos. Los pacientes presentan clínicamente cuadros leves de prurito y lagrimeo, pero en cuadros severos lagrimeo, fotofobia, papilas tarsales, secreción mucóide y hasta blefaroespasmos. ⁽²⁾

3) Queratoconjuntivitis Atópica

También se trata de una hipersensibilidad tipo 1. Afecta la conjuntiva y párpados, se asocia fuertemente con la dermatitis atópica, se establece en la infancia y tiene regresión en la juventud. Aproximadamente 3% de la población presenta dermatitis atópica, de éstos el 25% cursan con afección ocular.

4) Conjuntivitis Papilar Gigante

Hipersensibilidad tipo IV. Se presenta en usuarios de lentes de contacto, sobre todo blandos (10-15%), suturas expuestas, cerclaje o prótesis oculares, por trauma

repetido (parpadeo). Se han encontrado en muestras de la conjuntiva aumento de eosinófilos y presencia de inflamación sub epitelial. Se diagnostica con los síntomas, más la aparición de papilas tarsales de 0.3 mm de diámetro o más. Inmunopatológicamente, se han descrito aumento de células T tanto en epitelio como sub epiteliales en la conjuntiva tarsal, siendo mayor la cantidad de CD4+. ⁽³⁾

Tabla 1

| Tipo | Historia | Hipersensibilidad | Síntomas |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------|--|
| Estacional | Periodos, alergenicos | 1 | -No cicatrización, prurito |
| Primaveral | Más en niños, asma, rinitis | 1 | -Puntos Horner-Trantas (limbal) -Sx Maxwell-Lyons (palpebral) - Ulceras en escudo - Papilas grandes, pseudoptosis |
| Atópica | Dermatitis atópica, todo el año | 1 | -Cicatriz severa, vascularización - Línea Dennie, afección palpebral -Queratocono (Sx González) |
| Papilar Gigante | Uso de LC, sensación cuerpo extraño | 4 | -Papilas >0.3mm, pseudoptosis |

(4)

El tratamiento médico farmacológico se enfoca al control del cuadro agudo bloqueando puntos específicos del proceso inflamatorio.

- Las lágrimas artificiales cumplen función de barrera, a su vez diluyen ciertos alergenicos.

- Los antihistamínicos actúan a nivel de receptores H₁ y H₂. Alivian el enrojecimiento y el prurito a corto plazo pero no eliminan a las prostaglandinas y los

leucotrienos. En estudios se ha demostrado la efectividad de la Olopatadina 0.1% en tratamientos de 7 días. ⁽⁵⁾

- Los vasoconstrictores brindan alivio a corto plazo en cuanto al enrojecimiento, pero resultan inefectivos con cuadros severos. Presentan efecto de rebote con el uso prolongado.

- Los estabilizadores de membrana de los mastocitos, aumentan el flujo de calcio al interior de la célula, evitando la degranulación celular, y la consiguiente activación y quimiotaxis de eosinófilos. Los más comunes son el Cromoglicato de Sodio, Lodoxamida y Olopatadina. En algunos estudios se menciona la eficacia de la Lodoxamida al 0.1% aplicado 4 veces al día, por 3 meses logrando incluso resolver la epitelopatía en pacientes con queratoconjuntivitis vernal. ⁽⁶⁾

- Los antiinflamatorios no esteroideos actúan en la vía metabólica de la cicloxigenasa, inhibiendo la producción de las prostaglandinas y los tromboxanos, pero no bloquean la vía de la lipoxigenasa (que produce leucotrienos). Los de uso común son el Ketorolaco y el Diclofenaco.

- Los corticoesteroides actúan en la vía del ácido araquidónico inhibiendo la fosfolipasa, de manera que no se llega a las vías de la lipoxigenasa ni la cicloxigenasa. Inhibe la formación de citoquinas. Efectos adversos: retardo en la cicatrización, infecciones secundarias, elevación de la presión intraocular, formación de catarata. Se cuenta con la Rimexolona, la Fluorometolona, Loteprednol que tiene baja acción en cámara anterior, contrario a la Prednisolona o a la Dexametasona.

- La Ciclosporina A es un polipéptido cíclico obtenido del hongo *Tolypocadium inflatum* Gams, es lipófila y muy hidrófoba, es necesario solubilizarla para su administración clínica. En cuanto a su mecanismo de acción, posee un efecto inhibitor

altamente selectivo de los linfocitos T CD4, atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del Factor Transformante de Crecimiento β (TGF- β), disminuye el HLA-DR, el antígeno mayor de histocompatibilidad tipo II presente en las células T activadas, células B y células presentadoras de antígenos en la conjuntiva, además de disminuir la producción de inmunoglobulinas y de ADN.

- El tratamiento quirúrgico se reserva para úlceras en escudo muy profundas, defectos epiteliales persistentes que tiendan hacia el adelgazamiento, o bien crioblación a papilas gigantes.

Hasta hoy no existía bibliografía que hablase sobre el suero autólogo en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas, pero si en el tratamiento de padecimientos conjuntivales y corneales, como el caso de úlceras corneales, defectos epiteliales persistentes, ojo seco, queratoconjuntivitis límbica superior⁽⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾, en todos estos actúa como un sustituto de la lagrime, favoreciendo la conservación, migración y reepitelización de las células corneales. Lo antes mencionado se basa en las propiedades que mantienen los componentes del suero autólogo, las cuales no se modifican ni por su dilución (20%, 30% o 50%)⁽¹³⁾, ni por su tiempo de conservación (1 a 3 meses)⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Dentro de estos componentes encontramos la fibronectina, la vitamina A, el factor de crecimiento epitelial y el transformante del crecimiento β , sustancia P, albúmina, globulina, inmunoglobulinas, lisozimas, complemento⁽¹²⁾ y otras citoquinas; todos con una vital importancia en la resolución de hasta un 60%, de los padecimientos antes mencionados.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Es conocido por nosotros que en los diferentes tipos de conjuntivitis alérgicas existen casos donde se puede ver la formación de úlceras, trastornos de las estructuras

conjuntivales, por consiguiente defectos de la lágrima y en ocasiones ojo seco, por esto hemos decidido investigar la utilidad del suero autólogo en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas.

HIPÓTESIS

Las altas concentraciones de inmunoglobulinas y sustancias reguladoras de la inflamación contenidas en el suero autólogo, pudieran actuar a nivel local como un regulador o inhibidor de las reacciones inflamatorias inespecíficas provocadas en un proceso alérgico.

JUSTIFICACION

Sabemos que en la consulta oftalmológica general existe una gran incidencia de conjuntivitis alérgica, padecimiento que en ocasiones es difícil tratar por su alta recurrencia y costo. Por lo antes mencionado es necesario investigar diferentes opciones de tratamiento, los cuales presenten una mayor efectividad y la posibilidad de reducir los costos del tratamiento.

OBJETIVOS

Identificar el mecanismo de acción y los efectos terapéuticos del suero autólogo en las conjuntivitis alérgicas. Análisis y comparación de los efectos terapéuticos con tratamientos ya establecidos (antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos).

LINEAMIENTOS ÉTICOS

Este trabajo se realizó siguiendo los acuerdos establecidos en las reuniones de Nuremberg y Helsinki para experimentación en seres humanos. Se sometió al Comité de Ética de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. ^(Anexo 1) Todo lo anterior previa autorización y firma de las cartas de consentimiento informado ^(Anexo 2) por parte de los pacientes o el familiar responsable de ellos. En caso de ser paciente menor de edad se solicita la firma de uno de los padres o el tutor.

No existió ningún lazo comercial entre el autor o colaboradores del protocolo con algún laboratorio farmacéutico, al realizar el estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, ciego controlado, con pacientes de primera vez en la consulta externa de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P., con diagnóstico de conjuntivitis alérgica.

Criterios de selección

- Criterios de Inclusión: pacientes mayores de 3 años de edad con cuadro agudo o crónico-agudizado, con o sin tratamiento previo.
- Criterios de Exclusión: Menores de 3 años, tratamiento tópico en los últimos 3 meses, patología ocular agregada y antecedentes de hepatitis B-C o VIH +. También el uso actual de medicamentos orales, incluyendo antihistamínicos.

- Criterios de Eliminación: pacientes que no se apegaran al tratamiento establecido, presentaran intolerancia al mismo o que no cumplieran con un seguimiento mínimo de un mes.

Procedimiento

Para la elaboración del suero autólogo se tomaron diferentes antecedentes publicados, donde se mencionan el uso de técnicas bajo esterilización (uso de rayos UV o cámara de flujo laminar)⁽⁷⁾ durante la preparación de las diluciones. También se comenta que el objetivo de las diluciones es obtener concentraciones de los compuestos del suero, similares a los de la lágrima (20%), evitando efectos secundarios⁽¹²⁾, aunque se han utilizado diluciones al 30%, 50% e incluso el suero total sin obtener ninguna complicación en su uso.⁽¹³⁾

Bajo condiciones de asepsia y previo consentimiento informado, se realizó extracción de sangre total en 2 tubos de vacutainer (30 ml) sin anticoagulante, formación del coágulo por 1 hora, centrifugación de los tubos a 3,500 RPM durante 10 minutos, obteniendo como mínimo 3 ml de suero hemático, esto en el Laboratorio del Hospital Nuestra Señora de la Luz (QFB Leonor Jaimes Sabina). Se transportó en refrigeración 1 - 4 °C durante 2 horas, al Hospital Conde de la Valenciana, Laboratorio Clínico (QFB Susana Muñoz) donde se realizó la dilución del suero autólogo al 20%. Se utilizaron todas la medidas de asepsia, antisepsia y esterilidad, incluyendo una campana de flujo laminar para realizar las diluciones.⁽¹⁰⁾ Aquí se prepararon dos frascos gotero previamente esterilizado para cada paciente, diluyendo 1.5 ml de suero en 6 ml de solución salina balanceada; tomando en cuenta que al dosificar el suero en

aplicaciones de 1 gota 6-8 veces al día, en un solo ojo, cada frasco tendría duración aproximada de 15 días, completando un mes de tratamiento.

La selección del ojo tratado con suero autólogo, así como el tratamiento del otro ojo con Clorhidrato de Olopatadina 0.1% ó Fumarato de Ketotifeno, se realizó de manera indistinta.

Se retiraron las leyendas comerciales de los frascos y se etiquetaron de la siguiente manera: Solución A (suero autólogo), solución B (Clorhidrato de Olopatadina) y solución C (Fumarato de Ketotifeno); de esta manera todos los frascos tenían la misma apariencia.

Dosificación e Indicaciones

Se proporcionó 1 frasco de solución A para los primeros 15 días y se reemplazó a la segunda semana del tratamiento, debido a que el suero diluido mantiene sus propiedades durante un mes en refrigeración (1 – 4 °C) y hasta 3 meses en congelación, cuando no está diluido.⁽¹¹⁾ También se les proporcionó el medicamento para el ojo contra lateral (Sol. B o C) según el caso, a dosis de 1 gota cada 12 horas durante todo el mes.

Se le proporcionó una hoja de información a cada paciente o al familiar del mismo, donde se especificaron los cuidados de conservación de las soluciones, así como su dosificación. ^(Anexo 3) De esta manera se proporcionaron medidas para evitar la contaminación de la solución A, como su adecuada refrigeración (evita bacterias y hongos), el tener medidas higiénicas antes de aplicar la dosis, el no contactar la punta del gotero, entre otras.⁽¹²⁾

De esta manera el paciente no sabrá cual es el ojo tratado con tratamiento convencional o con suero autólogo (estudio ciego controlado).

Los pacientes se valoraron cada semana, durante un periodo de 1 mes, registrando los diferentes síntomas y signos, evaluándolos en una escala según su severidad.

Recursos de recopilación de datos y evaluación

La recopilación de datos se realizó de acuerdo a un formato ^(Anexo 4) interrogando los síntomas al paciente ó a su familiar (menores de edad) y verificando los signos semanalmente, llevando además un registro fotográfico de cada visita. Los síntomas valorados fueron: ardor y dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, prurito y, sensación de cuerpo extraño. Los signos fueron: edema palpebral, hiperemia conjuntival, papilas, queratitis punteada superficial y, presencia de puntos de Trantas. Todos calificándose como ausentes (0), leves (1), moderados (2), y severos (3), salvo los puntos de Trantas que se clasificaron como ausentes (0) ó presentes (2).

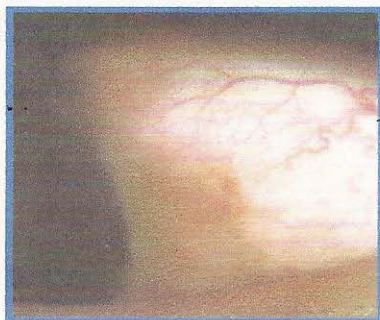
Cabe mencionar que la comparación de signos fue realizada con los siguientes estándares: el edema palpebral según los tercios afectados; la hiperemia conjuntival con fotos de referencia^(Figura 1); las papilas según los tercios de afección del tarso: 1/3 superior, hasta el 1/3 medio, y total (3/3) o gigantes (papilas de más de 0.3mm de diámetro). La queratitis punteada superficial (QPS) según los tercios afectados; y la presencia o no de los puntos de Trantas.

Figura 1

FOTOS DE REFERENCIA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA HIPEREMIA CONJUNTIVAL.

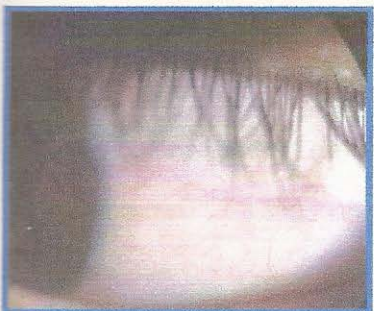
AUSENTE = 0

MODERADA = 2



LEVE = 1

SEVERA = 3



En base a éstas calificaciones podemos mencionar que en cuanto a la sintomatología, un paciente con "0" puntos se encuentra asintomático, mientras que "18" puntos tiene la máxima sintomatología. Arbitrariamente podemos inferir que menos de "6" puntos es sintomatología leve, entre "7" y "12" es moderada y de "13" a "18" es severa.

Por lo referente a los signos "0" puntos no presenta alteración y "15" puntos es lo máximo. También podemos mencionar arbitrariamente que pacientes con menos de "5" puntos presentan alteraciones leves, "6" a "10" son moderadas y "11" a "15" son severas.⁽¹⁵⁾

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de conjuntivitis alérgica, 6 del sexo masculino y 4 femenino, con promedio de edad de 12.4 años (rango de 4-35 años); todos con seguimiento de 1 mes. Del total de los pacientes 6 tenían perros fuera de su casa, 2 tenían antecedentes de alergia a la penicilina y la mitad ya había recibido tratamiento previo hace más de 1 año.

Estudiamos 20 ojos, 14 con el tipo Estacional y 6 con QCP. *(Figuras 2 y 3)* De los pacientes con conjuntivitis de tipo Estacional, 42% eran de tipo Perene. *(Figura 4)*

El promedio de sintomatología de todos los pacientes, según la clasificación que utilizamos, fue de 5.25 puntos (leve) y los signos de 5 puntos (leve) antes de ser tratados.

Figura 2

Paciente con Queratoconjuntivitis Primaveral (Tarsal)



Figura 3

Paciente con Queratoconjuntivitis Primaveral (Límbica)

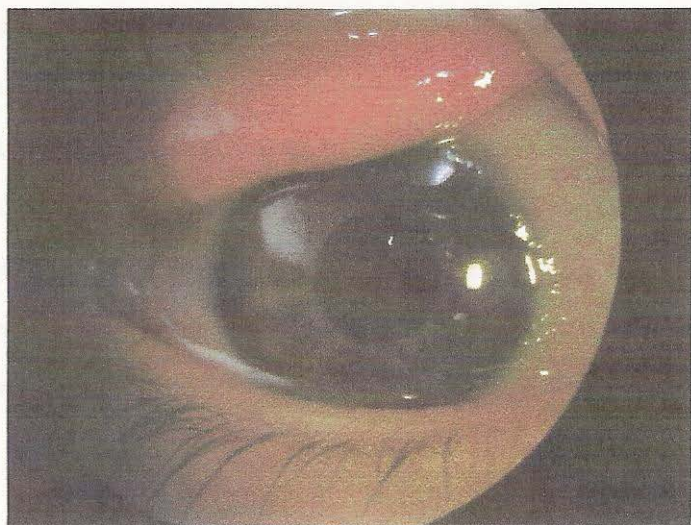


Tabla 2**SINTOMATOLOGÍA (PUNTOS)**

| GRUPOS | DÍA 0 | SEMANA 2 | SEMANA 4 |
|-------------------------|-------|----------|----------|
| Suero autólogo | 5.2 | 1.5 | 0.7 |
| Clorhidrato Olopatadina | 5.6 | 2.6 | 1.2 |
| Fumarato Ketotifeno | 5 | 1.2 | 0.4 |

(Tabla 2) Todos los pacientes

En esta tabla se puede observar como los 3 tratamientos provocaron una franca mejoría de los síntomas al mes de tratamiento, reduciendo un promedio de 4.5 puntos, sin tener diferencias significativas entre ellos.

Tabla 3**SIGNOS (PUNTOS)**

| GRUPOS | DÍA 0 | SEMANA 2 | SEMANA 4 |
|-------------------------|-------|----------|----------|
| Suero autólogo | 4.9 | 4.6 | 3.7 |
| Clorhidrato Olopatadina | 6.8 | 5.8 | 5 |
| Fumarato Ketotifeno | 3.6 | 3 | 2.4 |

(Tabla 3) Todos los pacientes

Ahora vemos como el Clorhidrato de Olopatadina logra una reducción de 1.8 puntos, mientras que los otros dos tratamientos reducen la sintomatología en 1.2 puntos; lo cual nos indica que la mejoría de los signos fue leve con los 3 tratamientos.

Figura 4

Paciente con Conjuntivitis Alérgica Estacional



Los 3 pacientes con QCP tuvieron sintomatología de 5.3 puntos (leve-moderada) y signos de 8.3 puntos (moderada), antes de ser tratados. Estos últimos presentaban una leve disminución del tiempo de ruptura lagrimal. Todos los pacientes presentaban epitelio intacto.

Indistintamente, 10 ojos recibieron tratamiento tópico con suero autólogo al 20%, 5 ojos con Fumarato de Ketotifeno y 5 ojos con Clorhidrato de Olopatadina 0.1%. Dividimos a los pacientes en 3 grupos según el tipo de tratamiento que habían recibido, comparándolos previo al tratamiento, a las 2 semanas y al mes de recibir el tratamiento, obteniendo los siguientes resultados: (Tabla 2) (Tabla 3)

En las siguientes 2 tablas integramos los resultados del subgrupo de las Conjuntivitis Alérgicas Estacionales, con el suero autólogo y los otros dos tratamientos. (Tabla 4 y 5)

Tabla 4

SINTOMATOLOGÍA (PUNTOS)

| GRUPOS | DÍA 0 | SEMANA 2 | SEMANA 4 |
|--------------------------|-------|----------|----------|
| Suero autólogo | 5.1 | 0.8 | 0.1 |
| Olopatadina y Ketotifeno | 5.2 | 1.4 | 0.2 |

(Tabla 4) Conjuntivitis Estacional

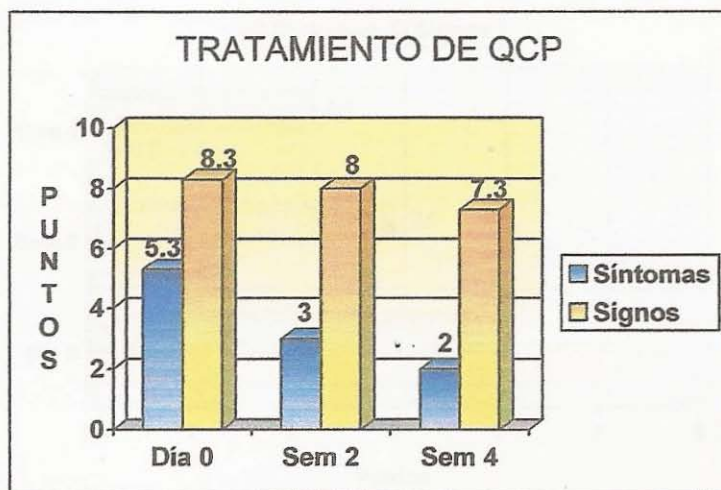
Tabla 5

SIGNOS (PUNTOS)

| GRUPOS | DÍA 0 | SEMANA 2 | SEMANA 4 |
|--------------------------|-------|----------|----------|
| Suero autólogo | 3.4 | 3 | 2.1 |
| Olopatadina y Ketotifeno | 3.8 | 2.8 | 2.1 |

(Tabla 5) Conjuntivitis Estacional

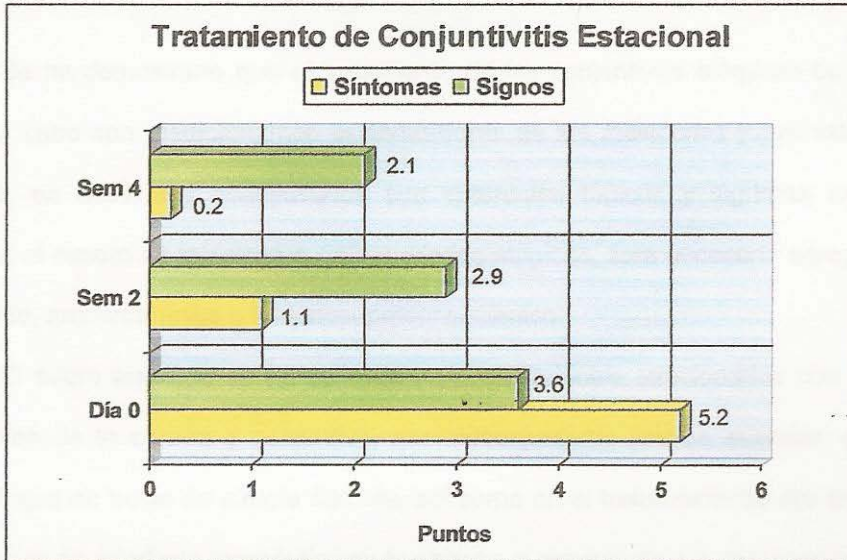
También se estudió un subgrupo de los pacientes con QCP (Gráfica 1), donde se observa una mejoría de la sintomatología de 3.3 puntos, y en los signos 1 punto sin importar el tipo de tratamiento, ya que el suero autólogo y el Clorhidrato de Olopatadina tuvieron las mismas cifras.



Cabe mencionar que los 3 pacientes de este grupo tenían puntos de Horner-Trantas dentro de su severidad de signos. Respecto al tiempo de ruptura lagrimal, este mejoró al grado de normalidad al cabo de la 2da semana de tratamiento.

En el caso de las conjuntivitis estacionales podemos observar (Gráfica 2), una mejoría en los síntomas de 5 puntos, un resultado excelente, casi desapareciendo la sintomatología por completo, mientras que los signos tuvieron una reducción de sólo 1.5 puntos. Aquí se integraron los 3 tipos de tratamiento, ya que no tuvieron diferencias significativas.

Gráfica 2



Tomando en cuenta todos los pacientes se encontró que el síntoma más severo previo al tratamiento, era el prurito (80%), y el signo más frecuente y severo fue la presencia de papilas en la conjuntiva tarsal (100%). Al final del estudio 3 pacientes refirieron tener fotofobia leve y 6 pacientes cursaron con presencia de legaña en alguna etapa del tratamiento en ambos ojos. Ningún paciente presentó efectos adversos a la administración tópica del suero autólogo.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas se debe de llevar a cabo con medicamentos estabilizadores de los mastocitos y antihistamínicos tópicos, en ocasiones coadyuvados con esteroides tópicos y lágrimas artificiales. Cuando el cuadro se relaciona a enfermedades atópicas, será necesario agregar algún esteroide, antihistamínico o inmunosupresor sistémico.

El suero autólogo se ha utilizado en padecimientos relacionados con defectos epiteliales de la cornea y conjuntiva, queratoconjuntivitis límbica superior, cierre de micro fugas en bulas de cirugía filtrante, así como en el tratamiento de ojo seco.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Gran parte de su efecto terapéutico se le atribuye a algunos de sus componentes como el factor de crecimiento epidérmico, vitamina A, factor transformante de crecimiento- β , fibronectina y otras citoquinas.⁽¹⁴⁾ En los casos de ojo seco, la mejoría se ha relacionado con diferentes mecanismos, entre estas la estimulación del crecimiento epitelial y el aumento de la viabilidad de los queratocitos.

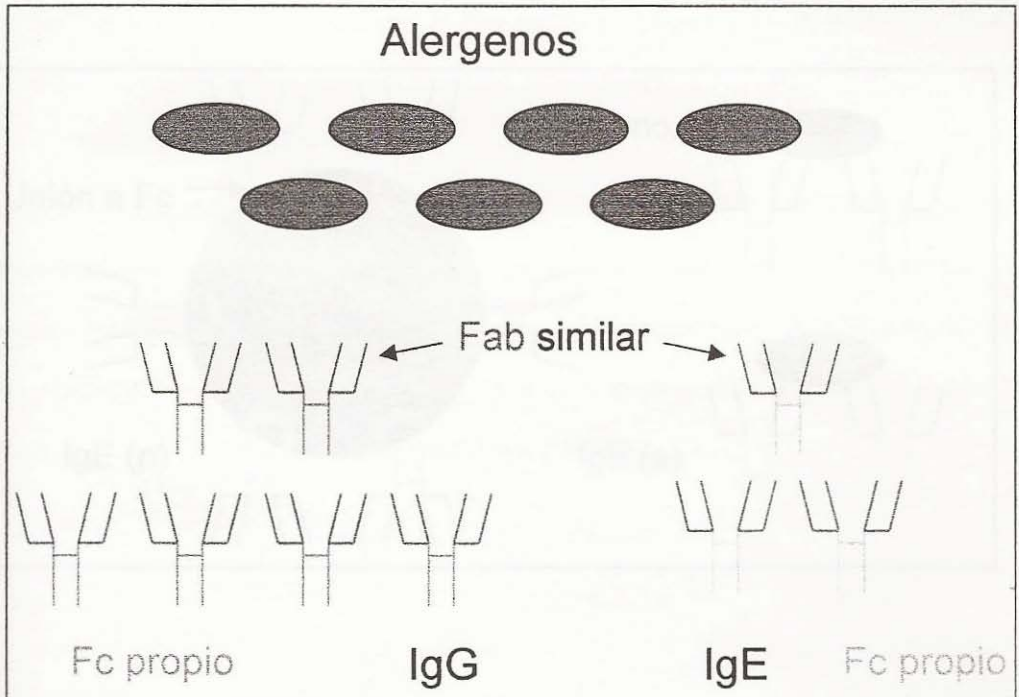
Al realizar el estudio y observar la mejoría de los síntomas, sobretodo el prurito, pensamos que de alguna manera el suero autólogo actúa inhibiendo la producción de histamina, en una de sus vías de liberación.

En este caso observamos utilidad del suero autólogo en las conjuntivitis alérgicas, donde teóricamente pensamos que actúa como un diluyente natural de los alérgenos, a su vez crea una barrera con el medio ambiente, disminuyendo la reacción inflamatoria mediada por la IgE y los mastocitos. Debido a que aún no existen pruebas fehacientes de que el suero se absorbe por alguna vía, pensamos que el suero actúa a nivel local, como un medio físico (dilución y barrera al alérgeno) y también en alguna de

las vías de la inflamación. En el caso de la hipersensibilidad tipo I, pensamos que las IgG (que se encuentra en grandes concentraciones en el suero total), por expresión inmunológica previa de las moléculas de histocompatibilidad (MHC), a través de sus zonas Fab variables, similares a las de una IgE de alérgeno, pudieran unirse al alérgeno, compitiendo con las IgE libres, evitando la unión a mastocitos y bloqueando así su activación y liberación de Ca intra citoplasmático, así como la degranulación de aminas vaso activas como histamina, leucotrienos y otros factores quimiotácticos. *(Figura 5)*

El rol de las IgG en las reacciones por alergias, aún no está bien determinado, aunque se ha evidenciado su presencia en diversas patologías de este tipo, existe la posibilidad de que estas IgG tuvieran incluso porciones variables, capaces de reconocer al alérgeno, inactivándolo sin dar mayor reacción inmunológica.

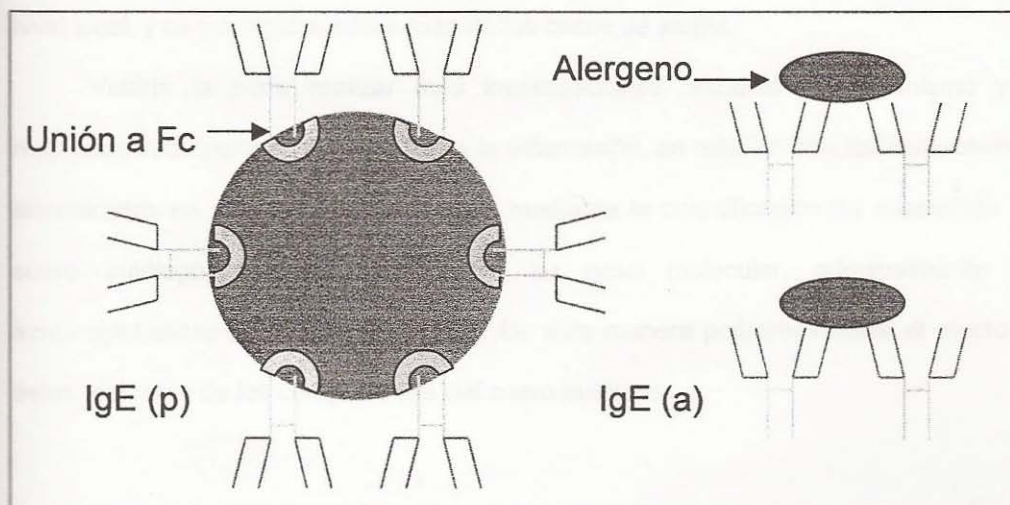
Figura 5 (Bloqueo del Alérgeno IgG vs. IgE)



De esta forma, al diluir y bloquear el alérgeno a nivel de la lagrimea, a través de inmunoglobulinas y anticuerpos inespecíficos, se disminuye la reacción inflamatoria aguda inespecífica, aminorando la sintomatología del ojo afectado. A su vez coadyuva con el tratamiento del ojo seco provocado por algunas conjuntivitis alérgicas, provocado por las deficiencias en el contenido de la lágrima.

Otra de nuestras teorías tiene que ver con la expresión de altas concentraciones de IgE en el suero, en pacientes previamente expuestos a parasitosis (frecuente en México), las cuales podrían bloquear las uniones de los mastocitos afines a la porción Fc de las IgE unidas al alérgeno, inhibiendo de esta manera la reacción alérgica, ya que estas no tendrán afinidad para unir su porción Fab a los alérgenos. (Figura 6)

Figura 6 (Competencia IgE parasitaria vs. IgE alérgeno)



Como vimos en nuestro estudio, el suero autólogo logró estabilizar y disminuir la sintomatología de los pacientes en igual proporción que el Clorhidrato de Olopatadina al 0.1% y el Fumarato de Ketotifeno, tanto en el grupo de las Conjuntivitis Estacionales como en la Vernal, en esta última en menor proporción. Los resultados en el grupo de las conjuntivitis estacionales fueron muy alentadores, incluso en la mayoría de los casos hubo resolución completa de los síntomas a 1 mes de tratamiento. Respecto a los signos, el resultado fue menos exitoso, aunque esto era esperado, ya que los signos solo pueden mejorar si se aplica de manera tópica algún tipo de vasoconstrictor y antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo, disminuyendo la producción de citoquinas y así la respuesta crónica de la inflamación.

Debido al posible mecanismo de acción del suero autólogo este podría utilizarse en todos los tipos de conjuntivitis alérgica, ya que pensamos que interviene en la vía mediada por IgE, tomando en cuenta que por si sola controlaría la sintomatología a nivel local, y no los signos, sobre todo en los casos de atopia.

Valdría la pena realizar más investigaciones respecto al mecanismo y la respuesta dada por los mediadores de la inflamación, en relación con los componentes encontrados en el suero autólogo. Esto mediante la cuantificación de sustancias del suero autólogo, tomando en cuenta su peso molecular, principalmente las inmunoglobulinas (alto peso molecular). De esta manera podremos aislar el efecto de estas, del resto de los componentes del suero autólogo.

CONCLUSIONES

El uso del suero autólogo en las conjuntivitis alérgicas es tan eficaz como el uso de antihistamínicos tópicos o estabilizadores de mastocitos para el control de la sintomatología, sobre todo en las conjuntivitis estacionales. Pensamos que el efecto terapéutico está dado a nivel local, interviniendo en la reacción inflamatoria inespecífica y en los mecanismos de la hipersensibilidad tipo 1, a través del bloqueo de los alérgenos, mediante inmunoglobulinas. Por ende el uso de este va a estar completamente dirigido a la resolución de los síntomas y no de signos. El uso de suero autólogo a un mes de seguimiento, no produce ningún efecto secundario que interfiera con el apego terapéutico. Solo es necesaria una sola toma de sangre para lograr el control de los síntomas a un mes de seguimiento. El riesgo de contaminación de la solución es muy bajo mientras se sigan los hábitos de asepsia al prepararla, así como la adecuada higiene y conservación al utilizarlo.

REFERENCIAS

- 1) Nussenblatt R. Whitcup S. and Palestine A. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Ed. Mosby, 2ª Edición, 1996, E.U.A. Pp 16-17.
- 2) Collum L.M.T. Vernal Keratoconjunctivitis. Acta Ophthalmol. Scand. 1999; 77: 14-16.
- 3) Katelaris C. Giant Papillary Conjunctivitis – A Review. Acta Ophthalmol. Scand. 1999; 77: 17-20.
- 4) Zierhut M. and Scholote T. Differential Diagnosis of Allergic Ocular Disorders. Acta Ophthalmol. Scand. 1999; 77: 26-29.
- 5) Aguilar A. Estudio Comparativo de la Eficiencia Clínica y la Tolerancia en el Manejo de Conjuntivitis Alérgica Estacional con Clorhidrato de Olopatadina 0.1% versus Fumarato de Ketotifeno 0.05%. Acta Ophthalmol. Scand. 2000; 78: 52-55.
- 6) Santos C., Huang A., Abelson M. et al. Efficacy of Lodoxamide 0.1% Ophthalmic Solution in Resolving Corneal Epitheliopathy Associated with Vernal Keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 1994; 117: 488-497.
- 7) Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. Cornea. 2001 Nov;20(8):807-10.
- 8) Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, Taylor HR. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. Cornea. 2001 Nov;20(8):802-6
- 9) Geerling G, Hartwig D. Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. Ophthalmologe. 2002 Dec;99(12):949-59

10) Garcia Jimenez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemin Vinuela ML, Simo Martinez RM.

The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions. *Farm Hosp.* 2003 Jan-Feb;27(1):21-5.7)

11) Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J

Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application.

Ophthalmology. 1999 Oct;106(10):1984-9.

12) Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Shimmura S.

Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome.

Br J Ophthalmol. 1999 Apr;83(4):390-5.

13) Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT.

Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies.

Br J Ophthalmol. 2001 Oct;85(10):1188-97.

14) Del Castillo JM, de la Casa JM, Sardina RC, Fernandez RM, Feijoo JG, Gomez AC, Rodero MM, Sanchez JG.

Treatment of recurrent corneal erosions using autologous serum Cornea. 2002

Nov;21(8):781-3.

15) Velasco P, Baca O, Velasco R, Viggiano D, Cardona C.

Topic Cyclosporine "A" in the Management of Allergic Conjunctivitis.

ARVO Meeting 2003.

Anexo 1

Dra. Gloríalicia Campomanes

Comité de Ética del Hospital Nuestra Señora de la Luz

Estimada Dra. Campomanes:

Por medio de la presente le hago llegar mi solicitud con respecto a la autorización de mi protocolo, con título "Comparación de suero autólogo, Clorhidrato de Olopatadina y Fumarato de Ketotifeno, en el tratamiento de las conjuntivitis alérgicas". En este trabajo se realiza un trabajo prospectivo, el cual incluye un tratamiento ciego controlado, basado en la literatura reportada en revistas de investigación que acatan los lineamientos éticos médicos.

Se incluye el manejo de componentes hemáticos de los pacientes, bajo las condiciones de seguridad e higiene adecuados, claramente descritos en la metodología del estudio. El objetivo del estudio es el tratar de deducir el mecanismo del suero autólogo en el tratamiento de esta patología, con fines terapéuticos y de investigación; de aquí la importancia que sea justificada la realización de este trabajo.

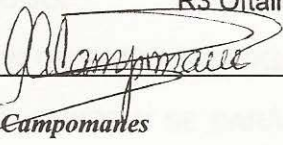
Le agradezco su comprensión y finas atenciones.

ATENTAMENTE

Dr. Javier A. Gaytán Melicoff

R3 Oftalmología F.H.N.S.L.

AUTORIZO



Dra. Gloríalicia Campomanes

Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ELABORACIÓN Y APLICACIÓN DEL SUERO AUTÓLOGO EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONJUNTIVITIS ALÉRGICAS

PACIENTE No. ()

DR. JAVIER GAYTAN MELICOFF

PRESENTE.

_____, EN REPRESENTACIÓN DE

_____, Y CON FUNDAMENTO EN LA LEY

GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, EN ESTE ACTO OTORGO EL CONSENTIMIENTO PARA QUE EL PACIENTE ANTES MENCIONADO, INGRESE AL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN SOBRE SUERO AUTÓLOGO. A SU VEZ AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA SANGUÍNEA, ASÍ COMO EL TRATAMIENTO INDICADO POR EL MÉDICO OFTALMÓLOGO.

ESTOY DEBIDAMENTE ENTERADO(A), POR HABERMELO EXPRESADO ANTES DE MI CONSENTIMIENTO, QUE NO EXISTEN RIESGOS EN EL TRATAMIENTO CON SUERO AUTOLOGO.

LA REALIZACIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN SE LLEVARÁ A CABO A PARTIR DEL DÍA 10 DE SEPTIEMBRE Y SE DARÁ POR TERMINADO AL CUMPLIR 1 MES DE

TRATAMIENTO CONTINUO, ESTO SE LLEVARA A CABO EN EL HOSPITAL OFTALMOLÓGICO DE NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ.

SE OTORGA LA PRESENTE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS 10 DIAS DE SEPTIEMBRE DEL 2003, EN REPRESENTACIÓN DEL PACIENTE ALUDIDO, POR CAUSA DE _____,
FUNDANDO MI REPRESENTACIÓN EN _____,
QUEDANDO ESTE EJEMPLAR EN EL EXPEDIENTE CLINICO.

ATENTAMENTE

APLICACION DEL SUERO AUTÓLOGO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

-ESTA PREPARACIÓN FUE HECHA A PARTIR DE SU PROPIA SANGRE , Y SOLO DEBERÁ SER UTILIZADA POR USTED MISMO(A).

-NO POSEE CONSERVADORES POR LO CUAL DEBERA REFRIGERARSE ENTRE 3° A 7° (REFRIGERADOR NORMAL).

-SI EL MANEJO NO ES ADECUADO ESTE PODRÁ CONTAMINARSE, DE USTED DEPENDE QUE ESTO NO SUCEDA:

-LAVE SUS MANOS ANTES DE COLOCAR LAS GOTAS.

-PONGA EL GOTERO EN UNA ZONA DONDE NO TENGA CONTACTO DIRECTO CON OTROS ELEMENTOS DENTRO DE SU REFRIGERADOR.

-NO TOQUE EL PARPADO O LAS PESTAÑAS CON LA PUNTA DEL GOTERO.

-NO LAVE EL GOTERO.

-CIERRE Y GUARDE EL GOTERO DENTRO DEL REFRIGERADOR DESPUÉS DE APLICAR LA GOTA.

-USTED RECIBIO UN GOTERO CON SOL. A Y OTRO CON SOL. B ó C.

SOLUCION A (OJO _____)

- 1) REFRIGERACIÓN
- 2) APLICAR UNA GOTA **CADA 2 HRS** (6-8 VECES AL DIA)
- 3) SERA REEMPLAZADA A LOS 15 DIAS DEL INICIO

SOLUCION B - C (OJO _____)

- 1) TEMPERATURA AMBIENTO, LUGAR SECO
- 2) APLICAR UNA GOTA **CADA 12 HRS** (2 VECES AL DIA)
- 3) GOTERO CON DURACIÓN PARA 1 MES

-EL PACIENTE ACUDIRA CADA SEMANA PARA UNA REVISIÓN CLINICA Y VALORACIÓN DE SU EVOLUCIÓN.

-FAVOR DE ANOTAR AL REVERSO CUALQUIER ANORMALIDAD OBSERVADA O REALIZADA DURANTE LA APLICACIÓN DE LAS GOTAS

Anexo 4

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: COMPARACIÓN ENTRE SUERO AUTÓLOGO, CLORHIDRATO DE OLOPATADINA Y FUMARATO DE KETOTIFENO, EN EL MANEJO DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA..

RESPONSABLES: Dr. Javier Andrés Gaytán Melicoff, Dr. Oscar Baca Lozada, Dra. Regina Velasco Ramos y Dra. Dalia Viggiano Austria.

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre: _____ No.

de Caso: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Domicilio: _____

_____ Teléfono: _____

Fecha de Inicio Tx: _____ Fecha de elaboración suero _____

ANTECEDENTES:

Grupo Étnico: Hispano (), Caucásico (), Asiático (), Negro (), Indígena ()

Ocupación: _____

Lugar de Residencia: _____

Convivencia con Animales: _____

Historia de Asma / Rinitis / Dermatitis / Usuario de Lente de Contacto : _____

Historia de Hepatitis B – C ó VIH: _____

Alergias a Medicamentos ú otra cosa (especificar): Si (), No ()

¿Cuáles? _____

Padecimientos de Vías Aéreas Superiores: Si (), No ()

¿Cuáles? _____

Tiempo de Evolución del Cuadro Actual: _____

Tratamientos Previos: _____

EXPLORACION OFTALMOLOGICA:

Tipo de Conjuntivitis Alérgica: QCV (), Estacional (), Atópica (), Papilar Gigante ().

Tratamiento: OD Sol. A () Sol. B () Sol. C ()

OI Sol. A () Sol. B () Sol. C ()

1er Día 1ª Sem 2ª Sem 3ª Sem 1er Mes

OD / OI OD / OI OD / OI OD / OI OD / OI

FOTOS: _____

SÍNTOMAS:

Lagrimo (/) (/) (/) (/) (/)

SCE (/) (/) (/) (/) (/)

Prurito (/) (/) (/) (/) (/)

Ardor ocular (/) (/) (/) (/) (/)

Dolor ocular (/) (/) (/) (/) (/)

Fotofobia (/) (/) (/) (/) (/)

TOTAL (/) (/) (/) (/) (/)

Observaciones: _____

| | 1er Día | 1ª Sem | 2ª Sem | 3ª Sem | 1er Mes |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | OD / OI | OD / OI | OD / OI | OD / OI | OD / OI |

SIGNOS:

| | | | | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Edema Palp. | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |
| Hiperemia | | | | | |
| Conjuntival | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |
| Papilas | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |
| QPS | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |
| Pts. Trantas | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |
| TOTAL | (/) | (/) | (/) | (/) | (/) |

Observaciones: _____