

Eosinófilos conjuntivales en el diagnóstico de alergia ocular.

Conjunctival eosinophils in the diagnosis of ocular allergy.

Manchego Lombardi Michael¹.

RESUMEN

Objetivos: Determinar si la presencia de eosinófilos conjuntivales contribuyen al diagnóstico de alergia ocular.

Material y Métodos: Estudio observacional, prospectivo, de pruebas diagnósticas, no aleatorizado, realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza – Servicio de Oftalmología en el periodo noviembre 2008 – abril 2009, donde se estudió la presencia de eosinófilos conjuntivales en pacientes con diagnóstico clínico de alergia ocular y controles sanos. Se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa. **Resultados:** Cuarenta y ocho pacientes ingresaron al estudio dividiéndose en dos grupos: pacientes con diagnóstico clínico de alergia ocular (n=33) y controles sanos (n=15); el primer grupo, 30 pacientes (90,9%) presentaron eosinófilos en la muestra de secreción conjuntival; el segundo grupo, 15 pacientes (100%) no presentaron eosinófilos en la muestra. La sensibilidad fue 90,91%, especificidad 100%, el valor predictivo positivo 100%, valor predictivo negativo 83,33%, cociente de probabilidad positivo no pudo ser determinado y cociente de probabilidad negativo 0,09. **Conclusiones:** La presencia de eosinófilos conjuntivales es una prueba diagnóstica con adecuados índices de seguridad y validez diagnóstica, sobre todo especificidad y valor predictivo positivo, que hacen de dicho test un complemento diagnóstico adecuado. (*Rev Med Hered* 2009;20:195-199).

PALABRAS CLAVE: Eosinófilos, alergia ocular, conjuntivitis alérgica

SUMMARY

Objective: Determine whether the presence of conjunctival eosinophils contribute to the diagnosis of ocular allergy.

Material and Methods: Observational, prospective, diagnostic tests, nonrandomized study, conducted at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza - Ophthalmology Service in the period November 2008 - April 2009, where we studied the presence of conjunctival eosinophils in patients with clinical diagnosis of ocular allergy and respective healthy controls. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio were determined. **Results:** 48 patients entered and divided into two groups: patients with clinical diagnosis of ocular allergy (n = 33) and healthy controls (n = 15); from first group, 30 patients (90.9%) had eosinophils in the conjunctival secretion; the second group, 15 patients (100%), did not show eosinophils in the

¹ Médico Residente de Oftalmología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

conjunctival secretion. The sensitivity was 90.91%, specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 83.33%, positive likelihood ratio could not be identified and negative likelihood ratio 0.09. **Conclusions:** The presence of conjunctival eosinophils is a test that shows appropriate indices of security and validity in diagnosis, particularly specificity and positive predictive value, making it a complementary and relevant diagnostic test. (*Rev Med Hered* 2009;20:195-199).

KEY WORDS: eosinophils, ocular allergy.

INTRODUCCIÓN

El 25 a 35% de la población general presenta algún tipo de enfermedad alérgica (1-4); el 50% de estos pacientes presentan asociados síntomas oculares (1,3,5-8), siendo la afectación ocular, única en aproximadamente el 20 a 32% (1,5,6).

La alergia ocular puede definirse como una inflamación conjuntival bilateral, aguda, crónica o recurrente, con exacerbaciones en diferentes épocas del año, causadas por la exposición directa de la superficie ocular a alérgenos específicos presentes en el medio ambiente (1); clasificándose habitualmente en 5 tipos: Conjuntivitis alérgica estacional (CAE), conjuntivitis alérgica perenne (CAP), queratoconjuntivitis vernal (QCV), queratoconjuntivitis atópica (QCA) y conjuntivitis papilar gigante (CPG) (3,6,9-15).

Las características clínicas comunes en todos los tipos de alergia ocular incluyen, prurito (88%), lagrimeo (88%), ojo rojo (78%) y sensación de cuerpo extraño (75%); dolor y fotofobia solo si ocurre compromiso corneal (1,3,7,11,14,16,17); los signos presentes al examen dependen del tipo y grado de la alergia ocular, e incluyen hiperemia, quemosis, secreción mucosa, reacción papilar, epitelopatía punteada superficial corneal, nódulos de Horner Trantas, pannus, úlceras corneales, cicatrización subepitelial, retracción de fornix, simbléfaron, queratocono, cataratas subcapsulares anteriores o posteriores (1,11,14,17).

El mecanismo inmunopatogénico de las formas agudas de alergia ocular, CAE y CAP, es hipersensibilidad de tipo I, mediada por IgE; a diferencia de las formas crónicas, como la QCV, QCA o la CPG, donde los mecanismos son más complejos mediados por IgE y células T (1,3,5,6,10,18); La activación de la IgE de los mastocitos y la cascada de mediadores, principalmente IL-4, promueven el crecimiento y diferenciación de linfocitos tipo Th2 con producción de citocinas y sobreexpresión de moléculas de

adhesión resultando en la producción IgE policlonal de los linfocitos B, activación de los eosinófilos dependiente de las células T, aumento de expresión de los antígenos de superficie y número de citocinas así como la permanencia de eosinófilos (1,3,5,11,19).

Para llegar al diagnóstico de alergia ocular no sólo es necesario el cuadro clínico presente, también se pueden utilizar pruebas citológicas e inmunológicas como la determinación de la IgE sérica total; determinación de la IgE específica, para la cual se puede utilizar prick test, intradermorreacciones, pruebas de provocación conjuntival (gold standard) (1,20); pruebas epicutáneas, determinación de histamina, triptasa, proteína catiónica y mayor básica del eosinófilo, moléculas de adhesión y leucotrienos (1,11,21-24).

El citodiagnóstico conjuntival puede ser realizado utilizando lágrimas, raspado conjuntival, impresión citológica o biopsia conjuntival (25). Bonini (11), refiere que los eosinófilos son detectables en 2 ul de lágrimas o en raspado conjuntival en la gran mayoría de casos incluso durante la fase de remisión de la QCA y QCV. En condiciones normales en la superficie ocular y en el epitelio conjuntival no se encuentran eosinófilos (1,11,13,17,25,26,27); sin embargo los eosinófilos son el principal tipo de células encontradas en secreciones y conjuntiva de pacientes con alergia ocular, en contraste con otras formas de inflamación ocular (1,2,18,23,27); siendo la presencia de al menos un eosinófilo altamente indicativa de alergia ocular, mientras que su ausencia no excluye el diagnóstico (1,13,25). Hingorani y col. (18), consideran la infiltración eosinofílica característica y virtualmente patognomónica de la alergia ocular. Friedlaender y col. (17), concluye que la clínica, así como los eosinófilos o gránulos de eosinófilos en conjuntiva realizan el diagnóstico de alergia ocular.

El objetivo del estudio fue determinar si los eosinófilos conjuntivales contribuyen en el diagnóstico de conjuntivitis alérgica, utilizando para esto índices de validez y seguridad de una prueba diagnóstica: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo,

valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, prospectivo, de pruebas diagnósticas, de muestreo consecutivo, no aleatorizado, en el cual se estudió la presencia de eosinófilos conjuntivales en pacientes con diagnóstico clínico de alergia ocular y controles sanos respectivos sin tratamiento precedente. Se captaron pacientes de ambos sexos a partir de los 6 años de edad que fueron atendidos en consulta externa en el Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo noviembre 2008 – abril 2009, con previa firma del consentimiento informado.

El diagnóstico de alergia ocular se realizó clínicamente, por un solo médico oftalmólogo experimentado en superficie ocular, considerando cinco signos y síntomas cardinales de alergia ocular, debiendo estar presentes todos para el diagnóstico clínico: prurito, hiperemia, quemosis, reacción papilar y lagrimeo; además se consideraron signos y síntomas asociados de alergia ocular sin ser requisitos necesarios para el diagnóstico clínico.

Los controles sanos fueron pacientes sin ninguna patología palpebral, conjuntival o corneal. Por cada 2 diagnósticos positivos de alergia ocular, se obtuvo un control sano consecutivamente, hasta completar el tamaño muestral requerido.

En la primera consulta a los pacientes captados y a los controles sanos, se les tomó una muestra de secreción conjuntival de ambos ojos con hisopos

estériles, que luego fue coloreada mediante coloración Giemsa-Wright en busca de eosinófilos. El estudio de la secreción conjuntival fue realizado en un único laboratorio, especializado en citología ocular. Posteriormente, se citó a los pacientes en la fecha de entrega de los resultados del examen de laboratorio para ingresarlos en la ficha de recolección de datos.

Se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa y el índice de Youden.

En el análisis estadístico se utilizó el test exacto de Fisher, considerándose un valor $p < 0,05$ estadísticamente significativo; en el análisis de los datos, así como para el estudio de los índices de rendimiento de la prueba diagnóstica se utilizó el programa estadístico Epiinfo versión 3.5.1 y Epidat versión 3.1.

RESULTADOS

Los 48 pacientes que ingresaron al estudio se dividieron en dos grupos: pacientes con diagnóstico clínico de alergia ocular ($n=33$, 69%) y controles sanos ($n=15$, 31%). En el grupo con diagnóstico clínico de alergia ocular, 30 pacientes (91%) presentaron eosinófilos en la muestra de secreción conjuntival; en el grupo de controles sanos, todos los pacientes (100%) no presentaron eosinófilos en la muestra ($p=0,00$) (Tabla N°1).

La sensibilidad y especificidad de la prueba fue 90,91% y 100% respectivamente; el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fue 100% y 83,33% respectivamente; el cociente de probabilidad positivo y

Tabla N°1. Eficacia diagnóstica de eosinófilos conjuntivales en el diagnóstico de alergia ocular.

		Diagnóstico Clínico		
		Positivo	Negativo	Total
		N° (%)	N° (%)	N° (%)
Eosinófilos conjuntivales	Positivo	30 (91%)	0 (0%)	30 (62,5%)
	Negativo	3 (9%)	15 (100%)	18 (37,5%)
	Total	33 (100%)	15 (100%)	48 (100%)

Test exacto de Fisher, valor $p = 0.0000000007$

cociente de probabilidad negativo fue no determinado y 0,09 respectivamente; y el índice de Youden fue 0,91.

DISCUSIÓN

La alergia ocular tiene una alta prevalencia en la población en general siendo una de las principales o la única manifestación de atopía, además es una de las patologías más frecuentes de la superficie ocular en la consulta oftalmológica. Los síntomas que producen los diferentes tipos de alergia ocular son comunes a muchas otras patologías de la superficie ocular, es por esto que en algunos casos de duda diagnóstica o dificultad en el diagnóstico es necesario recurrir a métodos alternativos o complementarios de diagnóstico.

Los eosinófilos conjuntivales son las principales células efectoras en la inflamación alérgica especialmente característicos en todos los tipos de alergia ocular, normalmente ausentes en la conjuntiva normal así como en otras formas de inflamación ocular. Una única aplicación de alérgeno en la conjuntiva produce una respuesta histológica bifásica que involucra infiltración por eosinófilos, y otras células inflamatorias con migración al epitelio y superficie ocular (1,11,13,17,25,27,28).

En nuestro estudio encontramos que 91% de los pacientes con alergia ocular presentaron positividad en el examen de eosinófilos conjuntivales, obteniendo la prueba una sensibilidad aceptable del 90,9%, recalando que los 3 pacientes restantes (9%) tenían síntomas de reciente comienzo, 2 de ellos menor a 2 días y uno de ellos menor a 5 días. Sin embargo estos hallazgos no son constantes puesto que dentro de los treinta pacientes que obtuvieron positividad a eosinófilos conjuntivales, 7 de ellos presentaron síntomas de menos de 3 días de evolución. La sensibilidad de la prueba encontrada en el estudio concuerda con la gran mayoría de estudios (1,2,32), que señalan un rango de 84 al 90%. La especificidad de la prueba fue del 100%, en parte debido al escaso tamaño muestral, resultado muy parecido a otros estudios realizados que señalan una especificidad del 95 al 97% (1,2,32), así también se puede comparar estos datos con la evidencia histopatológica revisada (1,11,13,16,19,21,28,29,31), que señala que no se encuentran eosinófilos conjuntivales en pacientes normales.

El valor predictivo positivo de 100% encontrado en el estudio, es importante resaltarlo, puesto que, realizando la extrapolación de los resultados del estudio

los pacientes con una prueba de eosinófilos conjuntivales positiva tendrán el diagnóstico de alergia ocular con un adecuado nivel de seguridad (100%), caso contrario ocurre si en un paciente no se detecta eosinófilos conjuntivales, ya que con un valor predictivo negativo de 83,33% no se descartaría el diagnóstico de alergia ocular; estos valores se correlacionan con otros estudios realizados (1,2,32).

El cociente de probabilidad positivo no se pudo determinar ya que no hubo pacientes controles sanos con prueba de eosinófilos conjuntivales positiva, obviamente esto en parte debido al escaso tamaño muestral, sin dejar de ser por esto significativo y adecuado. El cociente de probabilidad negativo fue de 0,09, indicando que la presencia de eosinófilos conjuntivales es negativa en 0,09 pacientes con alergia ocular por cada paciente sin la enfermedad, colocando este resultado dentro de valores deseados y confiables (<0,1) indicando una mejor capacidad diagnóstica de la prueba. El análisis estadístico mostró una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico clínico de alergia ocular y la presencia de eosinófilos conjuntivales.

En conclusión, la prueba diagnóstica de laboratorio de eosinófilos conjuntivales constituye una ayuda diagnóstica importante y complementaria en pacientes con alergia ocular, con un excelente valor predictivo positivo del 100%, con una especificidad del 100%, una sensibilidad de 90,9% y cociente de probabilidad positivo (0,09) dentro de valores confiables para una prueba diagnóstica.

Correspondencia:

Michael Manchego Lombardi
Av. Bolívar 400 Dpto. 7E - Pueblo Libre
Lima, Peru
Correo electrónico: michmlo@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartra J, Arrondo E. Actualización en alergia ocular. Tomo I. 1ra edición. Barcelona: Editorial Glosa; 2003. p.15-109.
2. Srivastava A, Sur A, Trocme S. The role of eosinophils in ocular allergy. *Int Ophthalmol Clin* 2003; 43(1):9-25.
3. Stahl J, Barney N. Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5): 445-459.
4. Alzamora B, Martinez F, Ramirez J, et al. Ketotifeno al 0,05% vs. Ketotifeno al 0,025% vs. Olopatadina al 1% vs. Cromoglicato de sodio al 4% vs. Nedocromilo al 2%

- en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. *Arch Peru oftalmol* 2007; 20:22-26
5. Trocme S, Sra K. Spectrum of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(5):423-427.
 6. Hodges M, Keane Myers A. Classification of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(5):424-428.
 7. Bielory L, Mongia A. Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(5):447-452.
 8. Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:110-120.
 9. Calder V, Lackie P. Basic science and pathophysiology of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4(4):326-31.
 10. Bielory L. Ocular allergy guidelines: a practical treatment algorithm. *Drugs* 2002; 62(11):1611-34.
 11. Bonini S. Atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2004; 59 (S78):71-73.
 12. Leonardi A, De Dominics Ch, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(5):429-435.
 13. McGill J, Holgate S, Church M, Anderson D. Allergic eye disease mechanisms. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1203-1214.
 14. Foster S. The pathophysiology of ocular allergy: current thinking. *Allergy* 1995; 50(S21):6-9.
 15. Chambless S, Trocme S. Developments in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5):431-434.
 16. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(5):436-441.
 17. Bacon A, Ahluwalia P, Irani A, et al. Tear and conjunctival changes during the allergen-induced early- and late-phase Responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5):948-954.
 18. Hingorani M, Calder V, Jolly G, Buckley R, Lightman S. Eosinophil surface antigen expression and cytokine production vary in different ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5):821-830.
 19. Stahl J, Cook E, Barney N, Graziano F. Pathophysiology of ocular allergy: the roles of conjunctival mast cells and epithelial cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2(4):332-9.
 20. Friedlaender M. Conjunctival provocation testing: overview of recent clinical trials in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(5):413-417.
 21. Buckley R. Allergic eye disease – a clinical challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(S6):39-43.
 22. Martín A, Gagliardi J, Gómez Demel E, et al. Hacia un mejor diagnóstico de conjuntivitis alérgica. *Arch Alerg Immunol Clin* 2001; 32(1):16-25.
 23. Montan P, Hage-Hamsten M. Eosinophil cationic protein in tears in allergic conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80(6):556-560.
 24. Escobar M, Cardona R. Alergia ocular; un reto diagnóstico. *Iatreia* 2007; 20(4):362-378.
 25. Leonardi A. In-vivo diagnostic measurements of ocular inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(5):464-472.
 26. Solomon A, Puxeddu I, Levi-Schaffer F. Fibrosis in ocular allergic inflammation: recent concepts in the pathogenesis of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(5):389-393.
 27. Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 1995; 50:610-613.

Recibido: 09/07/09

Aceptado para publicación: 10/12/09