

## Control de la exacerbación inmunohistológica de la queratoconjuntivitis vernal con pomada de tacrólimus

Immunohistological exacerbation control of vernal kerato-conjunctivitis with tacrolimus ointment

Andrés Salgado-Miranda<sup>1</sup>, Miguel González-Andrades<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada

<sup>2</sup> Grupo de Ingeniería Tisular de la Universidad de Granada

### Resumen

La queratoconjuntivitis vernal implica un gran número de complicaciones a nivel de la superficie ocular, pudiendo llegar a causar grandes alteraciones a ese nivel en pacientes de corta edad. En muchos casos es necesario aplicar tratamiento corticoideo tópico, a pesar de los efectos secundarios que puede acarrear al paciente. De ahí la importancia de encontrar tratamientos alternativos a éste como inmunosupresores tópicos donde el tacrólimus emerge como una nueva opción terapéutica. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos de la pomada de tacrólimus en pacientes con queratoconjuntivitis vernal. Para ello se realizó un estudio retrospectivo, seleccionando cuatro pacientes diagnosticados de queratoconjuntivitis vernal, todos ellos menores de 7 años, a los cuales se les aplicó la pomada de tacrólimus en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio. Se determinó la gravedad de la patología en estos casos y la efectividad del tacrólimus, utilizando un sistema novel de calificación de exacerbación para enfermedad alérgica conjuntival 5-5-5. Los pacientes habían recibido tratamiento previamente con antihistamínicos y/o corticoides tópicos durante una mediana de 2 años, administrándose posteriormente pomada de tacrólimus. Tras tres meses de tratamiento con tacrólimus, se evidenció una mejoría clínica significativa evolucionando de un estado inicial de queratoconjuntivitis vernal moderada a leve sin observarse efectos secundarios asociados. Por todo ello el uso de tacrólimus al 0,03% es un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes que padecen queratoconjuntivitis vernal refractaria al tratamiento convencional.

### Abstract

Vernal keratoconjunctivitis involves a large number of ocular complications; it is capable to cause a diverse number of alterations in young patients. In many cases, it is necessary to apply corticosteroid therapy, although the side effects led to their use, therefore the importance of finding alternative treatments to it as topical immunosuppressants where tacrolimus emerges as a new therapeutic option. The aim of this study was to evaluate the therapeutic effects of tacrolimus in patients with vernal keratoconjunctivitis. For this retrospective study, we chose four patients diagnosed with vernal keratoconjunctivitis, under than 7 years, in whom topical tacrolimus was applied at the Department of Ophthalmology of the University Hospital San Cecilio. The severity of the disease in these cases and the effectiveness of tacrolimus were evaluated using a novel scoring system named 5-5-5. The patients received previous treatment with antihistamines and / or topical corticosteroids for a median of two years with no clinical outcome. After three months of treatment with tacrolimus, significant clinical outcome was achieved, evolving from an initial state of moderate vernal keratoconjunctivitis to a mild state with no side effects associated. Therefore the use of tacrolimus ointment is a safe and effective treatment for patients with vernal keratoconjunctivitis refractory to conventional treatment.

*Palabras clave:* Queratoconjuntivitis vernal, tacrólimus, conjuntivitis alérgica.

*Keywords:* Vernal keratoconjunctivitis, tacrolimus, allergic conjunctivitis.

### INTRODUCCIÓN

La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es una patología ocular bilateral inflamatoria severa de causa desconocida con tendencia a la cronicidad que puede afectar a la conjuntiva palpebral tarsal superior (QCV palpebral) produciendo hipertrofia papilar difusa,

o a la conjuntiva límbica (QCV límbica) produciendo nódulos de Horner – Tantras o presentarse como una forma mixta de las dos anteriores. Estos síntomas se acompañan de intenso picor, signo patognomónico de las conjuntivitis alérgicas, lagrimeo, fotofobia y secreción mucosa espesa. La queratopatía puede evolucionar desde un estado de erosiones epiteliales puntiformes con vascu-

larización corneal con cicatrices subepiteliales a estados de ectasias corneales como el queratocono, ocasionando disminución de la agudeza visual en un 6% de pacientes e incluso ceguera (1, 2).

La QCV tiene una distribución mundial y es más frecuente en zonas áridas con clima cálido como el área del mediterráneo. Es una patología poco frecuente que sólo representa el 0,5 al 1% de las conjuntivitis pero, origina el 46% de los procesos alérgicos oculares (3). D. Bremond y colaboradores determinaron una prevalencia de 3,2 por 10.000 habitantes para QCV en Europa (2). Es una enfermedad que se presenta frecuentemente en pacientes del sexo masculino, el 65% de pacientes presenta una historia personal o familiar de atopía (3), con una media de comienzo apenas más temprano en los niños que en las niñas entre los 6 y 7 años de edad con una relación que varía dependiendo de las series, entre 4:1 y 2:1 hasta la pubertad y a los 20 años esta relación se aproxima a 1:1. (4). La QCV tiene una duración de 4 a 8 años desapareciendo justo antes de la pubertad, aunque en ocasiones puede prolongarse y desarrollar una condición ocular que es indistinguible de la queratoconjuntivitis atópica típica del adulto (4).

La alergia ocular es una respuesta anormal de hipersensibilidad del sistema inmune a antígenos comunes que puede ocurrir por un proceso mediado por inmunoglobulina E (IgE), por linfocitos T o una combinación de ambas (6, 7, 8). En la QCV la respuesta inmune está asociada a una reacción de hipersensibilidad tipo I y tipo IV a la que se suman una mayor infiltración conjuntival especialmente de eosinófilos así como de macrófagos y neutrófilos que producen quimioquinas y citoquinas principalmente la interleuquina (IL) 2 que permite la estimulación del crecimiento y diferenciación de los linfocitos T (9, 10). La activación directa a través de linfocitos T específicos o de células dendríticas pueden ser vías alternativas para iniciar la reacción sin que la IgE medie el proceso. De hecho la IgE se encuentra solo en el 50% de pacientes lo que apoya el concepto de que existe una vía que no se activa por IgE (6, 10).

La mayoría de casos de conjuntivitis alérgica pueden ser controlados con lágrimas artificiales, evitando los posibles desencadenantes de la enfermedad y utilizando fármacos estabilizadores de la membrana mastocítica (15), pero en el caso de la QCV es difícil mantener a los pacientes únicamente con este tratamiento por lo que se requiere añadir corticoides tópicos. Sin embargo el uso prolongado de corticoides tópicos puede producir un riesgo iatrogénico de cataratas, glaucoma, infecciones y retraso en la reparación corneal, de ahí la importancia de encontrar tratamientos alternativos con una potencia antiinflamatoria mayor y que reduzcan significativamente el uso de corticoides y mejore el estado clínico del paciente. (4, 5, 11, 13).

En este contexto el tacrólimus, también conocido como FK506, emerge como una nueva alternativa que se suma a las pautas terapéuticas antes descritas para tratar la QCV. El tacrólimus es un macrólido derivado de *Streptomyces tsukubaensis* (17, 18) inicialmente utilizado para prevenir el rechazo en el trasplante renal, hepático, cardíaco, pulmonar, pancreático y de médula ósea. A nivel oftalmológico se ha utilizado como fármaco alternativo en enfermedades refractivas al tratamiento convencional como la conjuntivitis crónica cicatrizal, la escleritis necrotizante, la escleritis nodular y la úlcera de Mooren y para prevenir el rechazo del trasplante corneal y limbar debido a su alto poder inmunosupresor (12, 13, 14, 15, 16, 19).

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos de la pomada de tacrólimus en la queratoconjuntivitis vernal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos, de los pacientes diagnosticados de QCV en el Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada, España), entre enero de 2009 a junio de 2013,

Para determinar la gravedad de la QCV y la efectividad de la pomada de tacrólimus se utilizó clasificación de exacerbación

para enfermedad alérgica conjuntival 5-5-5 y propuesta por Shoji J, et al (22).

### Selección de Pacientes

Para la inclusión de los pacientes en el estudio se utilizaron los criterios modificados de Ramírez et al (23):

Edad de aparición de los primeros síntomas entre 3 y 7 años.

Presencia de uno o más de los siguientes signos: papilas, hiperemia conjuntival, quemosis, nódulos de Horner Tantras, queratitis superficial, pseudogerontoxon, úlcera en escudo, pannus corneal.

Presencia de 3 o más síntomas en los últimos 6 meses previos al diagnóstico: prurito ocular, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño ocular (SCE), fotofobia, secreción ocular.

Respuesta clínica insatisfactoria con antihistamínicos, estabilizadores de la membrana del mastocito, corticoide tópico y/o lubricantes oculares.

Manifestaciones clínicas intermitentes o continuas durante al menos 1 año.

Estudio iconográfico.

Pacientes con consentimiento informado, firmado por el representante del menor, para la aplicación tópica ocular de pomada de tacrólimus al 0.03% para uso compasivo del medicamento.

Se excluyeron a los pacientes que tuvieran en los últimos 3 meses previos al inicio del estudio, infecciones oculares, trauma ocular u otras enfermedades concomitantes del ojo o del sistema lacrimonasal.

Todos los pacientes y sus representantes legales fueron informados sobre el tratamiento, los posibles beneficios y efectos adversos.

## RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo formado por 4 pacientes, 3 hombres (75%) y 1 mujer (25%). En el momento del diagnóstico todos los pacientes tenían menos de 7 años de edad. Aplicando la clasificación de exacerbación para la enfermedad alérgica conjuntival 5-5-5 (22), el 100 % de pacientes tenían un diagnóstico de QCV moderada en base al puntaje obtenido (media de 105 puntos +/- 5.5). Se observó una queratopatía epitelial exfoliativa en el 75% de pacientes. En todos los pacientes, previo al tratamiento con tacrólimus se administró, durante una mediana de 2 años (SD +/- 0.57), antihistamínicos y/o corticoides tópicos de forma intermitente según la sintomatología y gravedad del cuadro que presentara el paciente. Tras no apreciarse mejoría significativa se inició tratamiento con pomada de tacrólimus al 0.03%. Tras un período de 3 meses (SD +/- 1.2) de tratamiento, se evidenció una mejoría clínica significativa basándonos en el puntaje obtenido aplicando la clasificación de exacerbación para enfermedad alérgica conjuntival 5-5-5 (22), evolucionando de QCV moderada a QCV leve. No se observaron efectos secundarios asociados a los tratamientos empleados, tanto al uso de corticoide como al uso de tacrólimus tópico.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos de la pomada de tacrólimus en la queratoconjuntivitis vernal. Este estudio de casos mostró que el uso de pomada de tacrólimus al 0.03% es un tratamiento seguro y efectivo para pacientes con QCV refractario al tratamiento convencional. Todos los pacientes mostraron una mejoría clínica de los signos y los síntomas iniciales, sin reportarse efectos adversos severos, punto que ha generado preocupación en el campo oftalmológico, ya que no existen estudios a largo plazo que evalúen la seguridad a nivel ocular. Sin embargo a nivel dermatológico este tema ha sido investigado ampliamente sin que se encuentren efectos secundarios graves (29). La valoración inicial, el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes afectados con QCV es un proceso

complejo ya que no existen criterios diagnósticos estandarizados ni un lenguaje común entre los profesionales para determinar la severidad de la QCV, en consecuencia este proceso se convierte en una tarea compleja. En nuestro estudio utilizamos y recomendamos para futuros trabajos, la escala propuesta por Shoji et al, por la simplicidad, reproducibilidad y baja variabilidad inter-observador que muestra ésta.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	10 años	9 años	6 años	5 años
Sexo	Hombre	Hombre	Mujer	Hombre
Edad de aparición de los primeros síntomas	6 años	7 años	4 años	3 años
Duración de la enfermedad	4 años	2 años	2 años	2 años
Signos iniciales	Queratitis superficial, foliculos, pannus corneal	Hiperemia conjuntival, pannus corneal, foliculos	Hiperemia conjuntival, papilas, foliculos	Hiperemia conjuntival, queratitis superficial, nódulos de Horner Tantras
Síntomas iniciales	Prurito ocular, lagrimeo, secreción ocular	Prurito ocular, fotofobia, SCE	Prurito ocular, fotofobia, secreción ocular	Prurito, fotofobia, SCE
Puntaje 5-5-5 previo al uso de pomada de tacrólimus 0.03%	114 puntos	103 puntos	105 puntos	122 puntos
Uso de pomada de tacrólimus 0.03% hasta mejoría clínica de los síntomas	3 meses	3 meses	4 meses	2 meses
Puntaje 5-5-5 luego del uso de pomada de tacrólimus 0.03%	11 puntos	22 puntos	3 puntos	12 puntos

Tabla 1. Distribución demográfica de 4 pacientes con QCV: la información está presentada en porcentajes, media y desviación estándar

La QCV es una conjuntivitis alérgica crónica que afecta principalmente a la población infantil, es una patología considerada clásicamente como una enfermedad IgE, pero hallazgos recientes señalan que la fisiopatología es algo más compleja y envuelve a los linfocitos T (10, 19, 24). Por ello, el tratamiento de la QCV se ha modificado en los últimos años. El primer escalón de tratamiento incluye medidas generales como son las compresas frías, las lágrimas artificiales y evitar los desencadenantes. El segundo escalón lo componen los antihistamínicos y estabilizadores de membrana mastocítica, útiles para manejar las agudizaciones de la enfermedad porque impiden por una parte la liberación de histamina y por otra la acción de ésta en sus receptores, inhibiendo así parcialmente la reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE que se produce en este cuadro. Si la enfermedad continúa y se cronifica, puede producir una reacción de hipersensibilidad de tipo IV mediada por linfocitos T e interleuquinas, principalmente la IL-2, la cual estimula el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T. En esta etapa de la enfermedad, es cuando el tratamiento inicial con los fármacos del

segundo escalón es insuficiente y es necesario añadir corticoides tópicos (33). Los corticoides tienen la característica de modular la liberación del ácido araquidónico, bloqueando la producción de ciclooxigenasa y lipooxigenasa, disminuyendo la síntesis de sustancias proinflamatorias. A nivel celular suprimen el crecimiento y diferenciación de linfocitos T y linfocitos B. A nivel ocular los corticoides tienen una alta penetración pero su uso prolongado puede producir principalmente dos efectos adversos comunes y graves: el glaucoma y las cataratas (31).

Sin embargo ninguno de estos tratamientos ha producido un alivio prolongado de los signos y los síntomas en los pacientes afectados y aquí descritos, surgiendo la necesidad de buscar otras alternativas que eviten el uso crónico y por ende sus efectos adversos. Estas alternativas terapéuticas deben enfocarse a otras dianas a medida que se comprende más la fisiopatología de la QCV, como sería la inactivación de los linfocitos T. Frente a este objetivo se ha utilizado la ciclosporina A, inmunosupresor producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, ya que interfiere selectivamente sobre las células inflamatorias inhibiendo la calcineurina, enzima responsable de la activación de la transcripción de la IL-2 (9, 10), demostrado ser un tratamiento efectivo, pero la sensación de quemadura reportada por los pacientes disminuye su tolerancia y su uso especialmente en niños (23,32).

Con estos antecedentes, el tacrólimus emerge como una nueva propuesta para el manejo de la QCV cada vez más aceptada por sus resultados, al ser un inmunosupresor antagonista competitivo de la calcineurina, utilizado ampliamente a nivel dermatológico por su potente efecto antiinflamatorio (12-19, 27, 28). Es cien veces más potente que la ciclosporina en la inhibición de IL-2 suprimiendo la activación y proliferación de linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas (13, 14, 30). El tacrólimus es una molécula hidrofóbica con un alto peso molecular, características que le confieren cierta dificultad para penetrar en el epitelio corneal pero que a su vez logra que se acumule en el estroma corneal produciendo bajos niveles del fármaco a nivel intraocular (14, 20). Por otro lado, la conjuntiva es veinte veces más permeable a fármacos con estas características lipofílicas y de mayor peso molecular, por lo que los pacientes con patologías que afectan a la conjuntiva, teóricamente responderían mejor que en otras patologías oculares más profundas (20, 21).

## CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados el tacrólimus al 0,03% es un tratamiento eficaz para la QCV especialmente cuando el uso de antihistamínicos y corticoides ha fracasado. Los pacientes aquí descritos habían pasado por los distintos escalones terapéuticos sin encontrar mejoría clara en el cuadro clínico y sólo se controlaron tras aplicar pomada de tacrólimus al 0,03%, evidenciándose una mejoría clínica significativa, evolucionando de QCV moderada a QCV leve. Por todo ello consideramos el tacrólimus como tratamiento tópico eficaz para enfermedades de la superficie ocular asociadas a anomalías inmunes como la QCV. Aún así estudios adicionales son necesarios para determinar la dosis y preparación óptima del mismo.

## REFERENCIAS

1. Bartra J, Murillo E. Actualización en alergia ocular, Tomo I. Glosa: Barcelona; 2003.
2. Bremond D, Donadieu J, Leonardi A, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease?. Br J Ophthalmol 2008; 92:1097-1102.
3. Tarraús J, Escalada F, Bartra J, Enrique E. Conjuntivitis Alérgicas, E.U.R.O.M.E.D.I.C.E: Badalona, 2005.
4. Jun J, Bielory L, Raizman M. Vernal Conjunctivitis. Immunol Allergy Clin N Am 2008; 28:59 – 82.
5. Kanski J, Nischal K, Pearson A. Oftalmología Clínica. Elsevier: Barcelona. 2012
6. Irkec M, Bozkurt B. Molecular immunology of allergic conjunctivi-

tis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12(5):534 – 539.

7. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):118 – 122.

8. Chigbu D. The pathophysiology of ocular allergy: a review. *Contact Lens Anterior Eye*. 2009; 32:3-15.

9. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert J.L, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012; 67:1327-1337.

10. Leonardi Am Busca Motterle L, Cavarzeran, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006; 84: 406 – 410.

11. Uchio E, Itoh Y, Kadonosono K. Topical Bromfenac Sodium for long the managment of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica* 2007; 221:153 – 158.

12. Lee Y, Woong S, Yul KK. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmology*. 2013; 155(5): 804 – 813.

13. Rikkers S, Holland G, Drayton G. Topical tacrólimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmology*. 2003; 135(3):297 – 302.

14. Joseph M, Kaufman H, Insler M. Topical tacrólimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea*. 2005; 24:417 – 420.

15. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, et al. Vernal keratoconjunctivitis: Result a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (2): 355- 358.

16. Attas-Fox I, Barkana Y, Iskhakov V, et al. Topical tacrólimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open – label pilot study. *Curr Eye Res*. 2008; 33(7): 545 – 549.

17. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK506 in vitro. *J Antibiotic*. 1987; 40: 1256 – 1265.

18. Miyazaki D, Tominaga T, Nagata Y, et al. Therapeutic effects of tacrólimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. 2008; 115 (6): 988 – 992.

19. Kheirkhah A, Zavareh MK, Farzbod F, et al. Topical 0,005% tacrólimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye*. 2011; 25: 872 – 880.

20. Pleyer U, Lutz S, Jusco W, et al. Ocular absorption of topically applied FK506, from liposomal and oil formulations in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34: 2737 – 2742.

21. Whitcup S, Pleyer U, Lai J, et al. Topical liposome – encapsulated FK506 for the treatment of endotoxin-induced uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998; 6:51-56.

22. Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of novel scoring system named 5-5-5 exacerbation grading scale for allergic conjunctivitis disease. *Allergol Int*. 2009;58(4):591-597.

23. Ramirez R, Reina Z, et al. Queratoconjuntivitis vernal refractaria:¿es el tacrólimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. *Aler Asma Inmunol Pediatr*. 2012; 21(1): 5-12.

24. Leonardi A, Lazzarini D, Motterle L, et al. Vernal keratoconjunctivitis – like disease in adults. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(5):768-803.

25. Sherif Z, Pleyer U. Corticoids in Ophthalmology: Past – Present – Future,*Ophthalmologica*; Sep/Oct 2002; 216: 305-315.

26. Carnaha M, Goldstein D, Ocular complications of topical, periocular, and systemic corticosteroids. *Curren Opin Opth*. 2000; 11(6): 478 – 483.

27. Kymionis G, Goldman D, Ide T, et al. Tacrolimus ointment 0,03% in the eye for the treatment of giant papillary conjunctivitis. *Cornea*. 2008; 27: 228-229

28. Kymionis G, Kankariya V, Kontadakis. Tacrolimus ointment 0,03%

for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Corneal* 2012; 31: 950 – 952.

29. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 52 – 56.

30. Martinez S, Redondo J. Inhibitors of the calcineurin/NFAT pathway. *Curr Med Chem* 2004; 11: 997 – 1007.

31. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill. Philadelphia. 2011.

32. Palomares P, Del Amo V, Moratal B, et al. Ciclosporina tópica como alternativa eficaz en el tratamiento de las queratitis intersticiales herpéticas. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2010; 85 (2):81 – 82.

33. Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, et al. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7:436 – 441.