

# Tacrolimus tópico en la epiescleritis simple recidivante

## *Topical tacrolimus in the recurrent simple episcleritis*

ROCHA CABRERA P<sup>2</sup>, RODRÍGUEZ MARTÍN J<sup>2</sup>, RODRÍGUEZ TALAVERA I<sup>1</sup>,  
ABREU REYES JA<sup>2</sup>, LOSADA CASTILLO MJ<sup>2</sup>, RODRÍGUEZ LOZANO B<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Caso clínico:** Paciente de 48 años de edad con antecedentes personales de uveítis anterior recurrente en ojo izquierdo en 2009 inactiva desde entonces. El estudio sistémico revela Mantoux y QuantiFERON positivo, por lo que recibe triple terapia tuberculostática en 2011. Realiza tres episodios de epiescleritis recurrente a pesar del tratamiento con ciclosporina y corticoides tópicos y orales, por lo que consideramos el uso de tacrolimus tópico.

Después del mes del inicio del uso tópico de colirio de tacrolimus al 0,03% mañana y noche, apreciamos estabilización de la actividad inflamatoria ocular con buena tolerancia.

**Discusión:** La aplicación de tacrolimus tópico evitó la recidiva de la epiescleritis, inhibiendo la respuesta inflamatoria e inmune de la enfermedad. En nuestro caso, después del uso del fármaco observamos la ausencia de recaída, eludiendo el uso de inmunosupresores y corticoides orales.

**Palabras claves:** tacrolimus, epiescleritis, tópico, inmunomodulador, ocular.

### SUMMARY

**Clinical case:** It's described a 48 -year-old female with recurrent anterior uveitis inactive since 2009 in her left eye. The systemic study reveals Mantoux and QuantiFERON positive tests Therefore, the patient was treated with triple tuberculostatic drug therapy in 2011. The patient had three episodes of recurrent episcleritis despite the treatment with cyclosporine and topical and oral corticosteroids, for this reason we used the treatment with tacrolimus.

Following topical application of tacrolimus 0,03% twice daily for one month, the inflammatory activity of her eye had stabilized ,with good patient's tolerability.

**Discussion:** The application of topical tacrolimus prevented the recurrence of episcleritis, inhibiting the inflammatory and immune response of the disease. In our case, after the use of the drug we observed the absence of relapse, avoiding the use of immunosuppressants and oral corticosteroids.

**Key words:** tacrolimus, episcleritis, topical, immunomodulators, ocular.

---

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. España.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología

<sup>2</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología

<sup>3</sup> Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio de Reumatología.

Correspondencia

Pedro Rocha Cabrera

Calle Santo Domingo n.º 26 2.º D C.P 38003. Santa Cruz de Tenerife (Tenerife), España  
procha975@yahoo.es

## INTRODUCCIÓN

La epiescleritis es una inflamación benigna de la epiesclera que puede ser simple o nodular. La forma de presentación más frecuente es la simple con una prevalencia del 81,1% (1). La nodular presenta una prevalencia del 19,9% (1) y llega a afectar a la capa superficial de la cápsula de Tenon. (2) Los síntomas de la enfermedad suelen ser autolimitados, presentando de forma aguda una hiperemia conjuntival sectorial, pero en ocasiones la enfermedad es recurrente a pesar del tratamiento. La etiología en la mayor parte de los casos es idiopática, pero se debe realizar estudio sistémico cuando la enfermedad recurre, descartando enfermedad autoinmune subyacente. No obstante, la escleritis es la que más frecuentemente está asociada con enfermedades autoinmunes sistémicas (3-7).

La epiescleritis se produce en ambos sexos por igual (3,9), pero existe un pico de incidencia mayor en las mujeres entre la cuarta y quinta décadas de la vida. La enfermedad es poco frecuente en niños y adultos jóvenes (10).

Presentamos un caso clínico en el que el uso de tacrolimus tópico conduce al control de la epiescleritis recurrente.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años de edad con antecedentes personales de uveítis anterior recidivante en ojo izquierdo, último episodio en 2009. El estudio sistémico revela positividad para el herpes tipo 2, Mantoux y QuantiFERON, por lo que recibe triple terapia tuberculostática. No refiere uveítis desde el 2009, pero realiza nuevo brote de epiescleritis en Agosto de 2012 (figs. 1 y 2) tras lo que se pauta tratamiento inicial con corticoides y ciclosporina tópica. A pesar de dicho tratamiento la paciente realiza recidiva de epiescleritis en Octubre y Noviembre del mismo año. Se realiza estudio sistémico nuevamente siendo el mismo negativo. Se plantea la ineficacia del tratamiento establecido previamente en la recurrencia de la epiescleritis y tras la firma del consentimiento informado para el uso del tacrolimus tópico se comienza con el tratamiento.

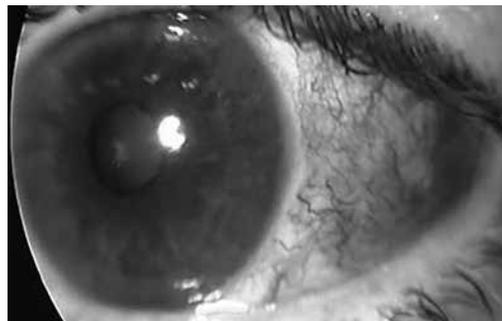
Después del uso de colirio de tacrolimus tópico mañana y noche en la concentración

del 0,03%, de preparación en farmacia hospitalaria, se aprecia estabilización ocular con buena tolerancia, no evidenciando actividad inflamatoria, evitando el tratamiento con inmunosupresores y corticoides sistémicos hasta la actualidad (fig. 3).

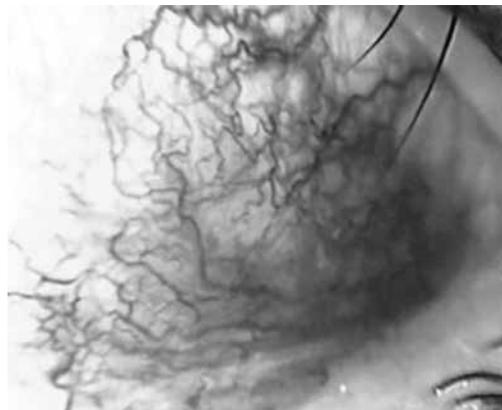
Seis años después la paciente mantiene agudeza visual de unidad por el ojo derecho y de 0.8 por su ojo izquierdo, sin actividad uveítica anterior, sin recidiva de epiescleritis y fondo de ojo normal. De momento se mantiene tratamiento con tacrolimus tópico mañana y noche como profilaxis de manera continua, y humectante ocular a demanda sin observar ninguna intolerancia al mismo.

## DISCUSIÓN

Con el objetivo de evitar las complicaciones propias del uso del corticoide tópico y oral, así como la intolerancia tópica y oral de agentes inmunomoduladores como la ciclosporina A, se plantea el uso de tacrolimus en las enfermedades que tienen en común la cascada de la inflamación (11-13). El tacrolimus es un agente inmunomodulador, del gru-

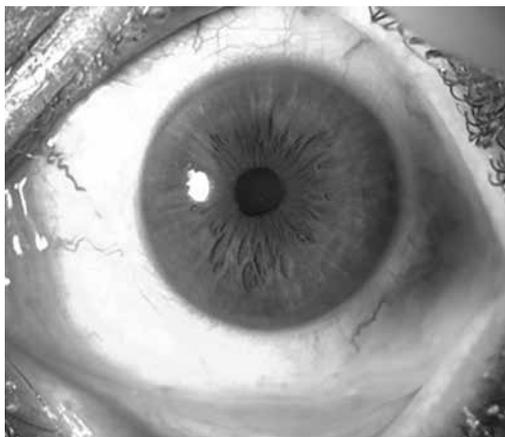


*Fig. 1: Epiescleritis temporal activa: Se puede apreciar la epiescleritis temporal en ojo izquierdo activa previo al uso de tacrolimus tópico.*

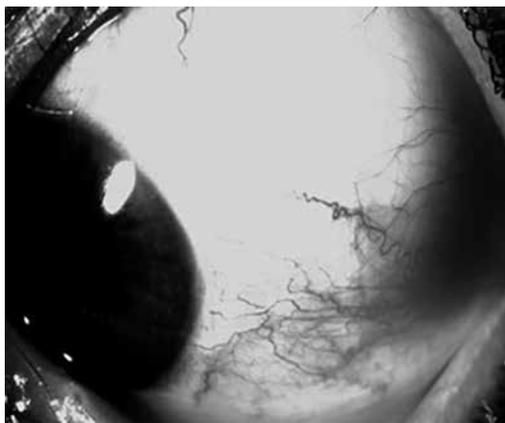


*Fig. 2: Imagen ampliada: Se aprecia región temporal de ojo izquierdo con epiescleritis activa previo al uso de tacrolimus tópico.*

*Fig. 3:  
Biomicroscopia  
actual: Se aprecia  
en posición  
primaria de la  
mirada que no  
existe actividad  
tras la aplicación  
de tacrolimus  
tópico en ojo  
izquierdo en la  
actualidad, tras  
10 meses con  
tacrolimus tópico.*



*Fig. 4.*



po de los macrólidos, que reduce la actividad de la peptidil-prolil isomerasa por medio de la unión a la inmunofilina FKBP12 (FK506 proteína de unión) creando un nuevo complejo que interactúa e inhibe la calcineurina, de mecanismo similar a la ciclosporina pero 100 veces más potente que ésta última (14,15), suprime la activación de los linfocitos T y la formación de citoquinas, entre las que se encuentra la Interleukina-2 (IL-2).

El tacrolimus tópico ocular se ha usado principalmente para suprimir la reacción inmunológica en el trasplante limbar y corneal (16-20), uveítis (21-23), en la queratoconjuntivitis alérgica (24-26) y en la psoriasis ocular (27) entre otras. Existe preparación comercial disponible del tacrolimus (Protopic®) y también la posibilidad de disponer de ella en la farmacia hospitalaria en concentración de 0,02 al 0,1% en pomada o en colirio.

La pomada de tacrolimus 50 g se prepara pulverizando 10 mg de tacrolimus (Prograf®) hasta obtener un polvo muy fino, adicionando

10 ml de vaselina líquida filtrada, mezclando todos los componentes hasta la plena disolución del principio activo, añadiendo 40 g de vaselina filante estéril, siendo la caducidad de un mes. En cuanto a la elaboración del colirio se utiliza la mezcla de 0,6 ml de tacrolimus en dosis comercializada de 5 mg/ml en 9,4 ml de lágrimas artificiales, siendo la caducidad en este caso de una semana.

La aplicación mañana y noche en nuestro caso del colirio de tacrolimus al 0,03% ha estabilizado el cuadro de epiescleritis recurrente e incluso podría evitar la recurrencia de la uveítis (21-23), ya que la paciente expuesta ha presentado varios episodios en el pasado y ahora está inactiva desde hace 6 años.

Existen muy pocos artículos en la literatura que hablen a favor del uso del tacrolimus en la epiescleritis recidivante. En este caso se ha usado previa petición de autorización por parte de la paciente con resultado muy favorable (27).

Existen numerosos artículos que describen las posibles complicaciones del uso de corticoides tanto en su uso tópico, sistémico o periocular (28-31). Su uso de forma crónica está asociado a glaucoma y catarata fundamentalmente, por lo que a largo plazo en los procesos en los que exista actividad inflamatoria persistente debemos pensar en usar un ahorrador de corticoides, la presentación tópica de los mismos evita los posibles efectos secundarios que se pueden producir si se usaran de forma sistémica.

Por otro lado, el uso de la ciclosporina tópica está asociado a efectos secundarios; la alteración inflamatoria del margen palpebral, epitelopatía corneal y escozor están descritos entre otros (32-33). Todo ello en ocasiones, obliga a la suspensión del fármaco y/o a la no adherencia del tratamiento por parte del paciente.

En cuanto a la duración del tratamiento del tacrolimus tópico, se necesitan estudios a largo plazo que lo avalen como profilaxis en los procesos inflamatorios a nivel ocular, aunque existen algunos autores que lo mantienen por encima de los 12 meses (26,34) sin observar efectos secundarios como en el caso expuesto.

Se concluye en que el tacrolimus es una excelente alternativa para el control de cualquier actividad inflamatoria de superficie ocular, entre ellas la epiescleritis, aunque se

necesitan estudios con la inclusión de un mayor número de pacientes que demuestre su eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Douglas A, Jabs MBA, Abdulbaki Mudun, J.P. Dunn et al. Episcleritis and Scleritis: Clinical Features and Treatment Results. *Ophthalmol* 2000; 130:469-476.
- Pearlstein E. Episcleritis. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea and external disease: clinical diagnosis and management*. St. Louis: Mosby; 1997:1473-1478.
- Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmology* 1976;60:163-191.
- McGavin DDM, Williamson J, Forrester JV, et al. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestation and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmology* 1976;60:192-226.
- Sainz de la Maza M, Jabbur NS, Foster CS. Severity of scleritis and episcleritis. *Ophthalmology* 1994;101:389-396.
- Tuft SJ, Watson PG. Progression of scleral disease. *Ophthalmology* 1991;98:467-471.
- McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M. Posterior scleritis. Clinical features, systemic associations, and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology* 1999;106:2380-2386.
- Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology* 1995; 102:687-692.
- Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:469-476.
- Read RW, Weiss AH, Sherry DD. Episcleritis in childhood. *Ophthalmology* 1999;106: 2377-2379.
- BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eye drops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986; 101(3): 278-282.
- Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1990; 110(6): 641-645.
- Bleik JH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991; 98(11): 1679-1684.
- Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987; 139(6): 1797-1803.
- Liu J, Farmer J, Lane W, Friedman J, Weissman I, Schreiber S (1991). Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 66 (4):807-815.
- Kobayashi C, Kanai A, Nakajima A, Okumura K. Suppression of corneal graft rejection in rabbits by a new immunosuppressive agent, FK-506. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Part 3): 3156-3158.
- Nishi M, Herbort CP, Matsubara M, Morishita M, Nishimura M, Nieda M et al. Effects of the immunosuppressant FK506 on a penetrating keratoplasty rejection model in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(8): 2477-2486.
- Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology* 2001; 108(10): 1838-1844.
- Chen J, Zhou Q, Zeng J, Xu JT, Zhao SB, Wang YP. The study of FK506 eye drops preventing and treating immune rejection on limbal allograft transplantation. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2003; 39(9): 550-554.
- Yalcindag FN, Incel O, Ozdemir O. Effectiveness of tacrolimus in high-risk limbal allograft transplantation. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2008; 40 (3-4): 152-156.
- Kawashima H, Fujino Y, Mochizuki M. Effects of a new immunosuppressive agent, FK506, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29(8): 1265-1271.
- Mochizuki M, Ikeda E, Shirao M, Fujito S, Yoshimura K, Shimada N. Preclinical and clinical study of FK506 in uveitis. *Curr Eye Res* 1992; 11(Suppl): 87-95.
- Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999; 106(4): 723-728.
- Iwamoto H, Yoshida H, Yoshida O, Fukushima A, Ueno H. Inhibitory effects of FK506 on the development of experimental allergic/immune-mediated blepharoconjunctivitis in Lewis rats by systemic but not by topical administration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237(5): 407-414.
- Mayer K, Reinhard T, Reis A, Böhlinger D, Sundmacher R. FK 506 ointment 0.1%FA new therapeutic option for atopic blepharitis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218(11): 733-736.
- Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(3): 297-302.
- Rodríguez-Ausín P, Antolín-García D., Ruano del Salado M, Hita-Antón C. Topical tacrolimus 0.03% for the treatment of ocular psoriasis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(10):505-507.
- C. Manganelli, S. Turco, E. Balestrazzi. Ophthalmological aspects of IBD. *European Re-*

- view for Medical and Pharmacological Sciences 2009; 13(Suppl 1): 11-13
29. Nozik RA. Periocular injection of steroids. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:695-705.
  30. Kalina RE. Increased intraocular pressure following subconjunctival corticosteroid administration. *Arch Ophthalmol* 1969;81:788-790.
  31. Herschler J. Intractable intraocular hypertension induced by repository triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1972;74:501-504.
  32. Shields MB. *Textbook of glaucoma*, fourth ed. Baltimore Williams & Wilkins Co., 1998:323-328.
  33. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroiddependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998; 105: 1715-20.
  34. Secchi AG, Tognon MS, Leonardi A. Topical use of cyclosporin in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 1998; 110: 641-5.
  35. Virtanen HM, Reitamo S, Kari M, Kari O. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84 (5):693–695.