

Tracolumus en las blefaroconjuntivitis grave

Tracolumus in severe blepharoconjunctivitis

DE LA TORRE MORÍN F¹

RESUMEN

Hemos realizado un estudio similar al propuesto por la revista Acta Scandinavica 2006. Hemos revisados 12 enfermos con blefaroconjuntivitis, que fueron tratados con pomadas de tracolumus al 0,03%, aplicada en los párpados una vez al día, durante seis semanas, sin que penetre en el ojo.

Vimos que la puntuación clínica de la Blefaritis disminuyó en un 60% y la conjuntivitis en un 75% y no habían cambios en la agudeza visual, ni en la refracción, ni signos de inmunosupresión.

Palabras clave: Blefaroconjuntivitis, tracolumus, inmunosupresión.

ABSTRACT

We have performed a study, which is similar to the proposal published in Acta Scandinavica 2006. We have assessed 12 patients with blepharoconjunctivitis. Patients were treated with Tacrolimus 0.03% in each eyelid once a day for 6 weeks, trying to avoid the ointment in the eye.

We saw that the clinical score of Blepharitis decreased 60% and conjunctivitis 75% with no changes in visual acuity, refraction, or signs of immune suppression.

Key words: Blepharoconjunctivitis, Tacrolimus, immunosuppression.

El Tacrolimus, es un agente macrólido inmunosupresor obtenido por fermentación del *Streptomyces tsukubaensis*, encontrado en el Japón. El Tacrolimus, ha sido estudiado en pacientes trasplantados de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado y medula ósea, siendo muy efecti-

vo en la prevención del rechazo resistente a corticoides y ciclosporina. En este sentido, el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente de la ciclosporina. Tópicamente, el tacrolimus se utiliza para el tratamiento de la dermatitis Atípicas del adulto y niño (fig. 1).

¹ Presidente de la Sociedad de Asma, Alergia, Inmunología y Biología Molecular de las Islas Canarias.

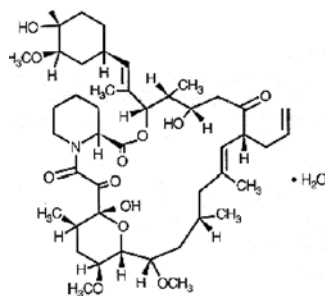


Fig. 1.

MECANISMO DE ACCIÓN

El Tacrolimus, induce una inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de la células T. En esta primera fase, se activa la transcripción de ciertos factores como la interleukina (L)-2, IL-3, IL-4, el factor estimulante de colonias de granulocitos, macrófagos y de interferón gamma, factores que permiten que las células T progresen desde la fase G0 a la G1. El tacrolimus, se fija a una inmunofilina, la FKBP12, formando un complejo que inhibe la actividad de fosfatasa de la calcineurina. Como la calcineurina, cataliza una reacción de desfosforilización, crítica para la transcripción del gen de las linfocinas, la inhibición de la calcineurina resulta el bloqueo de la traducción de un factor nuclear necesario para la activación de las células B y T. La reducción de los niveles de los activadores de las células T, reduce la respuesta proliferativa de estas células T frente a antígeno y mitógenos.

En la dermatitis Atópica, el tacrolimus, actúa inhibiendo la inflamación, al reducir la actividad de las células T, el tacrolimus, se une también a los receptores esteroides de las superficies de las células, inhibiendo la liberación de mediadores de los mastocitos, regulando el número de los receptores a IL-8, disminuyendo la adhesión intracelular y la expresión de la E-selectina en los vasos sanguíneos. Todas estas acciones resultan en una disminución del reconocimiento de los antígenos y en una regulación de la cascada inflamatoria. El tacrolimus tópico no inhibe la síntesis de calágeno y no produce una atrofia de la piel como ocurre en el caso de los corticoides.

FARMACOCINÉTICA

El tacrolimus, se administra por vía oral, parenteral o tópica. Después de la administración oral la absorción es poca y variable. Los alimentos afectan notablemente tanto la extensión como la velocidad de absorción. En voluntarios sanos son reducidas en un 30% a 77% después de una comida rica en grasa y una comida con hidratos e carbonos reduce a 26% y 65%.

Cuando el tacrolimus se administra con inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína P (eritromicina, ketoconazol, la biodisponibilidad de inmunosupresor aumenta, incrementándose sus concentraciones en sangre.

Después de una dosis tópica de ungüento al 0,1% en adultos, los niveles plasmáticos de tacrolimus, en sangre oscilan desde niveles indetectables a 20 ng/ml, siendo la mayoría <5ng/ml. En los pacientes pediátricos, la aplicación de ungüento al 0,1% ocasiona unos niveles máximo de tacrolimus, en sangre > 1,6ng/ml. No existe evidencia que demuestre que se produce una acumulación del fármaco. Debido a su elevada lipofilia, la distribución tisular del tacrolimus, es muy extensa. El fármaco cruza la placenta y produce una concentraciones sanguíneas en el cordón umbilical que representan el 35% de lo mostrado en la madre. También se excreta en la leche materna a concentraciones similares a las observadas en el plasma.

Tratamiento acorta plazo o intermitente de la dermatitis atópica entre moderada y severa. Ungüento al (0,03% y 0,1%).

La administración tópica en adulto y adolescentes de >15 años (ungüento al 0,1%: aplicar una fina capa sobre las áreas afectadas dos veces al día. El tratamiento se debe llevar una semana después de la desaparición de los síntomas. No se debe utilizar prendas oclusivas.

Adolescentes y niños de 2 a 15 años (ungüento de 0,03%): Aplicar una fina capa sobre las áreas afectadas dos veces al día. El Tratamiento debe continuar una semana después de la desaparición de los síntomas. No prendas oclusivas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Los pacientes tratados con tacolimus que presenten adenopatías, tienen que ser estudiados.

El uso de tacrolimus, tópico esta asociado a un mayor riesgo de infección por el virus de la varicela o del herpes simple. Se deberá evaluar el beneficio de la terapia de tacrolimus.

El tacrolimus pertenece a la categoría C de riesgo para el embarazo. El fármaco atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Se desconoce si el tacrolimus, tópico puede tener alguna acción adversa durante el embarazo, por lo que se recomienda solo si es indispensable..

Durante el tratamiento tópico, los pacientes deben evitar la exposición al sol y la fototerapia.

El tacrolimus ungüento esta indicado para uso dermatológico exclusivamente. Evitar contacto con los ojos. No utilizar vendajes oclusivos.

No se debe utilizar en menores de dos años.

Blefarconjuntivitis. La blefaritis es la inflamación del margen palpebral, y constituye una de las causas más frecuente e irritación ocular externa. Suele cursar con enrojecimiento y engrosamiento del reborde palpebral. Puede ser de etiología infecciosa o inflamatoria. Sus causas más frecuentes son la infección por estafilococo aureus, la seborrea y la disfunción de la glándula de Meibonio.

La *Estafilococia* localización en párpados anteriores, madarosis frecuente, costrificación fuerte, escamas fibrinosas, costras adheridas en forma ulcerativas, ulceración ocasional, conjuntivitis papilar con descarga muco purulenta, con queratitis inferior, infiltrados marginales, vascularización marginal y flictenulosis. Con déficit acuoso lagrimal.

La *seborreica*: localización en párpado anterior, madarosis rara, costrificación aceitosa o grasienta, conjuntivitis inyección suave, reacción papilar o folicular tarsal,, queratitis inferior, déficit acuoso lagrimal, dermatitis seborreica fuerte, rosácea moderada.

Disfunción Meibomiana. Localización párpado posterior, madarosis negativa, costrificación, una si y otras no, ulceración negativa, conjuntivitis inyección suave o moderada,

reacción tarsal papilar, queratitis inferior, infiltrados marginales, pannus, déficit acuoso lagrimal moderado, dermatitis seborreica moderada y rosácea moderada.

Conjuntivitis Atópica perenne. Puede asociarse a una blefarconjuntivitis seborreica, el test son positivos a neumoalergenos con reacción inmediata, polvo, ácaros. La IgE lagrimal esta elevada en un 60% de los casos.

Queratoconjuntivitis Atópica. Son manifestaciones oculares crónicas que se asocian a las dermatitis Atópica. Es la forma más grave de la a alergia ocular porque junto a la Vernal, son los únicos procesos alérgicos oculares capaces de inducir un déficit visual permanente al lesionar la córnea. En ella se observan fenómenos de hipersensibilidad de tipo I y IV. La elevación de la IgE sérica es una constante en este cuadro. Existen antecedentes familiares de enfermedades atópicas de rinoconjuntivitis, asma urticaria sensibilidad alimentaria, entre los alergenos más frecuentes destacan ácaros, pólenes hongos y escamas. La clínica es una afectación palpebral en forma de dermatitis con blefaritis, meibomitis y queratinización del reborde tarsal. La afección conjuntival se observa en el 25% de los casos. La afectación corneal, con queratitis que puede evolucionar a ulceración con vascularización y cicatrización corneal. También en los atópicos aparece queratocomas. Y la catarata Atópica aparece en el 10% de los enfermos.

Dermatoconjuntivitis alérgica de contacto. Es una reacción de hipersensibilidad que afecta a conjuntiva y párpados. Puede estar causado por uso de fármacos, cosméticos, ropas, joyas, plásticos, detergentes y otras sustancias química. Los medicamentos que puede producir esta conjuntivitis son atropina, pilocarpina, cocaína y antibióticos, o el vehículo acompañante, clínicamente aparece conjuntivitis con blefaritis y queratitis, al tratarse de zona muco cutánea es favorable a la infección y reacciones eczematosas. Se trata de una reacción de tipo IV mediada por linfocitos T. La dermatitis palpebral se presenta bien de forma aguda. La Blefaritis cuando el contactante, actúa a nivel del reborde palpebral (lápiz de ojos, etc.) cursando con edema y descamación. La conjuntivitis aparece

cuando el contactante, es aplicado sobre el ojo así(en colirios o en pomadas). A nivel de la córnea aparece una queratitis punteada.

Conjuntivitis alérgica Microbial. La bacteria más frecuentes es el estafilococo aureus o albus. Esta causada por una infección crónica y liberación de exotoxinas de forma continuadas que induce la conjuntivitis crónica y aparece una blefaritis marginal.

Queratoconjuntivitis asociada a la rosácea. Cursan con blefaritis, chalación recurrente y ulcera corneal y conjuntivitis flictenular y presenta queratitis rosácea que aparece con una vascularización de la córnea seguido de infiltrados.

Conjuntivitis por sequedad Ocular. La sequedad ocular es una causa frecuente de molestias oculares de difícil tratamiento. Entre los factores etiológicos destacan los fármacos como(fenotiacinas, antihistamínicos, B bloqueantes, etc. Estados cicatriciales de la conjuntiva como tracoma, irradiación, penfigoides. Las infecciones por adenovirus, tuberculosis, HIV, sífilis, hepatitis B y C.

Cursan por sensación de cuerpo extraño, picazón y quemazón, pueden aparecer queratitis y blefaritis.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisamos enfermos 12 enfermos con problemas de blefaroconjuntivitis .

2 enfermo con Blefaritis seborreica.

2 con Conjuntivitis por Sequedad ocular.

3 Dermatoconjuntivitis de contacto, cosméticos oculares.

3 Atópica.

y un varón con Conjuntivitis Infecciosa.

Sexo y edad: varones 7; hembras 5.

Edades de varones entre 12 a 70 años

Edades de hembras entre 25 y 50 años

Método

Todos estos enfermos tenían una gran Blefaritis, comenzamos a tratarlo con Tacrolimus (Protopic) pomada al 0,03% aplicada sobre los párpados una vez al día, sin que

penetre en el ojo. La duración durante seis semana de seguimiento de los enfermos vivos:

1. La Puntuación Clínica de la Blefaritis disminuyo en un 60% y la conjuntivitis en un 75%.

2. También encontramos una disminución de 80% de eosinófilos conjuntivales, un 50% de neutrófilos y un 50% de linfocitos.

3. No hubieron cambio significativos de la agudeza visual, refracción, no existieron efectos adversos graves ni signos de inmunosupresión.

CONCLUSIONES

1. Creemos que el Tacrolimus puede ser un gran producto para las Blefaroconjuntivitis.

2. No existen problemas de efectos adversos ni inmunosupresión.

3. Que clínicamente a las seis semana se ve un cambio de la puntuación Clínica y de la puntuación de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamics of Tacrolimus in Solid Organ Transplantation. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; Vol. 43 Issue 10, p623-54 (ref.1).
2. Thelmo MC, Lang W, Brooke E, Osborne BE, McCarty MA, Jorizzo JL, Fleischer AB. An Openlabel pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/ or foot eczema. *Journal of Dermatological Treatment* (2003); vol.14 Issue 3, p136-541 (ref2).
3. Fleischer AB. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy. *J. Allergy Clin Immunol* 1999, 104:S126-30.
4. Ruzicka T, Bieber E, Schöpf E et al. A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl. J. Med* 1997, 337: 816-21.
5. Hannele M, Virtanen, Sakari Reitano, Marjatta Kari, Osmo Kari. Effect of 0.003% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 84(5) 693-695 doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00699.x.