



Tacrolimus en las blefaroconjuntivitis graves

Dr. Fernando de la Torre Morín*

RESUMEN

El uso de tacrolimus como agente micótico supresor ha mostrado sus beneficios en pacientes transplantados de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado y médula ósea; sin embargo, suele manifestar contraindicaciones en algunos pacientes, por lo cual se debe tener precaución. Obtenido por fermentación del *Streptomyces tsukubaensis*, en Japón, el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina. Se utiliza para el tratamiento de la dermatitis atópica del adulto y del niño. El tacrolimus induce una inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de las células T. En esta fase se activa la transcripción de ciertos factores que permiten que las células T progresen desde la fase G0 a la G1. El tacrolimus se fija a una inmunofilina, la FKBPB12, para formar un complejo que inhibe la actividad de fosfatasas de la calcineurina, y cataliza una reacción de desfosforilización, crítica para la transcripción del gen de las linfocinas. La reducción de los niveles de los activadores de las células T reduce la respuesta proliferativa de estas células frente a antígenos y mitógenos. Todas estas acciones provocan una disminución del reconocimiento de los antígenos y una regulación de los efectos inflamatorios en las blefaroconjuntivitis graves. La administración se realiza por vía oral, parenteral o utópica, recomendándose la parenteral por su acción más directa. Entre las precauciones que deben tomarse ante la administración de este medicamento están el evitar la exposición al sol y la fototerapia. No se debe administrar en mujeres embarazadas ni en menores de dos años. También hay que evitar el contacto con los ojos cuando se utilice el tacrolimus ungüento. Entre los padecimientos en los cuales el tacrolimus puede utilizarse se pueden nombrar la blefaroconjuntivitis, la estafilococia, la seborreica, la disfunción meibomiana, la conjuntivitis atópica perenne, la queratoconjuntivitis atópica, la conjuntivitis alérgica microbiana, la queratoconjuntivitis asociada a la rosácea y la conjuntivitis por sequedad ocular.

Palabras clave: Tacrolimus, blefaroconjuntivitis, dermatitis atópica, células T.

ABSTRACT

The use of tacrolimus as a mycotic suppressor agent has shown its benefits in patients with heart, lung, liver kidney, small intestine and spinal cord transplantation. However, it usually presents contraindications in some patients; therefore, one must be careful in its use.

Obtained through the fermentation of Streptomyces tsukubaensis, in Japan, tacrolimus is from 10 to 100 times-fold more powerful than cyclosporine. It is used for the treatment of atypical dermatitis in adults and children.

Tacrolimus induces immunosuppression by the inhibition of the first phase in the activation of T cells. In this phase, it is activated the transcription of certain factors that allow the T cells to progress from the G0 Phase into the G1 phase. Tacrolimus fixes itself to an immunophilin, the FKBPB12 immunophilin, in order to generate a complex that inhibits calcineurin phosphatase activity and catalyzes a dephosphorylation reaction, which is critical for the transcription of the lymphokine gene. The

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

reduction of the levels of the activators in T cells reduces the proliferative response of these cells in front of antigens and mitogens. All of these actions provoke a decrease in the recognition of antigens and the regulation of the inflammatory effects in serious blepharoconjunctivitis. The administration is given oral, parenteral or atopic via with the recommendation of the parenteral choice because of its more direct action.

Among the precautions to be taken into account when administering this medicine, it should be mention the avoidance of sun exposure and phototherapy. It must not be administrated either in pregnant women or children younger than two years old. When using tacrolimus ointment, eye contact must be avoided too.

Among the sufferings in which tacrolimus may be used, it can be mentioned: blepharoconjunctivitis, staphylococchia, seborrhea, Meibomian dysfunction, atopic keratoconjunctivitis associated with rosacea and dry-eye keratoconjunctivitis.

Key words: Tacrolimus, blepharoconjunctivitis, atypical dermatitis, T cells.

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 médula ósea, siendo muy efectivo en la prevención del rechazo resistente a corticoides y ciclosporina. En este sentido, el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina. Tópicamente, el tacrolimus se utiliza para el tratamiento de la dermatitis atópica del adulto y del niño (Figura 1).

Mecanismo de acción: El tacrolimus induce una inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de la células T. En ésta, 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 FKBPB12, 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, de 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 frente a antígenos 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 recono-

cimiento 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 de carbonos reduce a 26% y 65%.

Cuando el tacrolimus se administra con inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína P (eritromicina, keto-

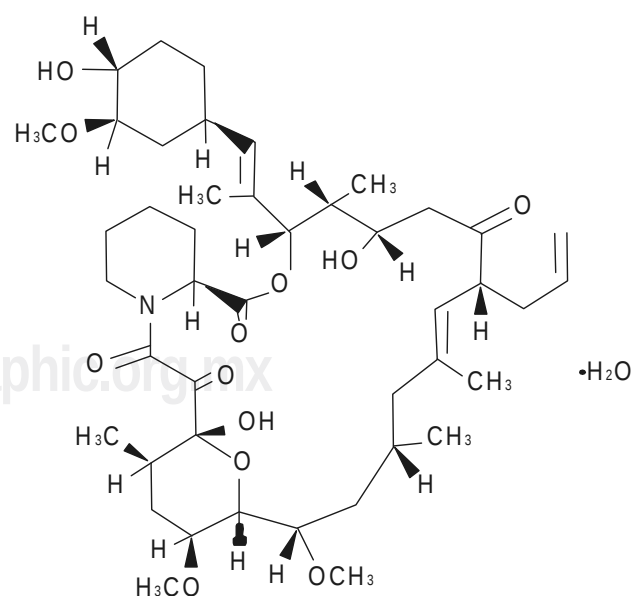


Figura 1. Estructura química del tacrolimus.

conazol, 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 < 5 ng/mL. En los pacientes pediátricos, la aplicación de ungüento al 0.1% ocasiona unos niveles máximo de tacrolimus, en sangre > 1.6 ng/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 unas 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 a corto 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 deben 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 utilizar prendas oclusivas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

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

El uso de tacrolimus tópico está 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 sólo si es indispensable.

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

El tacrolimus ungüento está 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 frecuentes de 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 ulcerativa, ulceración ocasional, conjuntivitis papilar con descarga mucopurulenta, 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 foliular tarsal, queratitis inferior, déficit acuoso lagrimal, dermatitis seborreica fuerte, rosácea moderada.

Disfunción meibomiana: Localización párpado posterior, madarosis negativa, costrificación, una sí 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 está elevada en un 60% de los casos.

Queratoconjuntivitis atópica: son manifestaciones oculares crónicas que se asocian a la dermatitis atópica. Es la forma más grave de la 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 alérgenos 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 queratoconos. 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 causada por uso de fármacos, cosméticos, ropas, joyas, plásticos, detergentes y otras sustancias químicas. Los medica-

mentos 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 mucocutánea 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 microbiana: La bacteria más frecuente es el estafilococo aureus o albus. Está causada por una infección crónica y liberación de exotoxinas de forma continuada que induce la conjuntivitis crónica y aparece una blefaritis marginal.

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

Conjuntivitis por sequedad ocular: la sequedad ocular es 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 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
 2. Y un varón con conjuntivitis infecciosa
- Sexo y edad
Varones 7
Mujeres 5
Edades de varones, entre 12 a 70 años
Edades de Mujeres, entre 25 y 50 años

MÉTODO

Todos estos enfermos tenían una gran blefaritis, comenzamos a tratarlos con tacrolimus (Protopic) pomada al 0.03% aplicada sobre los párpados una vez al día, sin que penetre en el ojo. Durante las seis semanas de seguimiento de los enfermos vimos:

1. La puntuación clínica de la blefaritis disminuyó 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 hubo cambios significativos de la agudeza visual y 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. Clínicamente a las seis semanas 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; 43(10): 623-54 (ref. 1).
2. Thelmo MC, Lang W, Brooke E, Osborne BE, McCarty MA, Jorizzo JL, Fleicher 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; 14(3): 136-541 (ref 2).
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, Schöpf E et al. A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816-21.
5. Hannele MV, Sakari R, Marjatta K, Osmo K. 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.1.600-0420.2006.00699.x.