

Originales

Análisis de una serie de casos tratados con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica

Rev. OFIL 2016, 26;3:175-183

Fecha de recepción: 03/08/2015 - Fecha de aceptación: 23/10/2015

GÓMEZ RODRÍGUEZ L¹, ALBORNOZ LÓPEZ R¹, GIMÉNEZ GÓMEZ R²

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

RESUMEN

Objetivo: Analizar la efectividad y seguridad en una serie de casos tratados con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la superficie ocular.

Método: Estudio descriptivo prospectivo de todos los pacientes en tratamiento con tacrolimus oftálmico desde enero de 2010 a julio de 2012. La pomada de tacrolimus 0,02% se preparó como fórmula magistral. La efectividad y seguridad se evaluó mediante encuesta telefónica a cada paciente tras 3 meses de tratamiento, completándose con la historia clínica y la valoración clínica del oftalmólogo, según una escala de valoración subjetiva numerada del 1 al 5 (1= muy mal; 5= muy bien). Las variables analizadas fueron diagnóstico, sintomatología asociada, posología y efectos adversos, entre otras. El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva y frecuencia.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes (11 adultos y 4 pediátricos), de los cuales 13 expresaron el alivio de la sintomatología como "bien" (n= 5; 33,3%) o "muy bien" (n= 8; 53,3%). Según la valoración clínica realizada por el oftalmólogo, a 10 pacientes les fue "muy bien" (n= 5; 33,3%) o "bien" (n= 5; 33,3%). La pauta habitual de prescripción fue de 2 aplicaciones diarias, ampliándose este intervalo según evolución clínica. Once pacientes (73,3%) consideraron bajo el picor palpebral. Únicamente 1 paciente abandonó el tratamiento. No se observaron otros efectos adversos.

Conclusiones: Este estudio muestra que tacrolimus 0,02% pomada es efectiva en diversas enfermedades inflamatorias oculares, especialmente en patologías alérgicas en pacientes pediátricos y en procesos cicatriciales en pacientes de edad avanzada, siendo por lo general, una formulación bien tolerada y sin provocar efectos adversos diferentes a los relacionados con su administración.

Palabras clave: Tacrolimus, pomada, oftálmica, enfermedades inflamatorias oculares.

Correspondencia:

Lourdes Gómez Rodríguez

Hospital Universitario Reina Sofía

(Servicio de Farmacia)

Avda. Menéndez Pidal, s/n

14004 Córdoba

Correo electrónico: lou_hst15@hotmail.com

Analysis of a series of cases treated with tacrolimus 0.02% ophthalmic ointment

SUMMARY

Target: Analyze the effectiveness and safety in a number of cases treated with tacrolimus 0.02% ophthalmic ointment for the treatment of inflammatory diseases of the ocular surface. **Method:** Prospective descriptive study of all patients who started treatment with tacrolimus ophthalmic from January 2010 to July 2012. The tacrolimus 0.02% ointment was compounded as extemporaneous formulation. The effectiveness and safety was assessed by telephone survey every patient after 3 months of treatment, supplemented with clinical

history and clinical assessment of ophthalmologist for each patient, according to a subjective rating scale numbered from 1 to 5 (1= very bad, 2= poor, 3= fair, 4= good, 5= very good). The variables were diagnosis, associated symptoms, dosage and side effects, among others. The data analysis was performed using descriptive statistics and frequency.

Results: Included 15 patients (11 adults and 4 pediatric) of which 13 expressed relief of symptoms as "good" (n= 5; 33.3%) or "very good" (n= 8; 53.3%). According to clinical assessment by an ophthalmologist,

10 patients did "very good" (n= 5; 33.3%) or "good" (n= 5; 33.3%). The usual pattern of prescribing was 2 daily applications, expanding this range according to clinical outcome. Eleven patients (73.3%) considered under the eyelid itching. Only one patient discontinued treatment. No other adverse effects were observed. **Conclusions:** This study shows that tacrolimus 0.02% ointment is effective in various inflammatory eye diseases, especially in allergic diseases in pediatric patients, as well as ocular cicatricial pemphigoid and pseudo-pemphigoid in elderly patients, being generally well tolerated formulation without cause different side effects related to administration.

Key Words: Tacrolimus, ointment, eye, ocular inflammatory diseases.

INTRODUCCIÓN

La superficie ocular forma parte de una unidad funcional integrada por la película lacrimal, glándula lacrimal, párpados y arcos neurales reflejos, cuya homeostasis se mantiene gracias a la integridad de cada uno de sus componentes. La alteración de cualquiera de estos elementos provoca la disfunción de la superficie ocular produciendo un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas que van desde los frecuentes síntomas de irritación ocular a patologías oftalmológicas asociadas a la pérdida de visión^{1,2}.

Los procesos inflamatorios a nivel conjuntival son múltiples. Entre los que tienen carácter alérgico se encuentran la queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica y conjuntivitis papilar gigante, mediadas típicamente por linfocitos además de IgE, con una sintomatología más severa y consecuencias significativas a largo plazo³. Los procesos inflamatorios conjuntivales de carácter cicatricial, como el Penfigoide Cicatricial Ocular (PCO), requieren un manejo urgente debido a su agresivo potencial destructivo a nivel ocular comprometiendo la función visual. El PCO es una enfermedad sistémica de origen desconocido, presumiblemente autoinmune, caracterizado por la formación de fibrosis subepitelial y simbléfaron. El Pseudopenfigoide inducido por fármacos es una entidad clínicamente idéntica al PCO que se ha relacionado con el uso de algunos colirios antiglaucomatosos y antivirales, que provoca cicatrización de la conjuntiva⁴.

Las lesiones que afectan a la córnea son muy comunes y constituyen un significativo riesgo de perforación corneal. Entre las muchas causas que lo pueden producir se encuentran la queratitis neurotrófica, el síndrome de ojo seco y la erosión corneal recidivante¹.

Las enfermedades de la superficie ocular que responden a tratamientos inmuno-mediados, requieren generalmente altas dosis de esteroides o inmunosupresores sistémicos, pero pueden causar disfunción renal, hiperglucemia, osteoporosis y cataratas³. Además, el intenso tratamiento con esteroides tópicos es una causa frecuente de elevación de la presión intraocular, del aumento de

susceptibilidad a la infección microbiana e incluso refractariedad del ojo a los medicamentos antiglaucomatosos.

Tacrolimus es un macrólido inmunosupresor potente que se obtiene de *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, con mayor penetración en córnea y conjuntiva que ciclosporina y una actividad inmunodepresora superior a ésta (50-100 veces) para inhibir la producción de IL-2 e INF-gamma y la activación de células T. El mecanismo de acción de tacrolimus se centra en ser un competidor de la calcineurina, la cual es requerida por NFAT (Factor Nuclear de Células T Activadas) dependiente de células T, inhibiendo la síntesis de citocinas inflamatorias. También actúa inhibiendo la liberación de histamina de mastocitos y basófilos⁵, además de deteriorar la síntesis de novo de prostaglandinas. El uso de tacrolimus por vía tópica tiene especial interés en oftalmología porque ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades inmuno-mediadas⁶, ofreciendo una alternativa a la terapia con esteroides, con una mínima absorción sistémica y toxicidad^{6,7}.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la efectividad y seguridad en una serie de casos tratados con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la superficie ocular en nuestro ámbito hospitalario.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo desde enero de 2010 a julio de 2012. La población del estudio fueron todos los pacientes diagnosticados con alguna patología inflamatoria de la superficie ocular, que recibieron tratamiento con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica durante al menos 3 meses, tras acudir a consultas externas de Oftalmología de un hospital de tercer nivel en el período de tiempo establecido. Se excluyeron aquellos pacientes que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Elaboración de tacrolimus 0,02% pomada oftálmica

La pomada oftálmica de tacrolimus 0,02% fue elaborada como fórmula magistral en el Servicio de Farmacia tras aprobarse su uso indicado fuera de ficha técnica. A pesar

de la disponibilidad de tacrolimus como materia prima, por no poder disponer de la misma, se empleó una especialidad farmacéutica para su elaboración. En cabina de flujo laminar vertical, se utilizó 1 cápsula de tacrolimus (Prograf® STADA) de 5 mg, que se añadió a un mortero de cristal esterilizado. Se añadió a éste 1,5 ml de vaselina líquida (Acofarma Distribución SA) esterilizada mediante filtro de 0,22 µm (MILLEX® GP Filter Unit 0.22 µm, Millipore Express® PES Membrane), obteniéndose una pasta. La fórmula se completó con vaselina filante (Vaselina esterilizada Orravan® Laboratorio Farmacéutico ORRAVAN, S.L.) hasta completar 25 gramos. La pomada oftálmica de tacrolimus 0,02% se reenvasó en tubos de aluminio esterilizados de 30 gramos por no disponer de tubos de aluminio de menor capacidad. La pomada se conservó a una temperatura de 2-8 °C, protegida de la luz y se le asignó un mes de caducidad según la bibliografía encontrada para una formulación similar⁸. Para satisfacer el ensayo de tamaño de partícula se comprobó al microscopio óptico que para 10 mg de tacrolimus no más de 20 partículas presentaban una dimensión máxima de 25 µm. El ensayo de esterilidad se realizó mediante control microbiológico en muestras tomadas tras la preparación de la pomada.

Información y registro de dispensación de tacrolimus 0,02% pomada oftálmica

Tras prescripción médica de tacrolimus oftálmico y consentimiento informado del paciente, se dispuso tacrolimus 0,02% pomada oftálmica junto con un prospecto elaborado por el Servicio de Farmacia (Anexo 1). Se informó a los pacientes sobre su caducidad, conservación, modo de aplicación y posibles efectos adversos.

En la base de datos del programa de dispensación a pacientes ambulatorios se registraron los datos personales y de dispensación de todos los pacientes externos al inicio del tratamiento para su correspondiente dispensación, contabilización y posterior seguimiento.

Evaluación de la efectividad y seguridad de tacrolimus 0.02% pomada oftálmica

Se diseñó un cuestionario (Anexo 2) que incluyó las variables sociodemográficas y aquellas relacionadas con la enfermedad, tratamiento y respuesta clínica. La encuesta se realizó vía telefónica a cada paciente tras 3 meses de tratamiento. Ésta se completó de forma retrospectiva a partir de la historia clínica del paciente y la valoración clínica del médico responsable.

La variable principal de efectividad fue el alivio de la sintomatología ocular tras 3 meses de tratamiento atendiendo a una escala de valoración subjetiva numerada del 1 al 5 (1= muy mal, 2= mal, 3= regular, 4= bien y 5= muy bien). De manera retrospectiva, al final del periodo de estudio, el médico responsable también realizó una valoración clínica subjetiva (1= muy mal, 2= mal, 3= regular, 4= bien y 5= muy bien) de la efectividad de tacrolimus oftálmico. La variable principal de seguridad fue la aparición o no de ardor o picor palpebral durante la aplicación de la pomada, medida con una escala de valoración subjetiva (grado bajo, medio o alto). Otras variables estudiadas fueron el diagnóstico del paciente, la sintomatología previa al tratamiento con tacrolimus, el número de aplicaciones diarias de la pomada, el grado de cumplimiento terapéutico en función del registro de dispensación de la pomada

(alto para pacientes con todos sus registros de dispensación ≤1 mes, medio para pacientes con algún registro de dispensación entre 1-2 meses y bajo para pacientes que tenían registros de dispensación ≥3 meses sin ninguna otra justificación), la utilización previa a tacrolimus de otros tratamientos farmacológicos (sí/no), el empleo de otros tratamientos coadyuvantes a tacrolimus (0= ninguno/lágrimas artificiales/suero autólogo; 1= AINEs tópicos; 2= fluorometolona; 3= betametasona/dexametasona tópica; 4= esteroides sistémicos; 5= otros inmunosupresores), la aparición de otras reacciones adversas (sí/no), la tolerabilidad de la pomada oftálmica (grado bajo, medio y alto), el abandono o no del tratamiento y la duración del mismo.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se estudiaron en función de sus medidas de tendencia central y distribución, mientras que las variables cualitativas se estudiaron según la frecuencia absoluta y relativa de aparición. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que fueron tratados al menos 3 meses con la pomada oftálmica de tacrolimus.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, un total de 15 pacientes (10 hombres y 5 mujeres) recibieron tratamiento con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica para sus diferentes patologías oculares, de los cuales 11 pacientes eran adultos y 4 pediátricos (edad ≤18 años). La edad media de la población adulta fue de 73,4 años (54-97) y de la población pediátrica 9,75 años (7-14). En la tabla 1 se muestran las diferentes patologías oculares tratadas con tacrolimus oftálmico según los síntomas característicos asociados a las mismas, número de pacientes por diagnóstico y distribución según edad y sexo.

El número de aplicaciones de la pomada oftálmica en los pacientes del estudio fue inicialmente de 2 administraciones diarias (mañana y noche), posteriormente modificado por el oftalmólogo prescriptor en función de la evolución clínica de los pacientes, ampliando el tiempo entre aplicaciones, de tal manera que al finalizar el periodo del estudio había pacientes que continuaban la administración de la pomada oftálmica 1 vez a la semana. La duración media del tratamiento con tacrolimus 0,02% fue de 16,1 meses (3-30). Al final del período del estudio, 4 pacientes (26,7%) habían finalizado el tratamiento, mientras que 11 (73,3%) continuaban aún en tratamiento y seguimiento por el oftalmólogo.

Con respecto al alivio de la sintomatología experimentada tras 12 semanas de tratamiento con tacrolimus pomada oftálmica cuantificado según la escala de valoración subjetiva, ningún paciente declaró "muy mal" o "mal" el alivio experimentado, mientras que 13 pacientes (86,7%) consideraron esta mejoría clínica como "bien" (n=5; 33,3%) o "muy bien" (n=8; 53,3%). Según la valoración clínica realizada por el oftalmólogo de manera retrospectiva, a 10 pacientes (66,6%) les fue "muy bien" (n=5; 33,3%) o "bien" (n=5; 33,3%) la pomada de tacrolimus para el tratamiento de su patología ocular, mientras que a 2 pacientes (13,3%) les fue "mal". En la tabla 2 se muestra un resumen de los 15 casos en función del diagnóstico, edad y una comparativa entre la valoración subjetiva de los pacientes a los 3 meses de tratamiento y valoración clínica retrospectiva del oftalmólogo.

Tabla 1
Patologías oculares tratadas con tacrolimus pomada oftálmica y distribución de los pacientes según diagnóstico, sintomatología asociada, sexo y edad

Patología ocular	Distribución según sintomatología ocular previa a la administración de tacrolimus 0,02% pomada oftálmica (n)									n	Razón por sexo (H:M)	Razón por edad (A:P)
	Iritación ocular	Hiperemia	Queratitis	Simblefaron	Ulceración corneal	Entropión ectropión	Triquiasis distiquiasis	Opacificación corneal	Sequedad ocular			
Quemadura ocular	2	2	2	1	1	-	-	2	-	2	2:0	2:0
Queratoconjuntivitis vernal	2	2	2	-	1	-	-	-	1	2	2:0	0:2
Queratoconjuntivitis alérgica	1	1	1	-	1	-	-	-	1	1	0:1	0:1
Conjuntivitis crónica	1	1		-	1	-	-	-	-	1	0:1	1:0
Penfigoide cicatricial ocular	4	4	1	4	2	1	1	-	1	4	3:1	4:0
Pterigium recidivante	1	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1:0	1:0
Úlcera corneal	1	1	1	-	1	-	-	1	-	1	1:0	0:1
Pseudopenfigoide cicatricial ocular	2	2	2	2	-	1	1	-	-	2	1:1	2:0
Metaplasia escamosa focal	1	1	1	-	-	-	1	-	1	1	0:1	1:0
n	15	15	11	7	7	2	3	3	4	15	15	15

n= número total pacientes; H= hombre; M= mujer; A= adulto; P= paciente pediátrico.

Tabla 2
Presentación de los casos incluidos en el estudio según diagnóstico, edad, valoración subjetiva de la efectividad tras 3 meses de tratamiento con tacrolimus oftálmico y valoración clínica del oftalmólogo para cada caso

Caso	Diagnóstico	Edad	Alivio subjetivo sintomatología	Valoración clínica oftalmólogo
1	Conjuntivitis crónica	73	5	4
2	Penfigoide cicatricial ocular	82	5	4
3	Metaplasia escamosa focal	71	3	3
4	Pterigium recidivante	65	3	2
5	Quemadura ocular	62	4	2
6	Quemadura ocular	75	5	3
7	Penfigoide cicatricial ocular	81	4	4
8	Penfigoide cicatricial ocular	73	5	4
9	Penfigoide cicatricial ocular	54	4	4
10	Pseudopenfigoide cicatricial ocular	75	4	3
11	Pseudopenfigoide cicatricial ocular	97	5	5
12	Queratoconjuntivitis vernal	7	5	5
13	Úlcera corneal	7	4	5
14	Queratoconjuntivitis alérgica	14	5	5
15	Queratoconjuntivitis vernal	11	5	5

1= muy mal; 2= mal; 3= regular; 4= bien; 5= muy bien.

En cuanto a la seguridad en la administración de la pomada oftálmica, 11 pacientes (73,3%) consideraron en grado bajo el ardor o picor palpebral durante su aplicación, 2 pacientes (13,3%) en grado medio y 2 pacientes (13,3%) en grado alto. El grado de tolerabilidad de la pomada oftálmica fue alta en 13 pacientes (86,7%) y baja en 2 pacientes (13,3%). Únicamente 1 paciente abandonó el tratamiento por malestar en la administración y poca tolerabilidad de la misma. No se registraron otros efectos adversos relacionados con la administración de la pomada oftálmica. Los resultados de seguridad durante la administración de la pomada en las diferentes poblaciones analizadas se muestran en la tabla 3.

El grado de cumplimiento terapéutico analizado según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, fue alto en 11 pacientes (73,3%), medio en 2 (13,3%) y bajo en 2 pacientes (13,3%). Los casos en los que el grado de cumplimiento fue bajo corresponden a los 2 pacientes que expresaron como baja la tolerabilidad de la pomada oftálmica, causando el abandono de tratamiento en uno de ellos.

En cuanto a la necesidad de tratamiento farmacológico coadyuvante a tacrolimus 0,02% para el control de la enfermedad, 10 pacientes (66,6%) no utilizaron ninguno o sólo emplearon lágrimas artificiales o colirio de suero autólogo al 20% para tratar la sequedad ocular, 2 pacientes (13,3%) utilizaron colirio de fluorometolona, 1 paciente (6,7%) utilizó colirio de betametasona/dexametasona y 2 pacientes (13,3%) necesitaron la administración de ciclosporina 0,02% colirio junto a tacrolimus. Respecto al tratamiento farmacológico previo a la utilización de tacrolimus oftálmico, 13 pacientes utilizaron otros tratamientos para el control de su enfermedad, mientras que 2 pacientes no emplearon ningún tratamiento previo a la administración de tacrolimus.

DISCUSIÓN

El éxito del tratamiento con tacrolimus en estas afecciones inflamatorias oculares se halla en la elaboración de una formulación óptima para la administración oftálmica. Debido a la naturaleza hidrófoba y escasa solubilidad en agua de la molécula, las suspensiones acuosas a concen-

Tabla 3
Seguridad del tratamiento con tacrolimus pomada oftálmica según las diferentes poblaciones del estudio, en función del grado de aparición de ardor o picor palpebral, el grado de tolerabilidad de la pomada y si causó o no el abandono del tratamiento por los mismos

Población	n	Ardor/picor palpebral (n)			Tolerabilidad pomada oftálmica (n)			Abandono tratamiento (n)	
		B	M	A	B	M	A	No	Sí
Adultos	11	7	2	2	2	-	9	10	1
Pediátricos	4	4	-	-	-	-	4	4	0
%	100%	73,4%	13,3%	13,3%	13,3%	-	86,7%	93,3%	6,7%

n= número de pacientes; B= bajo; M= medio; A= alto; %= porcentaje de pacientes.

traciones clínicamente útiles son propensas a ser inestables, mientras que los vehículos oleosos como el aceite de oliva o ricino polioxietileno (excipiente de las ampollas de Prograf® 5 mg/ml) provocan ardor, enrojecimiento, picazón y queratitis epitelial, limitando el uso de este tipo de formulaciones⁵. La dosis óptima para el tratamiento de diferentes patologías oculares aún no se ha establecido³. En la bibliografía⁶⁻¹⁰ existen numerosas formulaciones con diversas concentraciones de tacrolimus, tanto en colirios, pomadas, como liposomas, además de una presentación comercial desde 2008 en Japón (Taly-mus® Ophtalmic suspensión 0.1%, Senju Pharmaceutical Co). Ohashi *et al.*¹⁰ en su ensayo clínico, formula una suspensión acuosa de tacrolimus al 0,1% que utilizaba alcohol polivinílico como vehículo y cloruro de benzalconio como conservante. En otro estudio, Kymionis *et al.*¹¹ utilizó la presentación comercial de tacrolimus 0,03% tópico para su administración oftálmica (Protopic®; Fujisawa Healthcare, Deerfield, Illinois, USA). En nuestro hospital elaboramos tacrolimus 0,02% pomada oftálmica según la fórmula descrita por Dávila-Fajardo *et al.*⁸, que ha mostrado a la concentración estudiada, su tolerabilidad en 13 pacientes (86,7%) de nuestro estudio.

Las patologías que en nuestro estudio respondieron muy bien a tacrolimus, de manera similar al estudio de Wakamatsu *et al.*¹², fueron las queratoconjuntivitis atópicas y vernaes, con desaparición de las papilas tarsales y mejoría de las queratitis, así como de otros síntomas como la fotofobia y el blefaroespasmio. Estas patologías en nuestro estudio se dieron fundamentalmente en pacientes pediátricos, donde la efectividad de tacrolimus fue considerada como "muy bien" en el 100% de los casos. En el penfigoide cicatricial, especialmente en pacientes con edad avanzada y efectos secundarios a tratamientos sistémicos, tacrolimus también mejoró los síntomas y pareció enlentecer la progresión de la enfermedad, deteniendo el acortamiento de los fondos de saco y en especial en el caso 2, manteniendo una queratoplastia transparente tras una perforación ocular previa. En el caso 11, pseudopenfigoide asociado a glaucoma, tacrolimus permitió igualmente la mejoría de los síntomas y la detención de la progresión, permitiendo la utilización de tratamientos tópicos sin conservantes con un adecuado

control del glaucoma. Las patologías donde tacrolimus mostró ser menos efectivo en nuestro estudio, a la concentración empleada, fueron las quemaduras oculares (casos 5 y 6), el pterigium recidivante (caso 4) y la metaplasia escamosa focal (caso 3).

Cada vez son más numerosos los estudios que confirman la mejoría clínica observada con tacrolimus oftálmico. Así, Vichyanond *et al.*¹³ demostró con la administración de tacrolimus 0,1% oftálmico en 4 semanas una reducción del 20% en la puntuación de los síntomas (tamaño de la papila tarsal, quemosis, edema conjuntival) comparado con el valor basal, en 10 pacientes pediátricos con queratoconjuntivitis vernal recalcitrante. Otros pequeños estudios¹⁴⁻¹⁷ también han demostrado una eficacia prometedora en el tratamiento de queratoconjuntivitis y conjuntivitis papilar gigante utilizando concentraciones de tacrolimus oftálmico desde 0,005% hasta 0,1%. Fukushima *et al.*¹⁸ en su estudio afirma que las gotas oculares de tacrolimus son muy eficaces en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica refractaria con lesiones proliferativas y/o compromiso de la córnea, permitiendo reducir o sustituir el uso de esteroides tópicos.

La seguridad en la administración oftálmica de nuestra formulación queda mostrada por los resultados de nuestro estudio. El ardor o picor palpebral es característico de la administración oftálmica de tacrolimus y aparece en otros estudios. En un ensayo controlado aleatorio de la suspensión oftálmica de tacrolimus en pacientes con conjuntivitis alérgica severa¹⁰, el efecto adverso más frecuente relacionado con la aplicación de tacrolimus fue la irritación ocular (42,9%), siendo por lo demás, bien tolerado. Algunos estudios farmacocinéticos⁵⁻⁷ valoran la seguridad de tacrolimus no sólo a nivel tópico, sino también a nivel sistémico mediante la determinación de niveles sanguíneos de tacrolimus, demostrando una exposición escasa en los pacientes tratados con la pomada oftálmica.

Por último, existen algunas cuestiones aún por resolver en la utilización de tacrolimus oftálmico, como son la posología más adecuada, utilización de fármacos coadyuvantes y duración de tratamiento. De manera similar a otros ensayos previos^{19,20}, los pacientes de nuestro estudio comenzaron con la aplicación cada 12 horas de la pomada. En nuestros pacientes esta posología se fue re-

duciendo gradualmente cuando el alivio de la sintomatología comenzó a notarse, hasta conseguir la dosis terapéutica más baja posible que mantuvo su eficacia. Así, al finalizar el período de estudio, existían pacientes que se administraban la pomada sólo una vez a la semana. En cuanto a la administración de fármacos coadyuvantes, tacrolimus oftálmico permitió la suspensión o disminución de esteroides tópicos u otros inmunosupresores en el 60% y 33,3% de los pacientes respectivamente, siendo la respuesta inflamatoria controlada principalmente por tacrolimus tópico; mientras que el 66,6% de los pacientes no necesitó otros fármacos o bien emplearon lágrimas artificiales o colirio de suero autólogo para el control de la sequedad ocular. Respecto a la duración del tratamiento, se trata de un tratamiento crónico en el cual, para los pacientes que es efectivo, no se suspende, intentando disminuir con el tiempo, el número de aplicaciones hasta llegar a la mínima posología eficaz.

En conclusión, este estudio muestra la efectividad de tacrolimus al 0,02% pomada en diversas enfermedades inflamatorias oculares tratadas en nuestro ámbito hospitalario, especialmente en patologías alérgicas en pacientes pediátricos, así como en penfigoide y pseudopenfigoide cicatricial ocular en pacientes de edad avanzada, siendo por lo general, una formulación bien tolerada y sin provocar efectos adversos diferentes a los relacionados con su administración.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five year review. *Cornea*. 2000;19(5):644-9.
2. Sedó S, Torras J. La superficie ocular. *Annals d'Oftalmología*. 2001;9(3):136-156.
3. Wan XC, Dimov V. Pharmacokinetic evaluation of topical calcineurin inhibitors for treatment of allergic conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(4):543-549.
4. Quintana R. Penfigoide Ocular Cicatricial. *Annals d'Oftalmología*. 2004;12(4):198-206.
5. WZhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the treatment of ocular diseases. *BioDrugs*. 2011;25(2):89-103.
6. WEbihara N, Ohashi Y, Fujishima H, Fukushima A, Nakagawa Y, Namba K et al. Blood level of tacrolimus in patients with severe allergic conjunctivitis treated by 0.1% tacrolimus ophthalmic suspension. *Allergology International*. 2012;61:275-282.
7. WFujita E, Teramura Y, Shiraga T, Yoshioka SI, Iwatsubo T, Kawamura A, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of tacrolimus (FK506) after a single or repeated ocular instillation in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(3):309-19.
8. WDávila-Fajardo CL, Cabeza Barrera J, Vallejo Rodríguez I, García Serrano JL. Pomada oftálmica de tacrolimus para el tratamiento de úlceras corneales inmunológicas. *Farm Hosp*. 2009 Mar-Apr;33(2):112-3.
9. WDai Y, Zhou R, Liu L, Lu Y, Qi J, Wu W. Liposomes containing bile salts as novel ocular delivery systems for tacrolimus (FK506): in vitro characterization and improved corneal permeation. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8:1921-33.
10. Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y.A. Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tacrolimus Ophthalmic Suspension 0.1% in Severe Allergic Conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(2):165-74.
11. Kymionis GD, Kankariya VP, Kontadakis GA. Tacrolimus ointment 0.03% for treatment of refractory childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2012; 31(8):950-2.
12. Wakamatsu TH, Tanaka M, Satake Y, Dogru M, Fukagawa K, Igarashi A, et al. Eosinophil cationic protein as a marker for assessing the efficacy of tacrolimus ophthalmic solution in the treatment of atopic keratoconjunctivitis. *Mol Vis*. 2011;17:932-8.
13. Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchai-porn P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N, Kosri-rukvongs P. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(2):355-8.
14. Kheirkhah A, Zavareh MK, Farzod F, Mahbod M, Behrouz MJ. Topical 0.005% tacrolimus eye drop for refractory vernal keratoconjunctivitis. *Eye (Lond)*. 2011; 25(7):872-80.
15. 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.
16. WVirtanen 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):693-5.
17. Kymionis GD, Goldman D, Ide T, Yoo SH. Tacrolimus ointment 0.03% in the eye for treatment of giant papillary conjunctivitis. *Cornea*. 2008;27(2):228-9.
18. Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, Uchio E, Okamoto S, Kumagai N et al. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1023-1027.
19. Tam PM, Young AL, Cheng LL, Lam PT. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis--case series. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(10):1405-6.
20. WDhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2008;27(4):488-93.

Anexo 1

Hoja de información entregada al paciente tratado con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica

Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Hospital Universitario Reina Sofía

TACROLIMUS 0,02% POMADA OFTÁLMICA

El principio activo de este medicamento es tacrolimus. Como excipientes añadidos: aceite de vaselina, hipromelosa, croscarmelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y vaselina filante.

¿Qué es y para qué se utiliza?

Tacrolimus es un medicamento perteneciente al grupo de los inmunomoduladores, que actúa reduciendo la excesiva reacción del sistema inmune en determinadas enfermedades. En algunos casos, puede emplearse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares refractarias al tratamiento habitual con corticoides.

¿Cómo se debe usar este medicamento?

Siga cuidadosamente las indicaciones de su médico en cuanto a la posología de este medicamento. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Normas para la correcta administración:

Separe hacia abajo el párpado inferior y coloque directamente en el saco conjuntival una cantidad similar al tamaño de un grano de arroz. A continuación, cierre el ojo y aplique un suave masaje sobre el párpado para conseguir la correcta distribución del medicamento.

La aplicación debe realizarse con la mayor higiene posible, evitando el contacto de la boquilla del tubo con cualquier superficie, para evitar la contaminación del preparado.

Después de cada aplicación, cerrar bien el envase. Cada paciente deberá utilizar su propio envase.

Lávese las manos antes y después de cada aplicación del producto.

Una vez finalizado el tratamiento deberá desechar el envase, aunque no lo haya consumido en su totalidad.

¿Cuáles son las precauciones especiales que debo seguir?

Antes de comenzar el tratamiento con tacrolimus:

- No utilice este medicamento si usted es alérgico a tacrolimus o a cualquiera de los componentes.
- No utilice este medicamento si usted está embarazada o durante el período de lactancia.
- Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos, con y sin prescripción.
- Consulte con su médico o farmacéutico si sufre insuficiencia hepática, si padece alguna enfermedad maligna de la piel o si su sistema inmune se encuentra debilitado.

Durante el tratamiento:

- No aplique la pomada en lesiones infectadas.
- Consulte con su médico o farmacéutico si se le inflaman los nódulos linfáticos durante el tratamiento.
- Consulte con su médico o farmacéutico antes de vacunarse. No deben administrarse vacunas durante el tratamiento con tacrolimus y deberá respetarse un período mínimo de tiempo tras la finalización del mismo. En el caso de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo sarampión, paperas, rubeola, polio) deberán transcurrir 28 días desde la interrupción del tratamiento y en el caso de vacunas inactivadas (como tétanos, difteria, tosferina o gripe) 14 días.
- Evite la exposición prolongada a la luz solar o artificial, como solarios. Si se le prescribe terapia solar, consulte con su médico o farmacéutico.
- El consumo de alcohol puede provocar rubefacción y enrojecimiento de la piel o la cara y sensación de calor.

¿Qué tengo que hacer si me olvido de aplicar una dosis?

Aplique la dosis que olvidó tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es hora para la siguiente, sátese aquella que no tomó y siga con la dosificación regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

- Irritación, picor y quemazón
- Enrojecimiento
- Sensación de calor
- Dolor
- Aumento de sensibilidad
- Foliculitis
- Infecciones virales por herpes
- Rosácea

¿Cómo debo almacenar este medicamento?

Mantenga este medicamento en su envase, bien cerrado y fuera del alcance de los niños. Almacénelo en la nevera. Deseche cualquier medicamento que esté caducado o que ya no se utilice. Consulte con su farmacéutico acerca del desecho adecuado de los medicamentos.

Anexo 2

Cuestionario telefónico diseñado para evaluar la efectividad y seguridad a tacrolimus 0,02% pomada oftálmica tras 3 meses de tratamiento

ENCUESTA DE SEGUIMIENTO TACROLIMUS 0,02% POMADA OFTÁLMICA

Cuestionario n.º: _____ Fecha: _____

Datos del paciente:

Teléfono: _____

Apellido 1: _____ Apellido 2: _____ Nombre: _____

NHC: _____ Sexo: _____ Edad: _____

Diagnóstico:

Sintomatología previa al tratamiento:

- Irritación ocular Sí/No
- Hiperemia conjuntival Sí/No
- Queratitis Sí/No
- Simbléfaron Sí/No
- Entropión/ectropión Sí/No
- Triquiasis/distiquiasis Sí/No
- Ulceración corneal Sí/No
- Opacificación corneal Sí/No
- Sequedad ocular Sí/No

Efectividad del tratamiento con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica:

- Alivio de la sintomatología: 1 2 3 4 5
(1= muy mal; 2= mal; 3= regular; 4= bien; 5= muy bien)
- N° de aplicaciones/día:
- Grado de cumplimiento terapéutico: Bajo/ Medio/ Alto
- Duración del tratamiento:
- Necesidad de tratamiento coadyuvante a tacrolimus: 0 1 2 3 4 5
(0= ninguno/lágrimas artificiales/suero autólogo; 1= AINEs tópicos; 2= fluorometolona; 3= betametasona/dexametasona tópica; 4= esteroides sistémicos; 5= otros inmunosupresores).
- Tratamiento farmacológico previo a tacrolimus: Sí/No

Seguridad del tratamiento con tacrolimus 0,02% pomada oftálmica:

- Ardor o picor en párpados y conjuntiva: Bajo/ Medio/ Alto
- Otros efectos adversos: Sí/No
- Tolerabilidad de la pomada oftálmica: Bajo/ Medio/ Alto
- Abandono del tratamiento: Sí/No