

Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo

Ruth Helena Ramírez,* Zulma Reina,* Yeinis Espinoza,* Mónica Lucía Soto,**
Augusto Hernández,*** Ricardo Cardona****

RESUMEN

Introducción: La queratoconjuntivitis vernal es un proceso conjuntival crónico-inflamatorio, que puede evolucionar a complicaciones graves como úlceras corneales. Las formas crónicas pueden terminar en ceguera hasta en un 5% de los pacientes. Muchos de los pacientes son refractarios al tratamiento convencional. **Objetivo:** Describir la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de queratoconjuntivitis vernal que consultaron al Servicio de Alergología Clínica de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia y que recibieron tratamiento diario con tacrolimus tópico al 0.03% aplicado en el borde palpebral inferior. **Material y métodos:** Estudio observacional de cohorte prospectiva en 26 pacientes con queratoconjuntivitis vernal refractaria a otros tratamientos, quienes recibieron manejo con ungüento de tacrolimus tópico al 0.03% aplicado cada 24 horas en el borde palpebral inferior. **Resultados:** Se recolectaron en total 26 pacientes: 6 mujeres (23.08%) y 20 hombres (76.92%). Quince de ellos (57.69%) reportaron historia familiar de atopia y 24 (92.31%) tenían antecedentes personales de otra alergia no ocular: 24 (92.31%) rinitis, 15 (57.69%) asma y 11 (42.31%) dermatitis atópica. En 23 se encontró sensibilización a ácaros del polvo. El 50% de los pacientes manifestó mejoría en el primer mes de tratamiento y 100% al final del tiempo de seguimiento, permaneciendo libres de síntomas por 5.8 meses. Durante el tratamiento se presentaron pocos efectos adversos como sensación de quemadura en el momento de la aplicación y dos episodios de conjuntivitis bacteriana aguda. **Conclusiones:** La aplicación tópica del ungüento de tacrolimus al 0.03% en el borde palpebral inferior puede ser una alternativa segura para pacientes con queratoconjuntivitis vernal (QCV) refractaria al tratamiento.

Palabras clave: Conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, atópica, tacrolimus, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis vernal.

ABSTRACT

Introduction: Vernal keratoconjunctivitis is a chronic inflammatory conjunctival process. With the evolution of disease, some complications such as corneal ulcers may occur. Chronic forms have led to blindness in as many as 5% of patients. Many patients' symptoms do not improve with conventional treatment and continue until complications occur. **Objective:** To describe the clinical evolution of patients

* Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE). Facultad de Medicina.
** Facultad de Salud Pública.
*** Unidad de Oftalmología Pediátrica. Departamento de Cirugía.
**** Servicio de Alergología Clínica. IPS Universitaria-Universidad de Antioquia.

diagnosed with vernal keratoconjunctivitis who consulted the Clinical Allergy Service, IPS Universitaria of the Universidad de Antioquia receiving a daily treatment with 0.03% tacrolimus in the lower palpebral edge. **Material and methods:** This observational study describes a prospective cohort of 26 patients with vernal keratoconjunctivitis who received a daily application of topical 0.03% tacrolimus on the edge of the eye lid. The treatment was monitored over 9 months. **Results:** 26 cases were collected: 6 (23.08%) women and 20 (76.92%) men. Fifteen (57.69%) patients reported a family history of atopy and 92.31% had a personal history of other non-ocular allergy: 24 (92.31%) rhinitis, 15 (57.69%) asthma, and 11 (42.31%) atopic dermatitis. A sensitization to dust mites was found in 23 children. Fifty percent of patients showed an improvement during the first month of treatment. On the end of follow up, 100% of patients showed statistically significant clinical improvement, having no symptoms, after 5.8 months. During the treatment there were only a few adverse effects: burning sensation and two cases of acute bacterial conjunctivitis. **Conclusions:** Topical application of 0.03% tacrolimus ointment on the lower eye lid, could be an effective and safe alternative for patients with refractory vernal keratoconjunctivitis. This could be especially important for those who have received conventional treatment without success.

Key words: Allergic conjunctivitis, conjunctivitis, atopic, tacrolimus, vernal keratoconjunctivitis, conjunctivitis vernal.

INTRODUCCIÓN

La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es una de las formas más graves de alergia ocular, cuyas características clínicas y epidemiológicas locales son desconocidas. Es una enfermedad cuya incidencia máxima se presenta entre los 11 y 13 años, pero que puede ocurrir entre los 3 y 25 años.¹ Los pacientes afectados generalmente tienen antecedentes atópicos. Durante la evolución de la enfermedad, los pacientes pueden tener múltiples recaídas de sus síntomas, afectando de manera importante su calidad de vida. Hasta un 50% de los pacientes sufren algún tipo de daño corneal (9.7% desarrollan úlceras y hasta un 6% pueden desarrollar ceguera).² Por su compleja fisiopatología, ninguno de los medicamentos actualmente disponibles es suficiente de manera aislada para controlar el proceso inflamatorio, el cual es explicado por la interacción entre inmunoglobulina E (IgE) y mastocitos, hipersensibilidad mediada por linfocitos y otros mecanismos inespecíficos.³

Los corticosteroides tópicos son usados en casos severos y refractarios, pero tienen limitaciones debido al riesgo de aumento de la presión intraocular, formación de cataratas y recaídas severas al suspenderlos.⁴ La ciclosporina A ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la conjuntivitis alérgica severa; sin embargo, la sensación de quemadura reportada por algunos pacientes disminuye su tolerancia, especialmente en niños.⁵

El tacrolimus (FK506) es un macrólido obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Este agente inmunosupresor se une y bloquea la calcineurina evitando la activación del factor nuclear de activación de células T (NF-ATc) y su entrada al núcleo de la célula; lo anterior resulta en inhibición de la respuesta mediada por linfocitos T y la producción de citoquinas.⁶ El tacrolimus fue el primer medicamento usado de manera sistémica en

la prevención del rechazo de trasplantes de órgano sólido, médula ósea y córnea.⁷ En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el tacrolimus en ungüento dermatológico en concentraciones al 0.03 y 0.1% en el año 2000, y ha sido usado para tratar múltiples procesos inflamatorios cutáneos, principalmente la dermatitis atópica, sin los efectos adversos asociados a los esteroides.⁸⁻¹⁰

En 2003, Rikkers y sus colaboradores¹¹ mencionaron el beneficio secundario en los síntomas oculares cuando usaron tacrolimus tópico para el tratamiento del eccema del párpado en pacientes con QCV. De la misma manera, Virtanen¹² reportó mejoría clínica y citológica en 10 pacientes con blefaroconjuntivitis atópica tratados con tacrolimus tópico en los párpados una vez al día.

Dos estudios se llevaron a cabo usando tacrolimus ungüento en pacientes con condiciones inflamatorias de la cámara anterior, aunque sólo incluyeron un paciente con QCV.^{13,14} Otro estudio tuvo 10 pacientes con QCV quienes recibieron tacrolimus ungüento diariamente por 4 semanas.¹⁵

Recientemente, un estudio abierto en pacientes con conjuntivitis alérgica intratable incluyó 13 casos con QCV. Los pacientes recibieron tacrolimus ungüento al 0.03% dentro del saco conjuntival dos veces al día por 8 semanas. Hubo mejoría en los pacientes y sólo uno de ellos discontinuó la terapia por sensación de quemadura con la aplicación, lo cual es el efecto adverso más común.¹⁶

El objetivo del estudio fue describir la evolución clínica y evaluar el efecto a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de QCV que consultaron al Servicio de Alergología Clínica de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia durante el periodo 2007 a 2009 y que recibieron tratamiento diario con tacrolimus al 0.03% en el borde palpebral inferior.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo que describe una cohorte de 26 pacientes con QCV que recibieron tacrolimus tópico al 0.03% diariamente en el borde palpebral inferior.

El instrumento de recolección de la información incluyó: los datos de identificación y sociodemográficos del paciente, los síntomas, los antecedentes personales y familiares de enfermedad alérgica, los hallazgos al examen físico encontrados por el alergólogo y el oftalmólogo y las posibles complicaciones o efectos adversos derivados del uso del medicamento. El resultado de los exámenes paraclínicos, tales como prueba de aeroalergenos y de trofoalergenos, hemograma completo, niveles de IgE sérica total y cuantificación de eosinófilos en sangre periférica también se incluyeron en el instrumento.

Los pacientes fueron evaluados por el oftalmólogo al inicio y al final del tratamiento y por el alergólogo cada 4 semanas hasta el final del estudio.

Pacientes

Se incluyeron pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

1. Coincidencia diagnóstica de QCV entre el oftalmólogo y el alergólogo.
2. Presencia de 3 o más de los siguientes síntomas en los 6 meses previos al diagnóstico: prurito ocular, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, fotofobia o secreción.
3. Presencia de papilas y uno o más de los siguientes signos en el examen de inspección ocular y/o en la biomicroscopia: inyección conjuntival, secreción, quemosis, nódulos de Horner-Trantas, enfermedad epitelial corneal (queratitis superficial), pseudogerontoxon y/o úlceras en escudo.
4. Edad de inicio de QCV entre 5-15 años.
5. Respuesta clínica insatisfactoria con antihistamínicos, estabilizadores de la membrana del mastocito, lubricantes oculares y/o esteroide tópico ocular.
6. Pacientes con consentimiento informado, firmado por el acudiente del menor para la aplicación diaria de tacrolimus 0.03% en el borde palpebral inferior.

Se excluyeron los pacientes que tuvieran uso de lentes de contacto terapéutico por defectos de refracción, trauma ocular, infección en los 3 meses previos al inicio del estudio u otras enfermedades concomitantes del ojo.

Todos los pacientes y sus acudientes fueron informados sobre el medicamento, sus posibles efectos adversos y beneficios; además firmaron el consentimiento. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de

Ética de la IPS Universitaria y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Intervención

La intervención se realizó con el medicamento tacrolimus en ungüento para uso dermatológico al 0.03% en su presentación (Protopic®), aplicado en el borde palpebral inferior una vez al día. Los pacientes fueron seguidos con consulta médica hecha por el alergólogo a la primera semana de iniciado el tacrolimus y posteriormente cada mes; fueron evaluados por el oftalmólogo al inicio y al final del estudio. Los pacientes y sus acudientes recibieron información sobre los posibles efectos adversos como: ardor local con la aplicación o signos compatibles con infección bacteriana o por *herpes virus*. En tal caso, se les indicó consultar de inmediato para ofrecer el tratamiento adecuado.

Fue permitido el uso de lubricante ocular y los agentes de acción dual oftálmicos (antihistamínicos/estabilizador del mastocito).

A los pacientes que recibían esteroide tópico o ciclosporina al momento de la inclusión, se les inició desmonte de éstos, logrando suspenderlos durante el primer mes de tratamiento.

Análisis estadístico

El programa Epi-Info 6.0 de libre distribución fue el software usado en la recolección, manejo y análisis de los datos. El instrumento de recolección de la información fue diseñado con base en la tabla de variables a través del programa Epi-Info 6.0.

Las características demográficas, sensibilización alérgica y comportamiento de biomarcadores como la IgE sérica total y el nivel de eosinófilos en la sangre periférica se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Se compararon los promedios del número de signos, síntomas y medicamentos adicionales antes y al finalizar la intervención. Esta comparación fue hecha utilizando una prueba para grupos pareados y de acuerdo con la distribución de los datos se estableció como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se determinaron los periodos de tiempo en los que se alcanzó la mejoría, la remisión y los efectos adversos con el uso de tacrolimus. Se relacionó la mejoría, la remisión y los efectos adversos con las características del tratamiento con tacrolimus para establecer su potencial beneficio.

RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes en total, 6 (23.08%) mujeres y 20 (76.92%) hombres con un promedio de edad de 11 ± 3.2 años y con una relación hombre:mujer de 1:3. El 50% de los pacientes iniciaron síntomas antes de los 4 años. Dieciocho pacientes (69.32%) llegaron al Servicio de Aler-

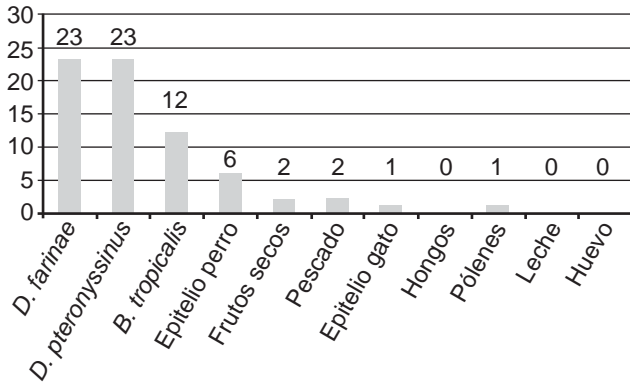


Figura 1. Distribución de frecuencias de sensibilización a los alérgenos probados (n = 26).

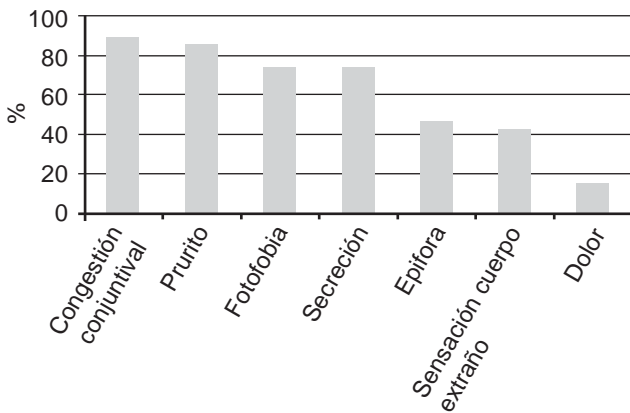


Figura 2. Distribución de los síntomas reportados antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus (n = 26).

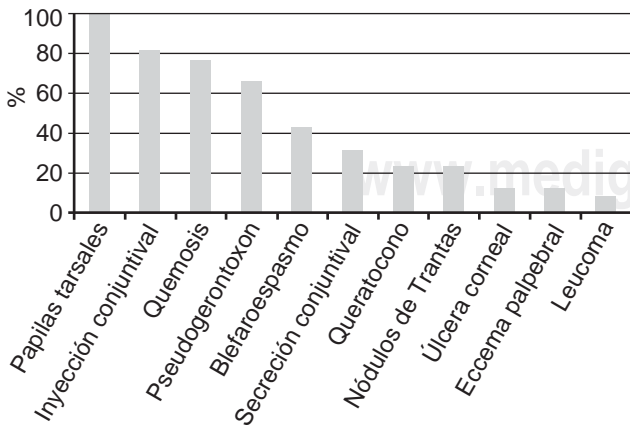


Figura 3. Distribución de los signos observados con más frecuencia antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus.

gología Clínica remitidos por el oftalmólogo; los demás fueron remitidos por el pediatra o llegaron por su propia iniciativa. Quince pacientes (57.69%) reportaron antecedente de atopia en familiares de primer grado y 24 (92.31%) tenían antecedentes personales de otra alergia no ocular: 24 (92.31%) rinitis, 15 (57.69%) asma y 11 (42.31%) dermatitis atópica. En 23 niños (88.46%) se encontró sensibilización a ácaros del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* y en 12 (46.15%) *Blomia tropicalis*. La distribución detallada de frecuencias de sensibilización a los alérgenos probados se observa en la figura 1.

Se cuantificaron niveles séricos de IgE total a 18 pacientes, de los cuales sólo 2 tuvieron niveles normales para su edad y se determinó el conteo de eosinófilos en sangre periférica a 20 pacientes, de los cuales, sólo uno de ellos tuvo niveles normales. Los síntomas más frecuentes fueron, en orden de frecuencia: el prurito ocular, ojo rojo, fotofobia y secreción ocular (Figura 2). Los signos más frecuentes fueron: papilas tarsales superiores, inyección conjuntival, quemosis, pseudogerontoxon, secreción conjuntival y nódulos de Trantas (Figura 3). Los medicamentos más frecuentemente utilizados al ingreso fueron: antihistamínico tópico en 22 (84.62%), lubricante tópico en 21 (80.77%), esteroide tópico en 12 (46.15%), ciclosporina oftálmica en 7 (26.92%), antihistamínico oral en 6 (23.08%), inmunoterapia alérgica en 5 (19.23%), esteroides orales en 4 (15.38%) y ciclosporina oral en 2 (7.69%).

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos por un tiempo promedio de 9 ± 5 meses luego de iniciada la aplicación del tacrolimus tópico ocular. El 100% de los pacientes tuvieron mejoría clínica y estadísticamente significativa en la reducción del promedio de signos, de síntomas y del uso de medicamentos adicionales al tacrolimus al finalizar el tiempo de seguimiento (Cuadro I).

Cuadro I. Mejoría de los 26 pacientes al finalizar el periodo de seguimiento.

Criterio	Diferencia			
	Inicio	Final	de promedios	IC 95%* p
Promedio del número de signos	9	4	5	3.28-6.72 0.0000
Promedio del número de síntomas	8	2	6	4.83-7.17 0.0000
Promedio del número de uso de otros medicamentos	3	2	1	0.38-1.69 0.0027

* La columna del intervalo de confianza es para la diferencia de promedios.

El 50% de los pacientes tuvo mejoría antes del primer mes de tratamiento (mediana 24 días) y permanecieron libres de signos o síntomas por 106 días (3.5 meses) cuando se usó el criterio de recaída como el incremento en el número de signos o síntomas en relación con la visita previa (Figura 4). Cuando se evaluó la probabilidad de permanecer libre de recaídas respecto al número de signos o síntomas que el paciente presentó al ingreso, esta probabilidad mejoró. Así, sólo 9 de 23 pacientes presentaron recaída y la mediana para el grupo fue 222 días (7.4 meses) (Figuras 5 a 8).

En los 6 pacientes que recibían ciclosporina o esteroides sistémicos antes del inicio del tacrolimus tópico, se discontinuó su uso durante el seguimiento debido a la mejoría clínica.

Como efectos adversos se presentaron ardor ocular en 3 pacientes (11.5%) asociado con la aplicación, que en ningún caso llevó a la interrupción del tratamiento, y 2 episodios de conjuntivitis bacteriana aguda, los cuales fueron exitosamente tratados. No se presentaron casos de infección por *herpes virus*.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye la mayor serie de casos de QCV refractaria reportada en la literatura y el primero en Latinoamérica con el uso de tacrolimus ungüento al 0.03% para su tratamiento y con seguimiento de 9 me-

ses en promedio. Otros estudios han reportado series de casos. Vichyanond¹⁵ en 2004 reportó una serie de 10 pacientes tratados con tacrolimus al 0.1% durante 4 semanas; Joseph¹⁷ reportó otra de 4 pacientes con un seguimiento entre 7-8 semanas; Miyazaki y colaboradores¹⁸ describieron 10 pacientes con enfermedades inflamatorias del ojo refractarias a terapia estándar con esteroide; éstos fueron tratados con tacrolimus tópico al 0.02%, pero sólo uno de los pacientes tenía queratoconjuntivitis vernal y recibió el tratamiento durante 7 meses.

En el presente estudio, la frecuencia mayor de la QCV en el sexo masculino con una relación hombre:mujer de 3:1, concuerda con los hallazgos de otros autores que reportan una relación de 5:1 a 2:1.^{2,19} De forma llamativa, 50% de los pacientes inició los síntomas antes de los 4 años de edad, dato que es más temprano que el encontrado en diferentes estudios como el de Smolin²⁰ en 1981, quien reporta que los síntomas se inician entre los 11 y 25 años en 60% de los casos. Bielory²¹ en el 2000, informó un inicio de la enfermedad antes de los 10 años de edad con resolución entre 4-10 años después, aunque refiere que puede persistir por décadas.

Los pacientes con queratoconjuntivitis vernal tienen historia familiar de enfermedades atópicas, según lo observado por Bonini² hasta en 49% de los casos en un grupo de 195 pacientes, y Belfort¹⁹ lo reporta en 32% de los casos en un grupo de 62 pacientes; en

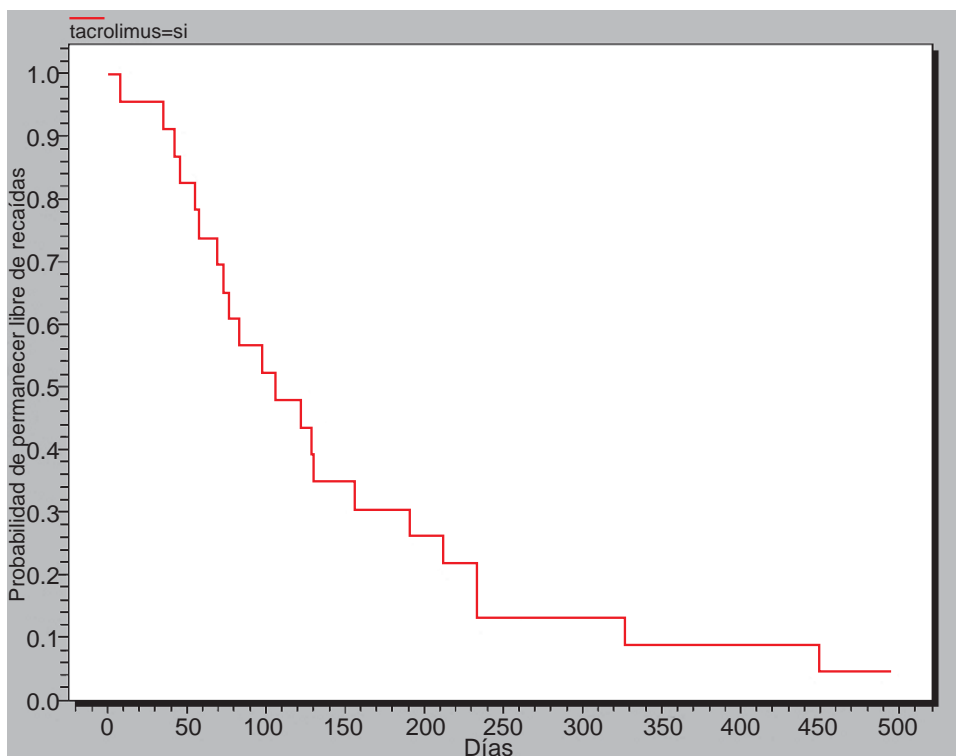


Figura 4. Probabilidad de permanecer libre de recaídas clínicas (survival probability) luego de la mejoría inicial, cuando el criterio de recaída era el incremento del número de signos o síntomas entre las visitas de seguimiento.

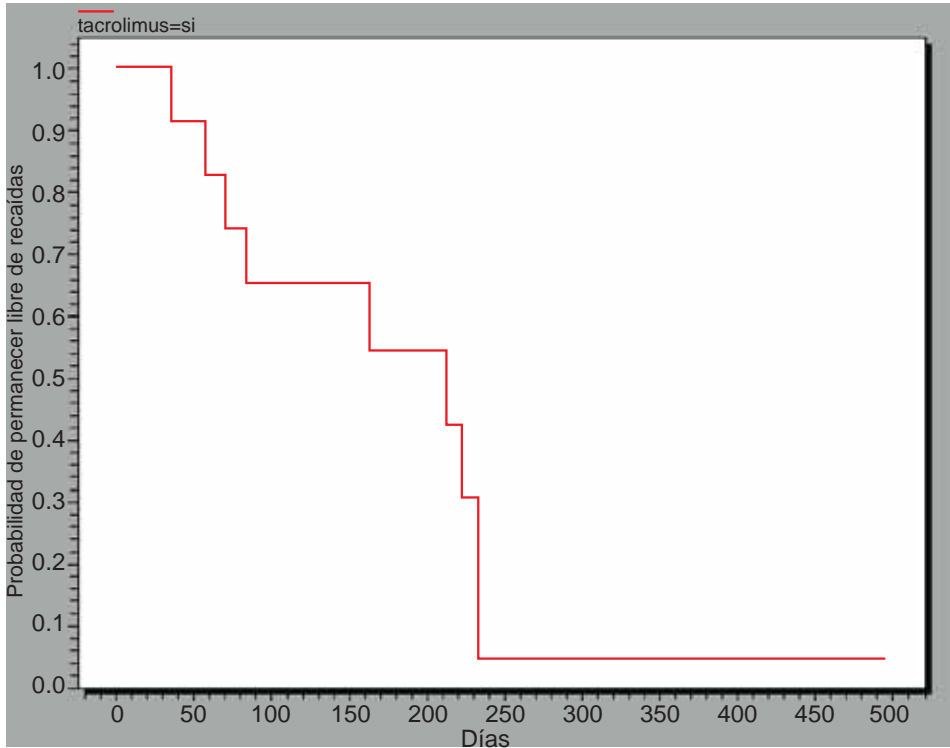


Figura 5. Probabilidad de permanecer libre de recaídas a través del tiempo (survival probability) luego de la mejoría inicial, cuando el criterio de recaída era el incremento del número de signos o síntomas respecto al momento de inicio del tratamiento.



Figura 6. Imágenes antes y después del tratamiento con tacrolimus tópico.



Figura 7. Paciente con queratoconjuntivitis vernal activa. Se aprecian las papilas tarsales superiores, inyección conjuntival y secreción.

nuestro estudio encontramos una proporción superior (57.69%) en parientes en primer grado de consanguinidad. Por otro lado, la historia personal de asma, rinitis y dermatitis atópica observada, concuerda con lo reportado por Bonini.²

La sensibilización alérgica encontrada en 88% de los pacientes para aeroalergenos, con predominio del *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* es significativamente diferente a lo encontrado

por Bonini,² quien reportó una sensibilización en 57.8% de los casos y en su estudio los aeroalergenos más comunes fueron centeno, *Parietaria officinalis* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Esta diferencia puede obedecer al hecho de que el presente estudio se realizó en pacientes residentes en clima tropical sin estaciones,

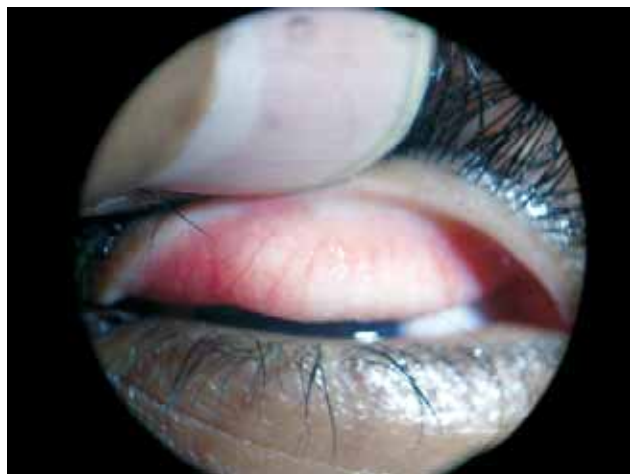


Figura 8. Disminución en el tamaño y número de las papilas tarsales superiores durante el tratamiento con tacrolimus tópico. La imagen corresponde a una visión bajo la lámpara de hendidura.

donde ciertos aeroalergenos, como por ejemplo, los ácaros, permanecen en el ambiente todo el año.

De los 18 pacientes a quienes se les cuantificó IgE sérica total, 16 tuvieron valores por encima del nivel normal para su edad; además, de los 20 pacientes a quienes se les midió el número de eosinófilos en sangre periférica, sólo uno tenía un valor normal, lo cual puede ser explicado por la mayor frecuencia de enfermedades atópicas y de sensibilización alérgica encontrada en los pacientes de este estudio.

De acuerdo con los hallazgos en las pruebas cutáneas, el valor de la IgE sérica total y la eosinofilia en sangre periférica, además de mayores antecedentes de atopia familiar y personal, planteamos la hipótesis que la QCV de nuestros pacientes puede tener una etiología de predominio alérgico diferente a la etiología mixta que tradicionalmente se ha planteado en la literatura médica universal.

Coherente con lo reportado por la literatura, los síntomas más frecuentemente manifestados por los pacientes son el prurito y la congestión conjuntival que han sido informados hasta en 96.4² y 90.3%¹⁹, respectivamente, seguidos por fotofobia y secreción. Además de la observación de papilas tarsales en 100% de los casos, la frecuencia de hiperemia (80%), quemosis (75%) y de úlceras corneales (10%), que ocurren hasta en 3-11% de los casos²² son similares a los hallazgos del presente estudio.

La mejoría fue significativa clínica y estadísticamente, confirmando lo que se ha reportado en las series de casos de pacientes con QCV tratados con tacrolimus, observando mejoría en las primeras semanas de tratamiento.

En un estudio realizado por Attas-Fox en el 2008, en Israel, utilizaron la misma molécula dos veces al día por

8 semanas en 20 pacientes con conjuntivitis alérgica intratable, encontrando mejoría significativa en los síntomas y signos con efectos adversos mínimos limitados a la sensación de quemadura en un solo paciente.²³

En nuestro caso obtuvimos 50% de mejoría en el primer mes, determinada por la reducción en el número de signos, síntomas y el uso de medicamentos adicionales, además de la permanencia libre de síntomas y sin recaídas por 3.5 meses entre las visitas de seguimiento, y de 7.4 meses respecto a los signos y síntomas al inicio. Se destaca que los 6 pacientes que venían recibiendo tratamiento inmunosupresor sistémico debido a la imposibilidad de controlar la enfermedad (4 con prednisolona y 2 con ciclosporina), pudieron retirar los corticoides y la ciclosporina, con descenso gradual y con controles por el reumatólogo, sin que se presentaran recaídas oculares ni alteraciones orgánicas. Igualmente, aquellos que recibían esteroide tópico ocular de manera permanente, pudieron suspenderlo con el uso continuo de tacrolimus y durante el curso del estudio se reservó el esteroide ocular sólo para el manejo de los pacientes que presentaron recaídas.

Con relación a la seguridad del medicamento en la presentación dermatológica al 0.03%, se han reportado como efectos adversos la sensación transitoria de quemadura y lesiones herpéticas recurrentes;¹⁰ en el presente trabajo sólo 3 de los pacientes manifestaron sensación de quemadura, la cual fue transitoria, tolerable y desapareció en el transcurso del tratamiento. En ningún caso se llevó a la suspensión del medicamento. Se presentaron también 2 episodios de conjuntivitis bacteriana aguda que pudieron ser secundarias al uso del tacrolimus dado su efecto inmunosupresor; la queratitis herpética no se presentó en esta serie de casos, la cual fue reportada en un paciente en la serie de Joseph.¹³

Recientemente, Tam y colaboradores²⁴ en una corta serie de 5 casos de pacientes con queratoconjuntivitis vernal, usaron la misma molécula y concluyeron que el tacrolimus al 0.03% fue seguro y efectivo para el tratamiento de queratoconjuntivitis vernal, y que su uso temprano como ahorrador de esteroides puede prevenir complicaciones como ceguera.

Ohashi²⁵ y sus colaboradores en Japón realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en 56 pacientes con conjuntivitis alérgica intratable, 15 con QCV y 41 con queratoconjuntivitis atópica, usando tacrolimus al 0.1%. Ellos encontraron mejoría en los signos y síntomas en el grupo de la intervención respecto al grupo placebo.

Dada la mejoría observada, la seguridad del medicamento, que usado a bajas concentraciones tiene respuesta rápida con muy pocos efectos adversos y la forma fácil de aplicación, el tacrolimus unguento al 0.03% aplicado tópicamente en el borde palpebral del ojo puede ser una alternativa segura para la mejoría de los pa-

cientes con QCV refractaria al tratamiento convencional, incluyendo la ciclosporina oftálmica y el uso prolongado de esteroides orales. Aunque el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes con baja frecuencia de efectos adversos, la ocurrencia de queratitis herpética y conjuntivitis bacteriana debe ser vigilada.

Consideramos como limitaciones del estudio, el hecho de que no contamos con una presentación oftalmológica del medicamento, por lo cual, fue necesario usar la presentación farmacéutica para piel; además, el presente estudio es un reporte de casos y sería necesario la realización de más estudios clínicos controlados para profundizar en el tema.

Se requieren estudios que permitan optimizar la dosis y los intervalos de aplicación y evaluar la posibilidad de terapia de sostenimiento 2-3 veces por semana cuando ya se ha logrado el control de los síntomas y que evalúen la eficacia del tacrolimus como terapia única o como coadyuvante en el tratamiento farmacológico tópico para disminuir la necesidad de terapia sistémica. Sería deseable estudiar la posibilidad de crear una presentación farmacéutica para uso oftalmológico exclusivo, a partir de la realización de estudios clínicos controlados con el medicamento.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los docentes del Servicio de Alergología Clínica, a los residentes y al personal de la IPS Universitaria por su colaboración en el desarrollo de este proyecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Leonardi A, Busca F, Motterle L et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 406-10.
- Bonini S, Lambiase A et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000; 107: 1157-63.
- Jun J, Bielory L, Raizman MA. Vernal conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28: 59-82.
- McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H. Locally administered corticosteroids: benefits and risks. *Drug Safety* 2002; 25: 33-55.
- Kiliç A, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 693-8.
- Venkataramanan R, Jain A, Warty VS et al. Pharmacokinetics of FK 506 in transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2736-40.
- Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-89.
- Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S et al. Lawrence. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-44.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E et al. Perrot. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
- Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S39-46.
- Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE et al. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 297-302.
- Virtanen HM, Reitamo S, Kari M et al. Effect of 0.03% tacrolimus ointment on conjunctival cytology in patients with severe atopic blepharokeratoconjunctivitis: a retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 693-5.
- Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005; 24: 417-20.
- Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A et al. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2008; 115: 988-92.
- Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P et al. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1% topical ophthalmic FK-506 ointment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 355-8.
- Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open-label pilot study. *Curr Eye Res* 2008; 33: 545-9.
- Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005; 24: 417-20.
- Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A et al. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2008; 115: 988-92.
- Belfort R, Marbeck P, Hsu CC et al. Epidemiological study of 134 subjects with allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000; 230: 38-40.
- Smolin G, O'Connor CR. Atopic diseases affecting the eye. In: Smolin G, editor. *Ocular immunology*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981.
- Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1019-32.
- Cameron JA. Shield ulcers and plaques of the cornea in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmol* 1999; 34: 88-92.
- Attas-Fox L, Barkana Y, Iskhakov V et al. Topical tacrolimus 0.03% ointment for intractable allergic conjunctivitis: an open label pilot study. *Current Eye Research* 2008; 33: 545-9.
- Tam PMK, Young, Cheng LA et al. Topical tacrolimus 0.03% monotherapy for vernal keratoconjunctivitis—case series. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1405-6.
- Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *Journal of Ocular Pharmacology Therapeutics* 2010; 26: 165-173.

Dirección para correspondencia:
Ricardo Cardona Villa
Carrera 51 A Núm. 62 – 42.
Servicio de Alergología Clínica,
IPS Universitaria-Sede Ambulatoria,
Medellín, Colombia.
Teléfono: 574 – 263 01 71 Ext.: 106
Celular: 57 - 314 736 36 70
E-mail: ricadona@medicina.udea.edu.co
ricadona@une.net.co