

Uso De Tacrolimus Tópico en Pacientes con Queratoplastia Penetrante de Alto riesgo.

Judith Portorreal¹, Jennifer Torres², Gianna Gil², Miguel Ochoa³.

Afiliación: ¹ Departamento de Córnea, Centro Cardio-Neuro-Oftalmológico y Transplante (CECANOT), ² Departamento de Oftalmología Centro Cardio-Neuro-Oftalmológico y Transplante (CECANOT), ³ Departamento de Epidemiología Centro Cardio-Neuro-Oftalmológico y Transplante (CECANOT).

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del uso de tacrolimus tópico como terapia coadyuvante en pacientes sometidos a Queratoplastia Penetrante de alto riesgo. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes sometidos a queratoplastia penetrante de alto riesgo. Se analizaron 44 ojos. En 18 ojos se utilizó tacrolimus tópico de manera adjunta al uso de esteroides tópicos. En 26 ojos solo se utilizó esteroides tópicos como tratamiento inmunosupresor. Se calculó la incidencia de rechazo corneal en ambos grupos.

Resultados: 12 ojos presentaron rechazo corneal (27,27%). 2 ojos (11,11%) del grupo de tacrolimus y 10 ojos (38,46%) del grupo control, para un riesgo relativo de 0.29 ($p=0.046$). la diferencia es estadísticamente significativa. La curva de sobrevivencia del trasplante de córnea fue menor en el grupo control aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.12$).

Conclusión: Estos hallazgos sugieren que el uso de tacrolimus tópico puede disminuir la incidencia de rechazo corneal en pacientes

operados de queratoplastia penetrante de alto riesgo.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effectiveness of the use of topical tacrolimus as adjuvant therapy in patients undergoing high-risk penetrating keratoplasty. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted in patients undergoing high-risk penetrating keratoplasty. 44 eyes were tested. In 18 eyes tacrolimus topically was used attached to the use of topical steroids. Only topical steroids were used as an immunosuppressive treatment in 26 eyes. The incidence of corneal rejection in both groups was calculated.

Results: 12 eyes had corneal rejection (27.27%). 2 eyes (11.11%) in tacrolimus group and 10 eyes (38.46%) in the group, for a relative risk of 0.29 ($p=0.046$). the difference is statistically significant. The survival curve of the corneal transplant was lower in the control group, although the difference was not statistically significant ($p=0.12$).

Conclusion: These findings suggest that the use of topical tacrolimus may decrease the incidence of corneal rejection in patients with high-risk penetrating keratoplasty.

PALABRAS CLAVES:

Tacrolimus, Queratoplastia Penetrante, Caribe, República Dominicana.

KEYWORDS:

Tacrolimus, Penetrating keratoplasty, Caribbean, Dominican Republic.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de córnea es un procedimiento frecuentemente realizado. En República Dominicana se realizan en promedio unos 400 trasplantes al año, según datos suministrados por el Instituto Nacional de Trasplantes. El rechazo corneal, representa el mayor reto para el oftalmólogo en pacientes con queratoplastia penetrante. En pacientes de bajo riesgo, la tasa de rechazo es de aproximadamente 13 % en el primer año. [2-3] En pacientes de alto riesgo el porcentaje de rechazo puede llegar a ser del 60%-90% de los casos.[4]

Se define trasplante de córnea de alto riesgo a aquellos pacientes que presenten al menos 2 cuadrantes de conjuntivalización corneal y/o historia de rechazo corneal previo, presencia de sinequias anteriores, cirugías previas de segmento anterior, glaucoma, inflamación en el momento del trasplante, presencia de atopia, queratitis infecciosas y quemaduras químicas.[2,4,5] El riesgo de rechazo también es mayor en pacientes jóvenes⁶, y pacientes con herpes simplex y en queratoplastias de gran diámetro.

El rechazo del injerto corneal, es una reacción mediada por células T. Los agentes inmunosupresores que produzcan inhibición de las células T, deben de ser tomados en cuenta. Varios estudios han muestran una mejoría de

la sobrevida del trasplante, con el uso de tacrolimus, tanto tópico como sistémico.

El tacrolimus (FK506) es un agente inmunosupresor. Tiene un mecanismo similar a la ciclosporina A, pero con una acción de un 50%- 100% mayor que ésta y menos alteraciones a nivel sistémico. Éste inhibe la generación de linfocitos T citotóxico y la producción de Interleucina 2, Interleucina 3 e interferón Gamma. [1-8,10] Se ha utilizado en oftalmología por ser efectivo en el tratamiento de patologías de carácter inmunológico como inflamaciones oculares crónicas, penfigoide ocular, uveítis anterior, escleritis y el rechazo corneal.^{2,5-6} Su uso tópico ha mostrado excelentes resultados y a la vez un menor riesgo para efectos a nivel sistémico.[2,4,6-8,10]

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde se revisaron los expedientes clínicos de 44 ojos sometidos a Queratoplastia Penetrante de alto riesgo en el departamento de córnea del Centro Cardio-neuro oftalmológico y Trasplante (CECANOT) desde Enero del 2016 hasta Noviembre 2017. Un grupo de pacientes recibió en el tratamiento postquirúrgico solo prednisolona tópica al 1% como tratamiento inmunosupresor (26 ojos) mientras otro grupo utilizó además tacrolimus tópico al 0.1% 2 veces al día en combinación con las gotas de prednisolona tópica al 1%. Ambos grupos fueron comparados. Se evaluó la aparición de rechazo, así como la sobrevida del injerto. Todos los pacientes fueron operados por un mismo cirujano (JP). En todos los casos se discutió con el paciente la medicación utilizada.

Se calculó la incidencia de rechazo en los pacientes a los que se les administró tacrolimus al 0.1% en comparación con los pacientes en los que solo se utilizó prednisolona tópica al 1%. Se calculó el riesgo relativo y la sobrevida mediante el

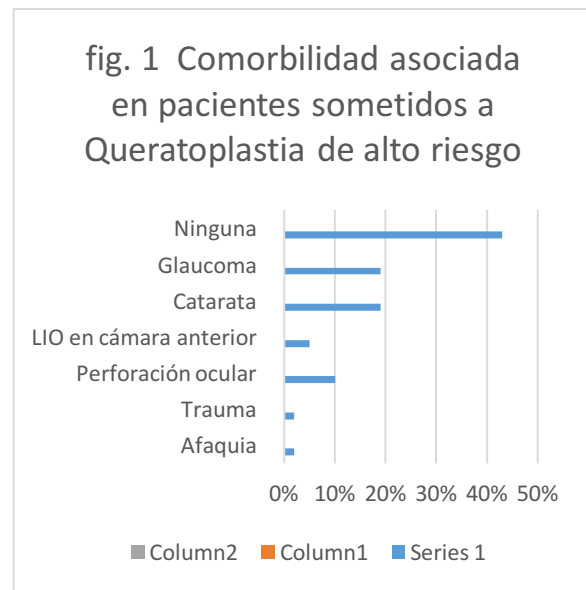
método de Kaplan-Meier. Para la comparación de la incidencia de rechazo de ambos grupos se utilizó un nivel de significancia de 0,05, tanto para la incidencia acumulada como para la comparación de la sobrevida. Se incluyeron todos los pacientes de alto riesgo (ver tabla 1), con uso correcto del tratamiento y adecuado seguimiento (con al menos 3 meses de seguimiento).

RESULTADOS

Se analizaron 44 ojos (19 derecho, 25 izquierdos) correspondientes a 38 pacientes; la edad mínima al momento del procedimiento fue de un año y la máxima fue 91. El 43% de los pacientes eran mujeres. 6 pacientes fueron intervenidos en ambos ojos.

Tabla 1. Distribución de comorbilidad asociada (los pactes pueden presentar más 1 comorbilidad)

Catarata	8 (19%)
Glaucoma	8 (19%)
Perforación ocular	4 (10%)
LIO en cámara anterior	2 (5%)
Trauma	1 (2%)
Afaquia quirúrgica	1 (2%)
Ninguna	19 (43%)

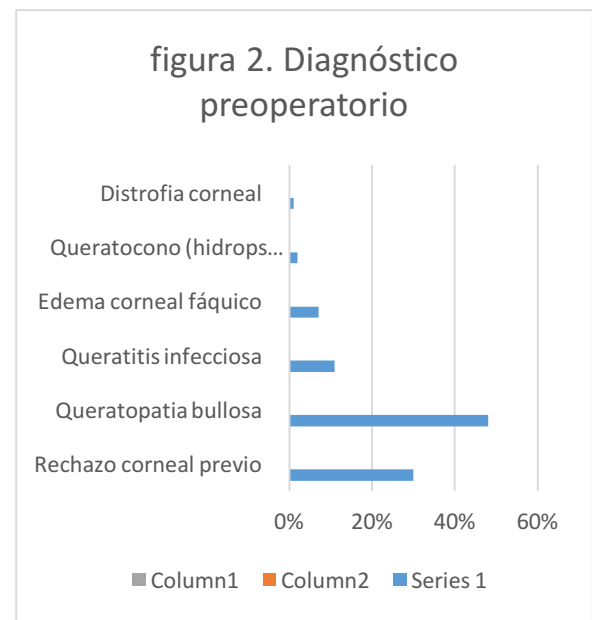


Diagnóstico preoperatorio

El diagnóstico preoperatorio más frecuente fue la Queratopatía Bullosa (48%), seguida del rechazo corneal presente en el 30% de los ojos estudiado, y el tercero en frecuencia fue la Queratitis infecciosa, con un 11 % de los ojos estudiados.

Tabla 2. Diagnostico preoperatorio

Rechazo corneal	13 (casos) 30%
Queratopatía bullosa	21 (48%)
Queratitis infecciosa	5 (11%) (4 perforacion ocular mas 1 leucoma post queratitis)
Edema corneal fático	3 (7%)
Queratocono (hidrops corneal)	1 (2%)
Distrofia corneal	1 (2%)



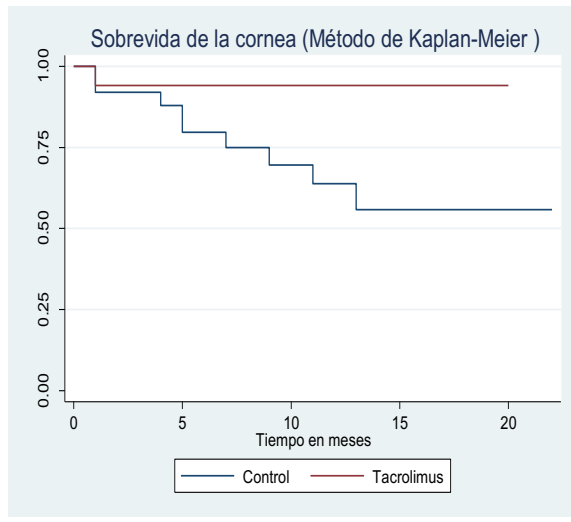
Rechazo Corneal

El rechazo del trasplante se presentó en 12 ojos (27,27%) 2 ojos (11,11%) del grupo de tacrolimus y 10 ojos (38,46%) del grupo control, para un Riesgo relativo de 0.29 (p= 0,046)

Se presentaron 2 rechazos agudos en el grupo control, 1 en el primer día y otro en el día 22. La curva de sobrevida de la córnea fue

relativamente menor en el grupo control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,12$).

Figura 3. Comparación de la sobrevida de la córnea en pacientes con Queratoplastia penetrante de alto riesgo



DISCUSIÓN

En nuestro estudio, observamos que el uso de tacrolimus tópic al 0.1%, tiene un efecto beneficioso como terapia coadyuvante en el manejo postquirúrgico de los pacientes operados de queratoplastia penetrante de alto riesgo. De 12 pacientes que presentaron rechazo corneal, solo dos pacientes pertenecían al grupo que estaba utilizando tacrolimus, en relación a 10 pacientes en el grupo control, lo cual se traduce, que el riesgo de rechazo en pacientes con tacrolimus, es menos de la 1/3 parte, del riesgo que presentan los pacientes de alto riesgo que utilizan solo esteroides como tratamiento inmunosupresor. La tasa de rechazo en pacientes con el uso de tacrolimus fue de un 11.11%, datos semejantes a los observados en pacientes con queratoplastia penetrante de bajo riesgo[12].

Actualmente el tratamiento inmunosupresor estándar en queratoplastia es el uso de esteroides tópicos, es bien conocido,

que su uso prolongado pueden asociarse a aumento de la presión intraocular, formación de cataratas, infecciones y defectos epiteliales. En pacientes con queratoplastia penetrante de alto riesgo la tasa de rechazo es alta, lo que demuestra la incapacidad de los esteroides tópicos para controlar el rechazo inmunológico en estos pacientes [14], razón por la cual en pacientes de alto riesgo se ha recurrido tanto al uso local como sistémico de otros agentes inmunosupresores, tal es el caso de la ciclosporina A y el tacrolimus sistémico, a los cuales han mostrado eficacia [15], pero es necesario estar pendiente de los posibles efectos secundarios a nivel sistémico.

Con el uso de tacrolimus sistémico A Joseph y cols observaron aumento reversible de los niveles de creatinina en suero, pancreatitis, diabetes, insomnio, linfopenia y aumento de los niveles de presión arterial preexistentes [13], estas alteraciones mejoraron con la disminución de la dosis o la suspensión de la medicación. El uso de tacrolimus tópico ha mostrado ser tolerable y con la ausencia de los efectos secundarios que se observan con el uso sistémico.

CONCLUSIÓN

En conclusión El uso de tacrolimus tópico al 1% muestra ser efectivo en la disminución del rechazo corneal en pacientes con queratoplastias penetrante de alto riesgo.

Agradecimientos: No se declaran agradecimientos

Conflicto de Interés: Ninguno.

REFERENCIAS

Referencias

1. Gobierno Federal Mexicano; Guía Práctica clínica de Queratoplastia Penetrante (2011).

2. Mason, Benjamin; The use of Tacrolimus in high-risk Penetrating Keratoplasty (2007).
3. Lichtinger, Alejandro; Prevention and management of corneal graft rejection (2014).
4. Chow, Sing-Pey; Long-term outcomes of high-risk Keratoplasty in patients receiving systemic immunosuppression (2015).
5. Joseph, D Raj; Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal graft (2006).
6. Pleyer, Uwe; Ocular absorption of topically applied FK506 from liposomal and oil formulations in the Rabbit eye (1993).
7. Yua, Jin; Ocular safety and pharmacokinetics study of FK506 suspension eye drops after corneal transplantation (2011).
8. Shouhy, Samir; Topical tacrolimus in anterior inflammatory disorders (2017).
9. Boisgerault, Florence; Role of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in allorecognition: lessons from corneal transplantation (2001).
10. T. Ruzicka; Tacrolimus ointment: A topical immunomodulator for atopic dermatitis (1999).
11. Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T. *et al* Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol* 2002;86:988–992.
12. Kirkness C M, Ficker L A, Steele A D. *et al* The success of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye* 1990;4(Pt 5):673–688
13. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jan;91(1):51-5.
14. Hill J C. Immunosuppression in corneal transplantation. *Eye* 1995;9(Pt 2):247–253.
15. Foulks GN, Diagnosis and management of corneal allograft rejection in Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. 3rd ed. Vol 2. Philadelphia Elsevier/Mosby, 2011: 1409-1416
16. Mills RA, Jones DB, Winkler CR, Wallace GW, Wilhelmus KR. Topical FK-506 prevents experimental corneal allograft rejection. *Cornea*. 1995; 14:157–60. 56.

