

pesar del tratamiento con interferón beta y de pacientes con EMRR grave de evolución rápida.

En el ensayo AFFIRM, 25/627 pacientes (4%) tratados con natalizumab presentan reacciones de hipersensibilidad, 7 de las cuales son reacciones anafilácticas graves (sólo 1 paciente requiere soporte con oxígeno). El 68% de estos pacientes son persistentemente positivos a anticuerpos antinatalizumab. En el ensayo SENTINEL, experimentan reacciones de hipersensibilidad 11/589 pacientes (1,9%) tratados con natalizumab, ninguna anafiláctica.

La reacción de hipersensibilidad que presentó nuestro paciente es una reacción de tipo I o inmediata. Son reacciones mediadas por la IgE y se caracterizan por una inflamación como consecuencia de la liberación de histamina y otra serie de sustancias vasoactivas. Las reacciones pueden ser locales o generalizadas. Dentro de las reacciones generalizadas se encuentran las reacciones anafilácticas, cuyos síntomas más frecuentes son los cutáneos (urticaria, angioedema) pero también aparecen hipotensión (como consecuencia de la vasodilatación), colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria.

Tysabri® debe administrarse en aproximadamente 1 h y observar al paciente durante la perfusión y hasta 1 h después con el fin de detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Se debe disponer de los recursos necesarios para el tratamiento de éstas. Tanto los profesionales sanitarios como los pacientes deben ser conscientes de que las reacciones de hipersensibilidad causadas por natalizumab pueden aparecer de forma tardía<sup>8</sup>, incluso pasados varios días tras la administración.

Antes de comenzar el tratamiento con natalizumab, los pacientes deben ser informados de sus beneficios y riesgos, así como proporcionarles una tarjeta de alerta especial con información acerca de la seguridad del medicamento.

Los datos de seguridad disponibles hacen necesario llevar a cabo un seguimiento especial e intenso ante posibles reacciones adversas (infecciones, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas, etc.). El Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano obliga a todos los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. La notificación de reacciones adversas es especialmente importante en los medicamentos nuevos, puesto que añade nuevos datos de seguridad a los aportados por los ensayos clínicos.

## Bibliografía

1. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332:416-9.
2. Yousry T, Major E, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354:924-33.
3. Nota informativa sobre natalizumab (Tysabri®) y leucoencefalopatía multifocal progresiva de la AEMPS. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/natalizumab-agosto08>
4. Nota informativa sobre natalizumab (Tysabri®) y toxicidad hepática de la FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tysabri>
5. Ficha técnica Tysabri®. Laboratorio Biogen Idec Iberia. 2006.
6. Polman C, O'Connor P, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Millar DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of

natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

7. Rudick R, Stuart W, Calabresi P, Confavreux C, Galetta S, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911-23.
8. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kümpfel T. Institute for Clinical Neuroimmunology, Ludwig Maximilian University. Delayed Allergic Reaction to Natalizumab Associated With Early Formation Of Neutralizing Antibodies. *Arch Neurol*. 2007;64:1331-3.

A. Labajo Molpeceres, V. Puente Lázaro y J. Parda Lobato  
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Río Hortera,  
Valladolid, España*

*Correo electrónico:* analabajo@hotmail.com  
(A. Labajo Molpeceres)

B. Dib  
*Servicio de Neurología, Hospital Universitario Río Hortera,  
Valladolid, España*

## Pomada oftálmica de tacrolimus para el tratamiento de úlceras corneales inmunológicas

### *Ophthalmic tacrolimus cream for the treatment of immunological corneal ulcers*

*Sr. Director:*

Una úlcera corneal es una necrosis del epitelio corneal de etiología diversa: traumática, herpética, bacteriana o inmunológica. En general, tratando el problema de base, lubricando y administrando pomadas con antibióticos de amplio espectro para evitar infecciones, suelen epitelizar y curar en un plazo razonable.

El elemento que da consistencia estructural a la córnea es el colágeno. En las agresiones importantes y prolongadas de aquella (enfermedades inmunológicas, atópicas: psoriasis) las enzimas pueden reparar o destruir el colágeno (enzimas colagenolíticas o proteolíticas). Cuando el mecanismo predominante es el destructivo, el tratamiento consiste en detener la reacción inmunológica (corticoides, ciclosporina, anti-TNF), secuestrar enzimas proteolíticas (clortetracilina pomada oftálmica) y/o facilitar la acción reparadora (colirio de suero autólogo). Aun así, hay úlceras atópicas que no responden a estos tratamientos médicos ni tampoco a los quirúrgicos (colgajo conjuntival, trasplante de córnea) porque la etiología es inmunológica y, por tanto, no se trata el origen de la úlcera. Si el proceso inmunológico no se detiene antes, estos ojos están condenados a la perforación ocular y, en muchos casos, a su pérdida por sobreinfección asociada.

## Caso clínico

Paciente de 36 años, con psoriasis que acude al servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio (Granada), derivado por una úlcera marginal periférica que ocupa una cuarta parte de la córnea y con una profundidad del 90%, a punto de perforarse. Se trata de una úlcera inmunológica como consecuencia de la psoriasis que presenta el pa-

ciente. Inicialmente se trató con prednisona 90 mg, adalimumab, clortetraciclina pomada oftálmica y colirio de ciclosporina al 2%. La úlcera con este tratamiento comenzó a reducirse tanto en superficie como en profundidad. Sin embargo, a los 2 meses de tratamiento, se perfora la úlcera con hernia de iris, al realizar el paciente un pequeño esfuerzo.

En este momento, al no disponer de ninguna opción aceptable ni médica ni quirúrgica, se decide realizar un recubrimiento conjuntival para taponar la perforación e iniciar tratamiento oftálmico con pomada de tacrolimus para intentar detener la reacción inmunológica, antes de que ésta necrosara la conjuntiva como ya había hecho con la córnea.

Estaba el precedente de un artículo en Japón<sup>1</sup> de úlceras inmunológicas refractarias a tratamiento que habían respondido bien al empleo oftálmico de tacrolimus. Empleaban la especialidad farmacéutica tópica Protopic<sup>®</sup> que incluye como excipiente carbonato de propileno, el cual es irritante para los ojos. En una dirección de internet de seminarios de casos clínicos oftalmológicos<sup>2</sup> encontramos un grupo de Alicante que empleaba un ungüento tópico con tacrolimus para el tratamiento de la panuveítis granulomatosa bilateral. Tras contactar con la farmacia de este hospital nos dieron recomendaciones para diseñar y elaborar una novedosa fórmula magistral (previo consentimiento informado del paciente y la solicitud de uso compasivo al Ministerio de Sanidad) siguiendo las normas establecidas por la Real Farmacopea Española (RFE) para la correcta elaboración y control de preparaciones oftálmicas semisólidas. En principio, la absorción ocular es mayor que la cutánea<sup>3</sup>, y por este motivo se decidió preparar la pomada al 0,02%. El procedimiento para la preparación de 50 g de pomada oftálmica al 0,02% es: *a)* pulverizar 10 mg de tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) hasta obtener un polvo muy fino; *b)* adicionar de forma geométrica 10 ml de vaselina líquida filtrados con filtro de tamaño de poro 0,22 µm; *c)* mezclar todos los componentes hasta la plena disolución del principio activo y adicionar 40 g de vaselina filante estéril, y *d)* mezclar en el mortero y rellenar los tubos de pomada. Se establece una caducidad de 1 mes. Para satisfacer el ensayo de esterilidad se emplearon útiles esterilizados en óxido de etileno o vapor de agua y se trabajó en campana de flujo laminar vertical. Para satisfacer el ensayo de tamaño de partícula se pulverizó extensamente el principio activo y se comprobó al microscopio óptico que para 10 mg de tacrolimus no más de 20 partículas presentaban una dimensión máxima de 25 µm. Tras la autorización del tratamiento, el paciente comenzó con la administración de 2 veces al día de la pomada de tacrolimus elaborada en el servicio de farmacia. A los 2 meses de instauración del tratamiento se observó una respuesta favorable, con progresiva mejoría clínica y notoria reducción del tamaño de la lesión, sin apreciarse ningún tipo de efecto secundario. La respuesta local del tacrolimus ha sido la llave para la supervivencia del ojo. Hoy el paciente presenta todavía una conjuntiva con una fuerte reacción inmunológica, que va siendo sustituida paulatinamente por una conjuntiva sana que ha recubierto el iris y facilitado el cierre de la perforación ocular.

## Discusión

Nuestros resultados parecen mostrar que la pomada oftálmica de tacrolimus al 0,02% es efectiva en el tratamiento

de la úlcera corneal periférica atópica en pacientes refractarios a la terapia convencional. El tacrolimus es un macrólido obtenido de *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter lipófilo, con mayor penetración en córnea y conjuntiva que la ciclosporina<sup>4</sup> y que presenta una actividad inmunodepresora superior a ésta (30-100 veces)<sup>1,5</sup> para inhibir la producción de IL-2 e INF-γ y la activación de células T. Al igual que ciclosporina, los mecanismos de acción del tacrolimus se centran en ser un competidor de la calcineurina, la cual es requerida por NFTA (factor nuclear de células T activadas) dependiente de células T, e inhibir la síntesis de citocinas inflamatorias; pero la acción de tacrolimus no se limita a los linfocitos T, sino que también actúa en células B y mastocitos<sup>5</sup>. Cuando el tacrolimus se emplea a nivel sistémico presenta como reacciones adversas toxicidad renal, hiperglucemia e hipertensión. Debido a la poca cantidad de tacrolimus aplicado localmente no deberían producirse efectos secundarios sistémicos<sup>1</sup>.

Serían necesarios estudios adicionales para determinar la dosis óptima y el régimen terapéutico que hay que seguir en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias oculares. El empleo de la pomada oftálmica de tacrolimus abre una nueva vía de tratamiento inmunodepresor local para patologías como trasplantes corneales de alto riesgo<sup>5</sup>, pémfigo ocular cicatrizal<sup>6</sup> y algunos tipos de uveítis anterior refractaria a corticoides<sup>7</sup>. Una indicación de la pomada de tacrolimus podría ser en úlceras atópicas refractarias a tratamiento.

## Bibliografía

- Miyazaki D, Tominaga T, Kakimaru-Hasegawa A, Nagata Y, Hasegawa J, Inoue Y. Therapeutic effects of tacrolimus ointment for refractory ocular surface inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2008;115:988-92.
- Calatayud MC, Caballero A, Bañón A, Bemonte J. Actitud terapéutica en oftalmología simpática tras herida penetrante en ojo funcionalmente recuperable. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-05.htm>
- Joseph M, Kaufman H, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior inflammatory disorders. *Cornea* May. 2005;24:417-20.
- Reinhard T, Resi A, Mayweg S, Oberhuber H, Mathis G, Sundmacher R. Topical Fk506 in inflammatory corneal and conjunctival diseases. A pilot study. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2002;209:125-31.
- Dhaliwall JS, Masson BF, Kaufman S. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2008;27:488-93.
- Michel JL, Gain P. Topical tacrolimus treatment for ocular cicatricial pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*. 2006; 133:161-4.
- Yalcindag FN, Batioglu F, Ozdemir O. Penetration of topically applied tacrolimus into the aqueous humor in Behcet disease. *Ann Ophthalmol (Skokie)*. 2007;39:7-15.

C.L. Dávila-Fajardo, J. Cabeza Barrera  
e I. Vallejo Rodríguez  
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Cecilio,  
Granada, España*  
Correo electrónico: [cldf28@hotmail.com](mailto:cldf28@hotmail.com)  
(C.L. Dávila-Fajardo).  
J.L. García Serrano  
*Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario  
San Cecilio, Granada, España*