

# Infliximab en el tratamiento de la úlcera corneal periférica

Fecha de recepción: 14/11/2017 - Fecha de aceptación: 08/02/2018

SERRANO-GIMÉNEZ R<sup>1</sup>, FOBELO-LOZANO MJ<sup>1</sup>, GARCÍA-BERNAL A<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario de Valme. Sevilla (España)

## RESUMEN

La ulceración corneal periférica (UCP) es un trastorno consistente en un área de inflamación destructiva en el margen del estroma corneal. Está asociada a un defecto epitelial, presencia de células inflamatorias del estroma, degradación y adelgazamiento progresivo del mismo, lo cual puede conllevar a perforación ocular y pérdida visual importante. La causa más frecuente se asocia a enfermedades concomitantes de tejido conectivo, especialmente artritis reuma-

Palabras clave: **Infliximab, queratolisis, anti-TNF alfa, queratitis, úlcera corneal.**

toide y en menor medida poliarteritis nodosa y policondritis. En muchos casos, la enfermedad puede ser resistente a altas dosis de corticosteroides sistémicos e inmunosupresores; en los casos de fallo a estos tratamientos, está descrita la utilización de terapia biológica.

Se presenta la utilización (como fuera de indicación) y la efectividad de infliximab en un paciente afectado por UCP; así mismo, se evalúan los resultados de los casos aislados y series de casos actualmente publicados sobre el tema.

## Use of infliximab for peripheral corneal ulceration treatment

### SUMMARY

Peripheral ulcerative keratitis (PUK) is a disorder consisting of an area of destructive inflammation at the margin of the corneal stroma. It is associated with an epithelial defect, presence of stroma inflammatory cells and progressive stromal degradation

Key Words: **Infliximab, keratolysis, anti-TNF alpha, keratitis, corneal ulcer.**

and thinning. This can lead to an ocular perforation and important visual loss. The most frequent cause is associated with concomitant connective tissue diseases, especially rheumatoid arthritis and to a lesser extent polyarteritis nodosa and polychondritis. In many cases, the disease may be resis-

tant to high doses of systemic corticosteroids and immunosuppressants; in these cases of failure to these treatments, it is described the use of biological therapy.

It is presented (as off-label use) the use and effectiveness of infliximab in a patient affected by PUK; likewise, the results of the cases and the series of cases currently published on the subject are evaluated.

Correspondencia:

Reyes Serrano Giménez

Hospital Nuestra Señora de Valme

(Servicio de Farmacia)

Avenida Bellavista, s/n

41014 Sevilla

Correo electrónico: reysergim@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La ulceración corneal periférica (UCP) es un trastorno consistente en un área de inflamación destructiva en el margen del estroma corneal. Está asociada a un defecto epitelial, presencia de células inflamatorias del estroma y degradación progresiva del mismo, lo cual puede conllevar a perforación ocular y pérdida visual importante<sup>1</sup>. La causa más frecuente (50%) se asocia a enfermedades de tejido conectivo, especialmente artritis reumatoide y en menor medida poliarteritis nodosa y policondritis recidivante<sup>2</sup>.

La estrategia de tratamiento actual para la UCP con enfermedad sistémica subyacente consiste inicialmente en corticosteroides orales (máximo 60 mg/día), seguido de una pauta posológica personalizada basada en la respuesta clínica; en pacientes graves, con peligro inminente de pérdida de visión, se podría iniciar metilprednisolona parenteral a dosis altas (1 g/día) durante tres días consecutivos, seguida de terapia oral<sup>2</sup>. Los fármacos inmunosupresores se administran con o sin corticosteroides, en casos refractarios a éstos o en casos graves donde exista riesgo de perforación; hasta la fecha, no existe acuerdo universal sobre qué inmunosupresor debería usarse para casos específicos; en la revisión de Jabs *et al.*<sup>3</sup> se incluyen ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclosporina. Si el tratamiento con inmunosupresores no consigue respuesta, hay algunos casos publicados en los que se ha utilizado la terapia biológica: infliximab<sup>1,4-7</sup>, rituximab<sup>8</sup> y adalimumab<sup>9</sup>. Cao *et al.* consideran que la utilización de fármacos biológicos en la UCP es una estrategia utilizada en la práctica clínica, justificándolo al indicar que la fisiopatología de la UCP no infecciosa es similar a la que ocurre en las enfermedades sistémicas asociadas<sup>10</sup>; sin embargo, debido a que la utilización de estos fármacos se realiza en condiciones especiales (fuera de indicación), sus efectos adversos y elevado coste, es necesario conocer exactamente cuáles son los resultados de efectividad y seguridad publicados. Por todo ello, en el presente artículo se analizan los casos clínicos existentes hasta la actualidad y se describe uno nuevo.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 63 años de edad con antecedentes personales de colitis ulcerosa, sin tratamiento actual por encontrarse en remisión. Diagnosticado de leucomas corneales herpéticos e intervenido de queratoplastia en ambos ojos. Al año de la cirugía de trasplante presentó episodio de rechazo en ojo izquierdo, con descompensación endotelial y pérdida de transparencia parcial del injerto; posteriormente, a pesar de tratamiento con deflazacort (60 mg/día), desarrolló nódulo de episcleritis superior y *melting* corneal superior; dicho defecto periférico progresó hacia perforación espontánea, por lo que se realizó recubrimiento con membrana amniótica y avance de conjuntiva superior. En los meses posteriores se mantuvo con corticoides orales, pero apareció inflamación escleral y adelgazamiento corneal inferior, por lo que se añadió tratamiento oral con ciclosporina A (dosis 250 mg/día). De nuevo evoluciona hacia perforación espontánea, realizándose trasplante tectónico con córnea criopreservada con buena evolución postoperatoria el primer mes. Tras la disminución de corticoides orales recidivó, por lo que se planteó el uso de infliximab intravenoso a 5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6, posteriormente cada 8 semanas.

La respuesta al tratamiento se valoró quincenalmente; el paciente recibió dosis correspondientes hasta el segundo ciclo de mantenimiento, controlándose de forma completa el proceso inflamatorio, con desaparición de la inflamación escleral y estabilización del *melting* superior; sin embargo, el adelgazamiento corneal central no evolucionó de forma favorable (por falta de viabilidad de la córnea criopreservada, no por el proceso inflamatorio de base). Como resultado, el paciente presentó opacificación de injerto con descematocele central, pendiente de nueva queratoplastia que no pudo realizarse por infección, requiriendo evisceración del globo ocular.

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha, se han publicado 29 casos clínicos que ponen de manifiesto la posible utilidad de infliximab para este proceso. Concretamente, la revisión de Huerva V *et al.*<sup>1</sup> incluyó 22 pacientes con UCP de 12 estudios (diez presentaban como enfermedad de base artritis reumatoide, cuatro enfermedad de Crohn, uno ambas patologías y el resto sin enfermedad sistémica). En todos los pacientes, infliximab se administró por falta de control del proceso inflamatorio a pesar del tratamiento con corticoides sistémicos y/o inmunosupresores; las dosis utilizadas fueron 3 y 5 mg/kg, con inducción en semana 0, 2 y 6 y posteriormente cada 4 (un caso) u 8 semanas; la duración del tratamiento osciló entre tres dosis administradas y tres años de seguimiento. En 17 pacientes no apareció más queratolisis, pero en los cinco pacientes restantes no se consiguió resolución completa, obligando a modificar el tratamiento; así, en dos casos se sustituyó infliximab por rituximab, en un paciente se añadió metotrexato subcutáneo, en otro se incrementó la pauta posológica de infliximab y en el último, la administración se realizó a demanda por reaparición de los síntomas. En el estudio de Zandavalli *et al.*<sup>4</sup>, se incluyeron tres casos de pacientes con UCP no asociada a enfermedad del tejido conectivo, tratados con infliximab a 3 mg/kg en pauta habitual, que consiguieron control de la queratolisis. Los mismos resultados se obtuvieron en dos pacientes descritos por Kam *et al.*<sup>5</sup> (infliximab a 5 mg/kg en intervalos de 2-4 semanas) y otros dos casos publicados de forma independiente<sup>6,7</sup>.

Con respecto a otros agentes biológicos, el estudio de Guindolet *et al.*<sup>8</sup> describe cinco pacientes en tratamiento con rituximab (dos dosis de 1 g en el intervalo de dos semanas) y respuesta terapéutica. Igualmente, adalimumab se ha utilizado en un paciente tratado cada 14 días con dosis de 40 mg, consiguiendo control de la enfermedad<sup>9</sup>.

En el caso que se presenta, infliximab controló el proceso inflamatorio, pero por circunstancias concretas en relación a su trasplante (falta de viabilidad de la córnea criopreservada) no se evitó la queratolisis y el final dramático en el paciente; incluso cabría pensar que la infección ocular (posible evento adverso frecuente descrito en ficha técnica) pudiera haber sido como consecuencia de la inmunosupresión producida por este fármaco.

Concluimos que, por los pocos casos publicados, las diferencias en la utilización del fármaco, y la inflamación como medida de resultado, son necesarios más estudios que aporten datos más consistentes de su efectividad y seguridad.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Huerva V, Ascaso FJ, Grzybowski A. Infliximab for Peripheral Ulcerative Keratitis Treatment. Villani. E, ed. *Medicine*. 2014; 93(26):e176. Doi:10.1097/MD.0000000000000176.
2. Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:747-54. Doi: 10.2147/OPHT.S24947.
3. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Glenn J, James L, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:492-513.
4. Zandavalli FM, de Castro GR, Mazzucco M, Stöfler ME, Pereira IA. Infliximab is effective in difficult-to-control peripheral ulcerative keratitis. A report of three cases. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(3):310-2. Doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.006.
5. Kam K, Tam L, Tam M et al. Infliximab in the Treatment of Refractory Ocular Inflammatory Diseases. *APJO*. 2015; 4(1):19-24. Doi: 10.1097/APO.0000000000000036.
6. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mankjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology*. 2004 Feb;111(2):352-6.
7. Jabbarvand M, Fard MA. Infliximab in a patient with refractory necrotizing scleritis associated with relapsing polychondritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010 Jun; 18(3):216-7. Doi: 10.3109/09273941003624914.
8. Guindolet D, Reynaud C, Clavel G, Belangé G, Benmahmed M, Doan S, Hayem G, Cochereau I, Gabison EE. Management of severe and refractory Mooren's ulcers with rituximab. *Br J Ophthalmol*. 2017 Apr; 101(4):418-422. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308838.
9. Korsten P, Bahlmann D, Patschan SA. Rapid healing of peripheral ulcerative keratitis in rheumatoid arthritis with prednisone, methotrexate and adalimumab combination therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul; 56(7):1094. Doi: 10.1093/rheumatology/kex007.
10. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *Journal of Ophthalmology*. 2017; vol. 2017, Article ID 7298026, 12 pages. Doi:10.1155/2017/7298026.