



Uso de fármacos inmunomoduladores en pacientes con enfermedades oftalmológicas, Granma 2017-2020

Use of immunomodulatory drugs in patients with eye disorders, Granma 2017-2020

Bárbara de la Caridad Addine-Ramírez¹ , Reynel Marrón-González^{2,1} , Lidia Cecilia Pérez-Acevedo² , Maricarmen González-Costa^{3,1} , Marbelis García-Fernández⁴ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma. ²Hospital General Docente "Carlos Manuel de Céspedes". Centro Médico Ambulatorio. Bayamo. Granma. ³Hospital Pediátrico General "Luis Ángel Milanés Tamayo". Granma. ⁴Hospital Pediátrico "Ignacio Agramonte Piña". Camagüey. Cuba.

Recibido: 8 de mayo de 2021

Aprobado: 7 de junio de 2021

RESUMEN

Fundamento: la evolución tórpida de enfermedades oftalmológicas crónicas, con tratamientos convencionales, impulsan el uso alternativo de inmunomoduladores.

Objetivo: describir el uso de inmunomoduladores en pacientes con enfermedades oftalmológicas crónicas que no mejoraron con los tratamientos convencionales, atendidos en el servicio de inmunología de la Clínica de Especialidades Médicas de Granma, desde el año 2017 al 2020.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, en la clínica y periodo de tiempo declarados en el objetivo. De un universo de 101 de esos pacientes, mayores de 18 años, por muestreo intencionado se seleccionaron 96 que aceptaron ser tratados con inmunomoduladores, entre enero de 2017 a diciembre de 2018, con seguimiento por al menos dos años. Se estudió la efectividad de los inmunomoduladores en las queratitis y uveítis. Se utilizó: Hebertrans, gammaglobulinas humanas al 10 % y la combinación de esta última con el levamisol o el Hebertrans.

Resultados: los tratamientos fueron efectivos en el 89,58 % de los casos en general, llegando en las uveítis posteriores a un 92,86 %. Se mantuvieron diez pacientes descompensados, la mitad con queratitis herpética. El 61,46 % fueron tratados con Hebertrans, que fue efectivo en el 89,83 % de los casos. El 87,46 % de los pacientes con queratitis herpética se compensaron con Hebertrans y el 90,91 %, de los que tenían uveítis anterior, con gammaglobulinas humanas.

Conclusiones: se describió el uso de inmunomoduladores en pacientes con enfermedades oftalmológicas crónicas. El Hebertrans, la gammaglobulina sola o sus combinaciones fueron efectivos.

Palabras clave: INMUNOMODULADORES; UVEÍTIS; QUERATITIS; HEBERTRANS; GAMMAGLOBULINAS.

ABSTRACT

Background: the torpid progress of chronic eye disorders, with conventional treatments, impels the alternative use of immunomodulators.

Objective: to describe the use of immunomodulators in patients with chronic eye disorders that do not improve with conventional treatments, attended to at the department of immunology of the Clinic of Medical Specialties of Granma, from 2017 through 2020.

Methods: a descriptive study was carried out at the aforementioned clinic and during the period herein declared. Out of a universe of 101 patients, older than 18 years, 96 were chosen by intentional sampling who consented to be treated with immunomodulators, from January 2017 through December 2018, with follow-ups of at least two-year duration. The effectiveness of immunomodulators on keratitis and uveitis was studied. The following drugs were used: Hebertrans, human gamma globulins at 10 % and the combination of this with levamisole or Hebertrans.

Results: treatments were effective in 89,58 % of overall cases, reaching 92,86 % in posterior uveitis. Ten patients could not be controlled, half of them with herpetic keratitis. 61,46 % were treated with Hebertrans, which was effective in 89,83 %. 87,46 % of the patients with herpetic keratitis were controlled with Hebertrans and 90,91 % of the patients suffering from uveitis with human gamma globulins.

Conclusions: the use of immunomodulators in patients with chronic eye disorders was described. Hebertrans, single gamma globulin or its combinations were effective.

Keywords: IMMUNOMODULATORS; UVEITIS; KERATITIS; HEBERTRANS; GAMMA GLOBULINS.

Descriptors: EYE DISEASES; KERATITIS; UVEITIS; IMMUNOLOGIC FACTORS; GAMMA-GLOBULINS.



Descriptor: OFTALMOPATÍAS; QUERATITIS; UVEÍTIS; FACTORES INMUNOLÓGICOS; GAMMAGLOBULINAS.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reportado con mayor frecuencia la evolución tórpida de las enfermedades oculares. ⁽¹⁾ La asociación de las enfermedades oftalmológicas con determinantes genéticos, como las moléculas HLA (del inglés, "*Human leukocyte antigen*"), justifica su base inmunológica. Muchas de las enfermedades asociadas con el sistema HLA, como las reumáticas, cursan con alteraciones oculares. ^(2,3)

Las enfermedades corneales son potencialmente graves. Pueden evolucionar con pérdida total de la transparencia, de la visión e, incluso, del globo ocular. La queratitis es una inflamación de la córnea. Son múltiples las causas que la pueden provocar. Uno de los principales criterios de clasificación las divide en herpéticas y no herpéticas. ^(1,4)

Las queratitis herpéticas son producidas por herpes virus humanos tipo 1 y 2. Son consideradas una forma endémica y la forma de enfermedad ocular infecciosa más frecuente en países desarrollados. Después de los traumatismos, constituyen la principal causa de pérdida de visión por opacidad corneal. La patogénesis de las lesiones se debe, sobre todo, a la interacción del genoma vírico con el sistema inmune. ^(1,5)

En la inflamación de la úvea (uveítis), un diagnóstico precoz y exhaustivo es esencial para su tratamiento. La uveítis tiene varias clasificaciones; la más común atiende a la zona de afectación, pudiendo encontrarse uveítis anterior o iritis, uveítis intermedia o parsplanitis, uveítis posterior o coroiditis y la panuveítis. La uveítis anterior está asociada en más del 50 % al HLA-B27. La fuerte asociación de la uveítis posterior con el antígeno HLA-B5 ha dado un importante valor diagnóstico. ^(6,7)

Los tratamientos convencionales de las enfermedades oculares en ocasiones resultan ineficientes, en estos casos los algoritmos terapéuticos por oftalmología incluyen inmunomoduladores como los anticuerpos monoclonales (AcM), utilizados en el segundo y tercer escalón de tratamiento, lamentablemente, la mayoría de las veces estas terapias biológicas no están disponibles. ^(1,8)

Sin embargo, los AcM no son los únicos inmunomoduladores usados en la práctica clínica. Las gammaglobulinas, el Hebertrans (o factor de transferencia) y el levamisol se han empleado en: queratitis, conjuntivitis y uveítis no inmunogénicas. Sus combinaciones también pueden tener efectos beneficiosos. Para el correcto uso de estas terapias se deben descartar enfermedades sistémicas y precisar factores locales, como el diagnóstico de la presencia de microorganismos sobreañadidos o no,

la existencia de fibrosis de base para evitar exacerbarlas. ⁽⁶⁻⁹⁾

Los medicamentos que producen respuesta activa generan proliferación y activación inmune celular. Los que producen respuesta pasiva, por lo general, sustituyen a un efector, pero no activan en sí al sistema inmune. Por estas razones, cuando ha sido necesario el uso de estos medicamentos en enfermedades inflamatorias o autoinmunes, históricamente se han elegido los pasivos. ^(4,10)

A partir de la introducción de los agentes biológicos, la estrategia terapéutica de los pacientes con uveítis no infecciosas se modificó. Por ejemplo, los agentes con acción anti-TNF (factor de necrosis tumoral) han demostrado ser útiles en el tratamiento de la uveítis y para evitar o reducir los brotes. ⁽⁶⁾ Las gammaglobulinas pueden ser inhibitorias para la producción de citoquinas proinflamatorias en exceso.

Los cuadros oftalmológicos mencionados necesitan un fino equilibrio del sistema inmune. Las de origen autoinmune pueden responder mal a la inmunoestimulación y las de origen infeccioso se exacerbarían frente a terapias supresoras. Se hace evidente la necesidad de estudios que avalen el uso confiable de inmunomoduladores en enfermedades oftalmológicas.

La disponibilidad de medicamentos inmunomoduladores en el mercado es baja y el costo es elevado. La información disponible sobre su empleo en enfermedades oftalmológicas es escasa y poco actualizada. ^(11,12) Realizar esta investigación contribuye a precisar su uso adecuado. Según prioridades, consideramos lo trazado como argumento que justifica la presente investigación y que propició el planteamiento del siguiente problema: ¿será efectivo el empleo de los inmunomoduladores en los pacientes con queratitis y uveítis de evolución tórpida? Para darle salida, se llevó a cabo la investigación que se presenta, con el objetivo de describir el uso de los inmunomoduladores en enfermedades oftalmológicas, en pacientes de Granma, Cuba, durante el periodo 2017-2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en un universo de 101 pacientes mayores de 18 años, con enfermedades oculares crónicas que no mejoraban con los tratamientos convencionales, atendidos en el servicio de inmunología de la Clínica de Especialidades Médicas de Granma, desde el año 2017 hasta el 2020.

Para la selección de la muestra se incluyeron pacientes que por voluntariedad aceptaron ser tratados con inmunomoduladores entre enero del 2017 a diciembre del 2018, con seguimiento por al

menos 2 años (tres pacientes dejaron de asistir a la consulta). Se excluyeron los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, uveítis autoinmune o alérgicas y las variantes inmunogénicas o alérgicas de las queratitis (dos pacientes). La muestra quedó constituida por 96 pacientes.

El estado del paciente, el tipo de inmunomodulador y las enfermedades oftalmológicas tratadas fueron las variables que se estudiaron. El estado del paciente fue la variable dependiente, se consideró compensado cuando logró, durante los dos años posteriores al inicio del tratamiento, disminuir la gravedad o frecuencia, según el estado inicial, o se mantuvo sin síntomas durante ese periodo. Para este aspecto se tuvo en cuenta el criterio del oftalmólogo, plasmado en la historia clínica.

Los inmunomoduladores empleados fueron: Hebertrans; gammaglobulina humana al 10 %, como tratamiento único o combinada con Hebertrans o levamisol; de estos, se estudió frecuencia de uso y efectividad.

Las principales enfermedades oftalmológicas que se trataron fueron: queratitis herpéticas, otras queratitis, uveítis anteriores, uveítis posteriores y enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Las mismas se ordenaron según la frecuencia de aparición y se valoró la efectividad de los tratamientos empleados en cada grupo.

El procesamiento estadístico incluyó la estadística descriptiva, empleándose frecuencias absolutas y

relativas para los diagnósticos y el uso de los inmunomoduladores. La evaluación de la efectividad de los tratamientos empleados se realizó por inferencia sobre una proporción, tomando como referencia para las queratitis el 85 % y para las uveítis el 60 %; y en el caso de la valoración del efecto del medicamento, sin distinguir por diagnósticos, el 85 %. El tratamiento con inmunomoduladores, de manera general, se consideró efectivo si el porcentaje de pacientes compensados superó el 85 %, independientemente del valor de p o si fue inferior al 85 % con $p > 0,05$. Se trabajó con el programa estadístico SPSS versión 15 para Windows 10, con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Los datos de los pacientes solo fueron escrutados por los autores y utilizados con fines científicos y en ningún momento se publicarán las identidades de las personas bajo investigación. Se solicitó consentimiento informado para participar en el estudio.

RESULTADOS

Los 96 pacientes incluidos se encontraban descompensados antes de los tratamientos con inmunomoduladores y no habían resuelto con el uso de tratamientos oftalmológicos convencionales. Después de los tratamientos, 86 pacientes, que representaron un 89,58 %, se compensaron y 10 se mantuvieron como descompensados (**tabla 1**).

TABLA 1. Resultados de la aplicación de inmunomoduladores, distribuidos por tipos de enfermedades oftalmológicas

Diagnóstico	Compensados		Descompensados		Total		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Queratitis herpética	35	87,50	5	12,50	40	41,67	0,8650
Otras queratitis	23	92,00	2	8,00	25	26,04	0,5075
Uveítis anterior	14	87,50	2	12,50	16	16,67	0,0367
Uveítis posterior	13	92,86	1	7,14	14	14,58	0,0162
Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada	1	100	0	0	1	1,04	
Total	86	89,58	10	10,41	96	100	0,9772

IC: 95 %

En orden de frecuencia las enfermedades oftalmológicas interconsultadas y tratadas por inmunología fueron: queratitis herpética, otras queratitis, uveítis anteriores, uveítis posteriores y enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. De 40 pacientes descompensados con queratitis herpética, 35 se compensaron después del tratamiento, para un 87,50 %, siendo la que mostró, junto a las uveítis anteriores, menores beneficios, aunque superior al porcentaje establecido para considerar efectiva la terapia (85 %). El resto de las enfermedades tratadas mostraron resultados positivos por encima

del 85 %. Se destacan las uveítis posteriores, un 92,86 % de los pacientes con este diagnóstico se mantuvieron al menos un año posterior al tratamiento modulador sin recidivas.

Según los inmunomoduladores empleados (**tabla 2**), de un total de 59 pacientes tratados con Hebertrans, 53 se compensaron, mostrando resultados por encima del 85 %. El tratamiento con gammaglobulinas y gammaglobulinas combinadas mostró también resultados positivos, comportándose por encima del 85 %. Sin diferencias importantes entre los dos últimos grupos.



TABLA 2. Resultados de la aplicación de los diferentes inmunomoduladores

Inmunomoduladores	Compensados		Descompensados		Total		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Hebertrans	53	89,83	6	10,17	59	61,46	0,8985
Gammaglobulinas	24	88,89	3	11,11	27	28,12	0,8144
Gammaglobulinas combinadas	9	90,00	1	10,00	10	10,42	1,00
Total	86	89,58	10	10,41	96	100	

IC: 95 %

Respecto al uso del Hebertrans en las queratitis (tabla 3), de 40 pacientes con queratitis herpética 35 se compensaron, representando el 87,50 %; mientras que en el resto de los pacientes con queratitis también se obtuvieron resultados positivos, estando por encima del 85 %.

TABLA 3. Resultados de la aplicación de Hebertrans en las queratitis

Hebertrans	Compensados		Descompensados		Total		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Queratitis herpética	35	87,50	5	12,50	40	67,80	0,8650
Otras queratitis	18	94,74	1	5,16	19	32,20	0,3970
Total	53	89,83	6	10,17	59	100	0,3915

IC: 95 %

El tratamiento con gammaglobulina humana logró compensar a 10 pacientes con uveítis anterior (90,91 %) y de modo similar se comportaron las uveítis posteriores. Las queratitis no herpéticas se compensaron en cinco pacientes de seis, para un 83,33 % (tabla 4).

TABLA 4. Resultados de la aplicación de gammaglobulina humana al 10 % en las queratitis y uveítis

Gammaglobulinas	Compensados		Descompensados		Total		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Uveítis anterior	10	90,91	1	9,09	11	42,31	0,0605
Uveítis posterior	8	88,89	1	11,11	9	34,61	0,1411
Otras queratitis	5	83,33	1	16,67	6	23,08	1
Total	23	88,46	3	11,54	26	100	

IC: 95 %

DISCUSIÓN

El empleo de inmunomoduladores, o sus combinaciones, en enfermedades oculares constituyen tratamientos costosos, de baja disponibilidad y de efectos controversiales, por lo que su uso debe ser racional y, por niveles de prioridad, evitando conductas de imitación.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, alérgicas y traumáticas se excluyeron del estudio, las causas más frecuentes son las infecciones. Los inmunomoduladores potencian la neutralización y/o eliminación de la infección, esto sustenta la mejora de la mayoría de los pacientes.

Resultados similares a la presente investigación fueron de Azher y colaboradores en 2017, donde se concluyó que la queratitis herpética tratada con terapias convencionales no curaba y se argumentó que se imponían tratamientos con antivirales de amplio espectro y de inmunomoduladores, para mejor respuesta clínica. ⁽¹⁾

De igual modo, se coincide con los resultados mostrados en 2014 en La Habana, Cuba, por Cambas y colaboradores. En la investigación se usó suero autólogo en queratitis bacterianas con buenos resultados, se fundamentó en la presencia de anticuerpos y otros factores inmunoestimulantes en el suero del paciente. ⁽²⁾ No se encontraron evidencias en contra.

La efectividad de los inmunomoduladores varía en dependencia de la enfermedad. Las queratitis herpéticas son producidas por el virus del herpes simple. Las formas recurrentes son la blefarconjuntivitis, la queratitis dendrítica y la queratitis epitelial geográfica. ^(1,6,8) Las queratitis recurrentes, a diferencia de las herpéticas inmunogénicas (excluidas en esta investigación), se asocian con frecuencia a deficiencias inmunológicas de la rama celular. Dentro de los inmunoestimulantes empleados se encuentran el Hebertrans y el levamisol, que estimulan esta rama de la inmunidad y explican la mejoría clínica. ⁽¹¹⁻¹³⁾

Estos estimulantes pueden favorecer la cicatrización, lo que se emplea para explicar la evolución satisfactoria, si ocurrió una cicatrización controlada sin fibrosis, también, para explicar los casos de evolución fallida, si por factores locales la cicatrización fue exagerada y desfavorable. La asociación de las uveítis recidivantes y de evolución tórpida, con cuadros infecciosos y la exclusión de las autoinmunes y traumáticas, explican la mejoría de estas enfermedades. ^(6,7) En el caso de las uveítis, la mejoría puede asociarse con efectos antiinflamatorios de las inmunoglobulinas, una terapia pasiva para no estimular la inflamación y neutralizar a los microorganismos, las proteínas del complemento y citoquinas proinflamatorias. ⁽⁴⁾

En un estudio realizado en Egipto en 2017 se hace referencia a la importancia del herpes oftálmico, como causa de morbilidad ocular y su prevalencia en pacientes inmunodeficientes. ⁽¹⁴⁾

La enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada es una entidad infrecuente, multisistémica, de etiología desconocida, presuntamente autoinmune, caracterizada por una panuveítis granulomatosa crónica bilateral y difusa, acompañada de participación tegumentaria, neurológica y auditiva. La respuesta autoinmune contra los melanocitos, que se plantea en la enfermedad, envuelve inmunidad innata, humoral y celular (linfocitos T CD4+ y CD8+, así como TH17 y células T reguladoras). La probabilidad de la autoinmunidad hace complejo su manejo con inmunomoduladores. ⁽¹⁵⁾ Se atendió un caso en el periodo que muestra la investigación, se logró la compensación con el uso predominantemente de gammaglobulinas. La regulación que ejercen las gammaglobulinas, a través de la modulación de la red idiotipo-antiidiotipo, explica este resultado.

El Hebertrans o la combinación de gammaglobulina con levamisol, o con el mismo Hebertrans, son los más efectivos, porque estimulan la inmunidad celular de modo directo e indirecto, induciendo proliferación y estimulación de la producción de linfocitos T y estimulando la cooperación celular de los linfocitos T con los B, favoreciendo la producción de anticuerpos, respectivamente. Esto fomenta mecanismos defensivos frente a microorganismos, tanto intracelulares como extracelulares. ^(4,11,13) Las gammaglobulinas estimulan fundamentalmente la

defensa frente a microorganismos extracelulares y el levamisol potencia predominantemente a la inmunidad innata. ^(5,11)

En La Habana, en el 2019, se hizo referencia al uso del Hebertrans en infecciones recurrentes, asma bronquial, inmunodeficiencia celular, herpes zóster, herpes simple, cáncer, neutropenia por citostáticos, dermatitis atópica y queratoconjuntivitis alérgica, resultando que los pacientes con enfermedades oftalmológicas y neutropenia fueron los que mejor evolucionaron. ⁽¹³⁾

En el año 2014, Ariocho Cambas argumentó el uso terapéutico de suero autológico al 50 % para tratar las queratitis bacterianas. Se obtuvieron resultados satisfactorios respecto al tiempo de evolución y de aparición de signos que favorecen la cicatrización corneal, en comparación con tratamientos convencionales. Teniendo en cuenta la presencia en este compuesto de anticuerpos y otros factores inmunoestimulantes, componentes también de las gammaglobulinas usadas en el presente trabajo, se puede resaltar la similitud en los resultados. ⁽²⁾

Las gammaglobulinas combinadas, con Hebertrans o con levamisol, produjeron una respuesta similar a la generada por las gammaglobulinas aisladas. Esto permite racionalizar esquemas, ahorrar recursos y disminuir gastos económicos al paciente, por el costo elevado de los inmunomoduladores y reacciones adversas del levamisol. No se encontraron antecedentes de combinaciones con levamisol. En el caso de las terapias combinadas de anticuerpos y estimulantes celulares específicos, se demostraron buenos resultados, al tratar pacientes de queratitis con un fármaco combinado, que aportaba anticuerpo IgA y un lisado leucocitario similar al Hebertrans. Atribuimos las diferencias a la elevada concentración de IgA en el fármaco empleado en junio del 2014 y a su acción específica mucosal. ⁽¹⁶⁾

El Hebertrans es un extracto dializable de leucocitos inmunes. Estimula la proliferación de los linfocitos T y las células NK. Aumenta la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo por las células NK (asesinas naturales) y aumenta la producción de interferones. Es capaz de llevar el equilibrio de patrones Th1/Th2 hacia Th1. ⁽¹¹⁾ Todos estos efectos aumentan la respuesta antiviral del sistema inmune y justifican su uso en el tratamiento de las queratitis herpéticas y en otras queratitis de origen infeccioso. Sus efectos proinflamatorios importantes justifican que debe evitarse su uso en las queratitis inmunogénicas o en las uveítis, donde no está claramente descartada esta etiología. Debe suspenderse su uso, si se observa cicatrización exagerada o fenómenos granulomatosos. ⁽⁴⁾

De las enfermedades incluidas en la presente investigación, la queratitis fue la única que se estudió por parte de Cruz Barrio y de 19 pacientes que lo recibieron como tratamiento, 17 presentaron evolución satisfactoria, para un 89,47 %. Estos resultados coinciden con los mostrados en el presente estudio. ⁽¹³⁻¹⁷⁾

La bibliografía consultada coincide con los resultados de los medicamentos estimulantes celulares en el caso de las queratitis herpéticas. En el caso de las queratitis por otros virus, como toxoplasma o toxocara, se han demostrado evoluciones desfavorables, como las descritas por Hettinga y Groot-Mijnes en 2015.⁽¹⁸⁾ La explicación se centra en que los pacientes estudiados por ellos se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad, en los que las lesiones cicatrizales en la córnea podrían afectar la evolución. Si bien el efecto positivo, como moduladores, y para eliminar a los agentes infecciosos de los estimulantes celulares está demostrado, pueden estimular cicatrices fibrosas, que, aunque libres de gérmenes, opacarían la transparencia de la córnea.⁽¹⁹⁾

El uso exitoso de las gammaglobulinas en la uveítis se explica no porque esta terapia estimule el sistema inmune, sino porque aporta anticuerpos ya sintetizados, que neutralizan gérmenes que producen uveítis sin aumentar la inflamación.

Oftalmólogos cubanos plantean, que se puede sospechar la etiología viral de las uveítis ante episodios atípicos o que respondan poco al tratamiento esteroideo. Así se lograría tratarla precoz y adecuadamente, para conseguir la remisión del cuadro y disminuir las recidivas y mejorar el pronóstico visual del paciente.^(6,7) La investigación que hoy se muestra, toma estos argumentos para complementar la explicación de sus resultados. Los casos de uveítis, incluidos en el estudio que se presenta, cursaron con pobre respuesta al tratamiento convencional (esteroides) y mejoraron con las terapias de anticuerpos, sugiriendo etiología infecciosa, que a futuro debe ser verificada por estudios microbiológicos.

La exclusión de queratitis traumáticas, autoinmunes o alérgicas y el buen resultado en las de origen no

herpético, sugiere que puede tratarse de queratitis bacterianas, que son mejor neutralizadas por la rama humoral del sistema inmune, que se refuerza desde el exterior al administrar gammaglobulina.^(20,21)

Un estudio realizado en el 2014, demostró beneficios con el uso de un preparado con gammaglobulinas humanas IgG e IgA. Se reportaron resultados positivos con respecto a enfermedades oftalmológicas en general,⁽²²⁾ con los cuales se coincide. Sin embargo, cuando realizaron el análisis detallado por enfermedades separadas, sus resultados fueron ligeramente mejores en las queratitis que en la uveítis, aspecto este en el que discrepan los resultados de la presente investigación. En el estudio realizado en Arabia Saudita las queratitis incluidas fueron de origen bacteriano. En la investigación actual solo se precisa que las queratitis no fueron las herpéticas, pero pueden estar incluidas las de otros orígenes virales o parasitarios, que no responderían de igual modo al uso de anticuerpos que en las bacterias.⁽²²⁾

A manera de conclusiones, las enfermedades oftalmológicas tratadas en inmoalergia en orden de frecuencia fueron: queratitis herpética, otras queratitis, uveítis anteriores, uveítis posteriores y enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. El uso de Hebertrans, gammaglobulina sola o sus combinaciones es efectivo en el tratamiento de enfermedades oftalmológicas. El inmunomodulador más empleado en enfermedades oftalmológicas fue el Hebertrans y el más efectivo fue la gammaglobulina combinada o no, con levamisol o Hebertrans. Su uso sin combinar suma a su favor las ventajas económicas y de disponibilidad. Las uveítis fueron las enfermedades oftalmológicas en las que se logró mayor impacto con la administración con gammaglobulina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Azher TN, Yin X, Tajfirouz D, Huang AJW, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. *Cli. Ophthalmol.* [revista en internet]. 2017 [citado 15 de febrero de 2021]; 11(25). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.2147%2FOPHTH.S80475>.
2. Ariocho Cambas AA, Parapar Tena SI, González Ramos O, Guerra Almaguer M, de Prada Sánchez C, Lora Domínguez K. Suero autólogo al 50 % en las queratitis bacterianas. *Rev Cubana Oftalmol* [revista en internet]. 2014 [citado 15 de febrero de 2021]; 27(1): 70-78. Disponible en: <http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/166>.
3. Rivero Reyes RL, Caro Machado Vicente R, Martínez Rotella AD, Pauste Ruíz H, Rodríguez Domínguez L. Igegam: Efecto en el tratamiento de la uveítis anterior aguda. *Rev. Cubana Farm.* [revista en internet]. 1998 [citado 18 de febrero 2021]; 32(3): 179-187. Disponible en: <http://interfazbusqueda.sld.cu/resource/es/cumed-17771>.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular* 9na ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
5. Owen Judith A, Punt J, Stranford Sharon A. Kuby. *Inmunología*. 8va edición. New York: W.H Fredman and Company; 2019.
6. Miqueli Rodríguez M, López Hernández SM, Ambou Frutos II. La uveítis y el glaucoma, un reto para el oftalmólogo. *Rev. Cubana Oftalmol.* [revista en internet]. 2018 [citado 18 de febrero 2021]; 31(3): 1-9. Disponible en: <http://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/600>.

7. Rosenbaum J. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc [revista en internet]. 2018 [citado 18 de febrero 2021]; 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
8. Castillo Pérez A C, Martínez Noriega JL, Benítez Merino M del C, López Hernández S, Casas Arias X, Mejía Cruz N. Afectación ocular en la enfermedad injerto contra huésped. Rev. Cubana Oftalmol. [revista en internet] 2020; [citado 15 de febrero de 2021]; 33(1). Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/834>.
9. Mokey Castellanos MO, Álvarez Rivero MB. Queratoplastia penetrante con y sin terapia antiviral en la queratopatía herpética. Rev. Cubana Oftalmol. [revista en internet]. 2020, Mar [citado 18 de febrero 2021]; 33(1). Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/837>.
10. García Milián AJ, Santos Muñoz L, Ciria Martín A. Inmunología y consumo de medicamentos: reacciones adversas de baja frecuencia tipo B. Rev. Medica Electronica [revista en internet]. 2018 [citado 14 de junio 2021]; 40(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2052>.
11. María C, Ibis D, editors. Formulario Nacional de Medicamentos [en línea]. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2018 [citado 26 de abril 2021]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/hospmiguelenriquez/files/2018/01/Formulario-nacional-de-medicamentos.pdf>.
12. Salas Riczer A. Inmunomoduladores: usos clínicos y perfil farmacodinámico de los inmunoestimulantes biológicos. Rev Fac Cien Med. [revista en internet]. 2001 [citado 18 de febrero 2021]; 26(2-3): 4-11. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/922.
13. Cruz Barrios MA, Furones Mourelle JA. Beneficio-riesgo del uso de factor de transferencia (Hebertrans®) en la práctica médica habitual. Horiz. sanitario [revista en internet]. 2019, Ago [citado 18 de febrero 2021]; 18(2): 235-242. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7021228>.
14. Pérez Parra Z, Arpasi NL, Padilla CM, Castillo A, Guerra M. Comportamiento Clínicoepidemiológico de los pacientes con diagnóstico de úlcera grave de la córnea. Rev. Cubana Oftalmol. [revista en internet]. 2016 [citado 19 de febrero 2021]; 29(2): 260-270. Disponible en: <http://revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/446>.
15. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, Mackensen F. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina* [revista en internet]. 2015 [citado 19 de febrero 2021]; 35(4): 809-819. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000361>.
16. Badawi AE, Moemen D, El-tantawy NL. Epidemiological, clinical and laboratory findings of infectious keratitis at Mansoura Ophthalmic Center, Egypt. Int. J. Ophthalmol. [revista en internet]. 2017 [citado 19 de febrero 2021]; 10(1): 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.01.10>.
17. Pabón Páramo CA, Noboa Jiménez AM, Orias Durán JM. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Rev. Méd. Sinerg. [revista en internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2021]; 5(1): e338. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.338>.
18. Hettinga YM, de Groot-Mijnes JD, Rothova A, de Boer JH. Infectious involvement in a tertiary center pediatric uveitis cohort. Br. J. Ophthalmol. [revista en internet]. 2015 [citado 19 de febrero de 2021]; 99(1): 103-107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305367>.
19. Abdulaal M, Antonios R, Barikian A, Jaroudi M, Hamam RN. Etiology and clinical features of ocular inflammatory diseases in a tertiary center in Lebanon. Ocul. Immunol. Inflamm. [revista en internet]. 2015, Agos [citado 19 de febrero de 2021]; 23(4): 271-277. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.902077>.
20. Barrios Duarte MC, Nardi Becker G, Gubert Muller G, Tuon FF. Infectious keratitis in southern Brazil: a comparison culture negative and culture positive patients. Rev. Bras. Oftalmol. [revista en internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2021]; 79(1): 46-52. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1092661?src=similardocs>.
21. Moshirfar M. A review of corneal endotheliitis and endotheliopathy: differential diagnosis, evaluation and treatment. Ophthalmol Ther [revista en internet]. 2019 [citado 19 de febrero de 2021]; 8(2): 195-213. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40123019-0169-7>.
22. Al Dhahri H, Al Rubaie K, Hemachandran S, et al. Patterns of uveitis in a university-based tertiary referral center in Riyadh, Saudi Arabia. Ocul. Immunol. Inflamm. [revista en internet]. 2015 [citado 19 de febrero de 2021]; 23(4): 311-319. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.939197>.



Contribución de los autores

Bárbara de la Caridad Addine-Ramírez |  <https://orcid.org/0000-0002-4203-8387>. Participó en: conceptualización e ideas; curación de datos; supervisión; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

Reynel Marrón-González |  <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; análisis formal; redacción, revisión y edición.

Lidia Cecilia Pérez-Acevedo |  <https://orcid.org/0000-0002-5640-5758>. Participó en: metodología; investigación; curación de datos; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

Maricarmen González-Costa |  <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>. Participó en: curación de datos; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.

Marbelis García-Fernández |  <https://orcid.org/0000-0002-8801-6335>. Participó en: curación de datos; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.