

Uso de tacrolimus tópico al 0,03% como agente inmunomodulador en queratoplastia de alto riesgo

María Andrea Estévez Flórez, Fernando Yaacov Peña, Fernando Augusto Godin Estrada

Servicio de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: 3 de octubre de 2025.

Aprobado: 12 de noviembre de 2025.

Autor corresponsal

Dra. María Andrea Estévez Flórez
Servicio de Oftalmología, Facultad de Medicina,
Universidad El Bosque
Bogotá, Colombia
3168299272
mestevezf@unbosque.edu.co

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)
2025; 18(4): e443-e451.

<https://doi.org/10.70313/2718.7446.v18.n4.465>

Financiación

Este estudio fue financiado con recursos propios de los investigadores.

Resumen

Objetivo: Evaluar los resultados clínicos del uso de tacrolimus tópico al 0,03% como agente inmunomodulador en pacientes intervenidos para queratoplastia de alto riesgo.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos, entre mayo y diciembre de 2024 en la Clínica Oftalmológica Colsubsidio (Bogotá, Colombia). El tacrolimus al 0,03% utilizado es una preparación magistral (Laboratorio ILAB). Se incluyeron pacientes con trasplante de córnea de alto riesgo tratados con tacrolimus tópico concomitante con acetato de prednisolona al 1%. Se analizó, la tasa de rechazo inmunológico, la agudeza visual mejor corregida (AVMC), los efectos adversos y la adhesión terapéutica. Se utilizaron análisis bivariados para explorar asociaciones entre variables clínicas y desenlaces.

Resultados: Se incluyeron 15 casos. La AVMC media tuvo mejoría de forma clínicamente significativa de $1,98 \pm 0,32$ logMAR preoperatorio a $0,57 \pm 0,20$ logMAR postoperatorio. La adhesión adecuada al tratamiento fue del 80,0%. La sobrevida de los injertos corneales fue del 66,7%. Se determinó que el 60,0% del total de episodios de rechazo estuvieron directamente asociados con la falta de adhesión. Los efectos adversos como ardor y sensación de cuerpo extraño fueron leves y transitorios presentándose en el 40,0% de los casos, sin documentar eventos severos.

Conclusiones: El tacrolimus tópico al 0,03% se asoció con una recuperación visual en trasplantes de córnea de alto riesgo. La sobrevida del 66,7%

del injerto y su perfil de seguridad refuerzan su opción terapéutica. Se considera indispensable que los protocolos de manejo pongan énfasis en la adhesión terapéutica.

Palabras clave: tacrolimus, queratoplastia penetrante, rechazo de injerto, córnea, inmunosupresión.

The role of 0.03% topical tacrolimus as an immunomodulatory agent in high-risk keratoplasty

Abstract

Objective: To evaluate the clinical outcomes of using 0.03% topical tacrolimus as an immunomodulatory agent in patients undergoing high-risk keratoplasty.

Methods: A descriptive, retrospective observational case series study was conducted between May and December 2024 at the Clínica Oftalmológica Colsubsidio (Bogotá, Colombia). The tacrolimus used was a compounding preparation (ILAB Laboratory). Patients with high-risk corneal transplants were included, treated with topical tacrolimus concomitant with 1% prednisolone acetate. Immunological rejection rate, best corrected visual acuity (BCVA), adverse effects, and therapeutic adherence were analyzed. Descriptive bivariate analyses was used to explore associations between clinical variables and outcomes.

Results: Fifteen cases were included. The mean BCVA showed a clinically significant improvement, from 1.98 ± 0.32 logMAR preoperatively to 0.57 ± 0.20 logMAR postoperatively. Adequate adherence to the treatment was 80.0%. The survival of the corneal grafts was 66.7%. It was determined that 60.0% of the total rejection episodes were directly associated with a lack of adherence. Adverse effects such as burning and foreign body sensation were mild and transient, presenting in 40.0% of the cases, with no severe events documented.

Conclusions: 0.03% topical tacrolimus was associated with significant visual recovery in patients with high-risk corneal transplants. The 66.7% graft survival in this very high-risk cohort and the excellent safety profile reinforce its value as an immunosuppressive strategy that mitigates the risk of graft failure. Prospective controlled studies with a

larger sample size are required to robustly confirm these findings at a regional level.

Keywords: tacrolimus, keratoplasty, graft rejection,; cornea; immunosuppression.

Uso de tacrolimus tópico a 0,03% como agente imunomodulador em ceratoplastia de alto risco

Resumo

Objetivo: Avaliar os resultados clínicos da utilização de tacrolimus tópico a 0,03% como agente imunomodulador em pacientes submetidos a ceratoplastia de alto risco.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo e observacional de série de casos entre maio e dezembro de 2024 na Clínica de Oftalmologia Colsubsidio (Bogotá, Colômbia). O tacrolimus a 0,03% utilizado foi uma preparação manipulada (Laboratório ILAB). Foram incluídos pacientes submetidos a transplante de córnea de alto risco e tratados com tacrolimus tópico concomitantemente com acetato de prednisolona a 1%. Foram analisadas a taxa de rejeição imunológica, a melhor acuidade visual corrigida (AVMC), os efeitos adversos e a adesão terapêutica. Análises bivariadas foram utilizadas para explorar associações entre variáveis clínicas e desfechos.

Resultados: 15 casos foram incluídos. A AVMC média apresentou melhora clinicamente significativa, passando de $1,98 \pm 0,32$ logMAR no pré-operatório para $0,57 \pm 0,20$ logMAR no pós-operatório. A adesão adequada ao tratamento foi de 80,0%. A sobrevida do enxerto corneano foi de 66,7%. Constatou-se que 60,0% dos episódios de rejeição estavam diretamente associados à baixa adesão. Os efeitos adversos, como queimação e sensação de corpo estranho, foram leves e transitórios, ocorrendo em 40,0% dos casos, sem que eventos graves fossem documentados.

Conclusões: O tacrolimus tópico a 0,03% associou-se à recuperação visual em transplantes de córnea de alto risco. A taxa de sobrevida do enxerto de 66,7% e o seu perfil de segurança corroboram a sua utilização como opção terapêutica. Considera-se essencial que os protocolos de manejo enfatizem a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: tacrolimus, ceratoplastia penetrante, rejeição do enxerto, córnea, imunossupressão.

Introducción

La queratoplastia es el procedimiento de trasplante de tejido más común realizado a nivel mundial¹. En condiciones inmunológicas favorables su tasa de éxito es alta; sin embargo, en córneas de alto riesgo el pronóstico puede verse afectado. Este riesgo puede caracterizarse por neovascularización corneal, inflamación crónica o antecedentes de rechazo previo, los que comprometen el privilegio inmunológico del ojo²⁻⁴. Estos factores pueden elevar la tasa de fracaso del injerto a niveles comparables con los de trasplantes de órganos sólidos⁵. El rechazo inmunológico, por tanto, representa el principal desafío clínico en este grupo de pacientes⁶.

La terapia estándar para prevenir y tratar el rechazo corneal se ha basado en el uso de corticosteroides tópicos. A pesar de su eficacia, la administración crónica conlleva un riesgo considerable de efectos adversos, como hipertensión ocular, catarata o sobreinfecciones, lo que limita su manejo a largo plazo⁷⁻⁹. Esta situación ha motivado la búsqueda de alternativas inmunomoduladoras. El tacrolimus tópico —un inhibidor de la calcineurina con una potencia hasta cien veces superior a la de la ciclosporina A— ha demostrado ser una opción prometedora para la profilaxis del rechazo en injertos de alto riesgo y otras enfermedades inflamatorias de la superficie ocular^{2, 6, 10-11}.

Aunque la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico ha crecido, la mayoría de los estudios provienen de cohortes en Europa, Asia y Norteamérica¹²⁻²⁹. En Latinoamérica, y específicamente en Colombia, existe una notable escasez de datos clínicos que respalden su utilización y describan resultados en la población local. Esta falta de evidencia regional representa una barrera para la adopción de protocolos terapéuticos en esta población. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir los resultados clínicos del uso de tacrolimus 0,03% tópico en pacientes intervenidos para trasplante de córnea de alto riesgo en un centro de referencia colombiano.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de tipo serie de casos en la Clínica Oftalmológica Colsubsidio (Bogotá, Colombia) donde se analizaron datos de pacientes intervenidos entre abril y agosto de 2024, con un seguimiento a doce meses. La población a incluir consistió en pacientes llevados a trasplante de córnea de alto riesgo, tratados con tacrolimus al 0,03%, utilizado en una preparación magistral (Laboratorio ILAB) con ácido hialurónico, en concomitancia con acetato de prednisolona al 1%.

Se definió como alto riesgo la presencia de antecedente de rechazo previo más al menos uno de los siguientes factores: queratitis infecciosa, neovascularización en más de dos cuadrantes, recubrimiento conjuntival previo, trauma ocular o procesos inflamatorios asociados.

Para el análisis de los datos, se recolectó la información de las historias clínicas electrónicas, registrando variables sociodemográficas, clínicas y de desenlace, incluyendo la tasa de rechazo del injerto, la agudeza visual mejor corregida en logMAR, los efectos adversos y la adhesión al tratamiento. El análisis estadístico fue de naturaleza descriptiva utilizando frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central para resumir los hallazgos con el software IBM-SPSS versión 29. No se aplicaron pruebas de inferencia estadística debido al tamaño reducido de la muestra.

En cuanto a las consideraciones éticas, la investigación se adhirió a los principios de la declaración de Helsinki. El protocolo fue clasificado como “investigación sin riesgo” según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y recibió la respuesta de aprobación del comité de ética institucional, garantizando en todo momento la confidencialidad de los datos del paciente.

Resultados

Tras revisar las historias clínicas, finalmente el estudio incluyó a 15 pacientes intervenidos

Tabla 1. Características sociodemográficas y de comorbilidad

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Edad		
Mediana	35 años	
Rango	15-61 años	
Sexo		
Femenino	9	60,0%
Masculino	6	40,0%
Diagnóstico oftalmológico		
Úlcera corneal infecciosa	7	46,7%
Queratitis herpética	3	20,0%
Queratocono	2	13,3%
Trauma ocular	2	13,3%
Síndrome de ojo seco	1	6,7%
Comorbilidad sistémica		
No comorbilidades sistémicas	7	46,7%
Enfermedad reumatológica	3	20,0%
Hipertensión	2	13,3%
Diabetes mellitus	1	6,7%
Enfermedades dermatológicas	1	6,7%
Herpes zoster	1	6,7%

para trasplante de córnea de alto riesgo con una mediana de edad de 35 (rango 15-61) años y predominancia del sexo femenino con el 60% (n=9). El diagnóstico oftalmológico más común que llevó al rechazo de injerto fue úlcera corneal infecciosa en un 46,7% (n=7) de los casos, seguido por queratitis herpética en un 20% (n=3). Por otro lado, las comorbilidades sistémicas más frecuentes fueron las enfermedades reumatológicas 20% (n=3) y la hipertensión arterial 13,3% (n=2) (tabla 1).

Desde el punto de vista quirúrgico, un factor de riesgo relevante fue que el 53,3% (n=8) de los pacientes tenía antecedentes de al menos un trasplante corneal previo fallido, de estos el diagnóstico primario que llevó al primer trasplante fue úlcera

corneal infecciosa en un 75% (n=6). Del total de los 15 pacientes llevados a trasplante de córnea, la queratoplastia penetrante fue el procedimiento más realizado en un 53,3% (n=8). Dentro de las complicaciones posquirúrgicas más observadas fueron el defecto epitelial y la presión intraocular elevada, ambas presentes en el 40% de los casos (n=6) (tabla 2).

En cuanto a los desenlaces clínicos, se documentó una ganancia funcional visual, mediante la agudeza visual media la cual mejoró de 1,98 (DE $\pm 0,32$) logMAR en el preoperatorio a 0,57 (DE $\pm 0,20$) logMAR en el postoperatorio. Durante el seguimiento, el 33,3% (n=5) de los pacientes presentó signos clínicos de rechazo del injerto. Los

Tabla 2. Características del procedimiento quirúrgico.

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tipo de queratoplastia		
Penetrante	8	53,3%
Lamelar	7	46,7%
Antecedente de trasplante corneal previo		
Sí	8	53,3%
No	7	46,7%
Diagnóstico del primer trasplante (antecedente de trasplante previo)		
Úlcera corneal infecciosa	6	75,0%
Queratocono	2	25,0%
Complicaciones posquirúrgicas		
Defecto epitelial	6	40,0%
Presión intraocular elevada	6	40,0%
Hemorragia subconjuntival	1	6,7%
Queratitis infecciosa	1	6,7%
Sin complicaciones	1	6,7%
Manejo terapéutico pos-QX		
Quinolonas y tacrolimus	13	86,7%
Quinolonas y fortificado	2	13,3%

signos más frecuentes fueron el edema microquístico (26,7%) y la neovascularización (13,3%) (tabla 3).

El análisis bivariado de los desenlaces demostró que la adhesión terapéutica fue el factor individual más crítico asociado al fracaso del injerto (tabla 3). La adhesión adecuada se observó en el 80% de los casos, mientras que la adhesión deficiente se presentó en el 20% de los pacientes. Resultó un hallazgo de particular importancia clínica que el 100% de los pacientes con adhesión deficiente desarrolló signos clínicos de rechazo del injerto. Este hecho subraya que la falta de adhesión contribuyó directamente al 60% de todos los episodios de rechazo documentados en la cohorte (tabla 4).

Al analizar los desenlaces según el tipo de procedimiento, se observó que la tasa de rechazo fue del 13,3% (n=2) en el grupo de queratoplastia lamelar y del 20% (n=3) en el grupo de queratoplastia penetrante (tabla 5). Finalmente, el tratamiento con tacrolimus tópico demostró un perfil de seguridad favorable con reacciones adversas leves y transitorias como ardor ocular y sensación de cuerpo extraño 40% cada una.

Discusión

El presente estudio evaluó los resultados del uso de tacrolimus tópico al 0,03% en una cohorte

Tabla 3. Desenlaces clínicos y de seguridad.

Variable	Estadísticos descriptivos
Agudeza visual pre-QX (logMAR)	
Media	1,7
Desviación estándar	0,3
Agudeza visual pos-QX (logMAR)	
Media	0,5
Desviación estándar	0,1
Rechazo del injerto	
No signos de rechazo	10 (66,7%)
Sí (rechazo)	5 (33,3%)
Reacciones adversas	
Ardor ocular	6 (40,0%)
Sensación de cuerpo extraño	6 (40,0%)
Lagrimo	2 (13,3%)
Ojo rojo	1 (6,7%)
Adhesión al tratamiento	
Adecuada	12 (80,0%)
Deficiente	3 (20,0%)

Tabla 4. Nivel de adhesión terapéutica y rechazo del injerto.

Nivel de adhesión	Rechazo del injerto (Sí)	Rechazo del injerto (No)	Total (n)
Adecuada	2 (16,7%)	10 (66,7%)	12
Deficiente	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3
Total	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15

Tabla 5. Tipo de queratoplastia y rechazo del injerto.

Rechazo del injerto	Lamelar n (%)	Penetrante n (%)	Total n (%)
Sí	2 (13,3%)	3 (20%)	5 (33,3%)
No	5 (33,3%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)
Total	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15 (100%)
Valor p (prueba exacta de Fisher)	0,6335		

de pacientes intervenidos a trasplante de córnea de alto riesgo. Los hallazgos centrales revelan un panorama clínico complejo: la sobrevida del injerto del 66,7% coexistió con una ganancia funcional visual de 1,98 a 0,57 logMAR y un perfil de seguridad favorable, caracterizado por efectos adversos locales, leves y transitorios que no llevaron a la suspensión del tratamiento.

La respuesta inmunológica observada debe ser interpretada a la luz de la severidad de la serie de casos estudiados. El 53,3% presentaba el antecedente de al menos un trasplante de córnea previo fallido, lo que los sitúa en el extremo desafiante del espectro inmunológico de la queratoplastia. El hallazgo de una tasa de rechazo clínico del 33,3% demuestra un resultado de sobrevida del injerto clínicamente significativo. Este dato preliminar sugiere, según nuestra observación, la utilidad del tacrolimus tópico como una estrategia de inmunomodulación eficaz en el contexto latinoamericano.

Dentro de este contexto de riesgo extremo, el análisis del grado de adhesión terapéutica resultó ser el factor individual más crítico. De los 15 pacientes incluidos en la serie, 12 (80%) mostraron una adhesión adecuada, entendida como el cumplimiento del esquema de aplicación prescrito en la historia clínica y la asistencia a los controles programados sin interrupciones no justificadas. En contraste, tres pacientes (20%) presentaron una adhesión deficiente, caracterizada por omisión de dosis, inconstancia en la aplicación o suspensión temporal del tratamiento sin indicación médica. En ambos casos se documentaron signos clínicos de rechazo del injerto durante el seguimiento.

Este hallazgo es de suma importancia, ya que implica que el 100% de los pacientes con adhesión deficiente sufrieron rechazo. El significado clínico es que la adhesión es el factor determinante modificable más crucial del éxito en la queratoplastia de alto riesgo y demuestra que la interrupción del tratamiento, incluso por un corto período, es suficiente para desencadenar una cascada de rechazo en un paciente altamente sensibilizado¹³⁻¹⁴.

Al comparar nuestros hallazgos con la literatura, los resultados clínicos se encuentran den-

tro del rango reportado para poblaciones de alto riesgo tratadas con terapias convencionales¹². Aunque existe variación en las tasas de eventos inmunológicos en comparación con otros estudios sobre tacrolimus¹⁵⁻¹⁶, tal discrepancia se atribuye a diferencias metodológicas y poblacionales. Es fundamental distinguir entre un episodio de rechazo —que puede ser reversible y fue lo que se cuantificó en este trabajo— y el fracaso irreversible del injerto¹⁵.

A pesar de los desafíos inmunológicos, uno de los hallazgos clínicamente relevantes es la mejora en la función visual. La agudeza visual media mejoró desde un nivel equivalente a cuenta dedos (1,98 logMAR) a una visión funcional de aproximadamente 20/70 en la escala de Snellen (0,57 logMAR).

El perfil de seguridad del tacrolimus tópico al 0,03% fue aceptable y consistente con la literatura¹⁷⁻¹⁸. La ventaja clínica más destacada reside en la ausencia de complicaciones severas asociadas al uso crónico de corticosteroides^{17, 19-20}. Esto posiciona al tacrolimus como un potente agente ahorrador de esteroides cuyo perfil de seguridad facilita un tratamiento sostenido y consistente, un requisito fundamental para mantener la viabilidad del injerto a largo plazo en esta población²¹⁻²².

Es imperativo reconocer las limitaciones metodológicas de este estudio. El tamaño muestral reducido, la ausencia de un grupo control concurrente y su diseño retrospectivo y de centro único limitan la generalización de los resultados e impiden establecer relaciones causales robustas. No obstante, esta investigación contribuye con datos cruciales en el contexto latinoamericano, donde la evidencia es escasa. Asimismo, se logra aportar evidencia valiosa del mundo real que genera evidencia básica para justificar el uso del tacrolimus tópico como una opción terapéutica potente y segura en el complejo manejo de la queratoplastia de alto riesgo.

Conclusión

El tacrolimus tópico al 0,03% demostró ser una estrategia segura y eficaz en el manejo de queratoplastias de alto riesgo con una sobrevida

del injerto del 53,3% y una mejora visual clínicamente significativa, sin complicaciones graves asociadas al uso prolongado de corticosteroides, en la presente serie de casos. La adhesión terapéutica emergió como el principal determinante del éxito, dado que el rechazo ocurrió en el 100% de los pacientes con cumplimiento deficiente, lo que resalta la necesidad de fortalecer la educación y el seguimiento del paciente. Estos resultados aportan evidencia relevante en el contexto latinoamericano y respaldan la realización de estudios multicéntricos que consoliden el rol del tacrolimus en protocolos de queratoplastia de alto riesgo.

Referencias

1. Gain P, Jullienne R, He Z *et al.* Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134(2): 167-173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.
2. Abud TB, Di Zazzo A, Kheirikhah A, Dana R. Systemic immunomodulatory strategies in high-risk corneal transplantation. *J Ophthalmic Vis Res* 2017; 12(1): 81-92. doi:10.4103/2008-322X.200156.
3. Hashemian MN, Latifi G, Ghaffari R *et al.* topical tacrolimus as adjuvant therapy to corticosteroids in acute endothelial graft rejection after penetrating keratoplasty: a randomized controlled trial. *Cornea* 2018; 37(3): 307-312. doi:10.1097/ICO.0000000000001408.
4. Amouzegar A, Chauhan SK. Effector and regulatory T cell trafficking in corneal allograft rejection. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 8670280. doi:10.1155/2017/8670280.
5. Di Zazzo A, Kheirikhah A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(6): 816-827. doi:10.1016/j.survophthal.2016.12.010.
6. Sakowska J, Glasner P, Zieliński M, Trzonkowski P, Glasner L. Corneal allografts: factors for and against acceptance. *J Immunol Res* 2021; 2021:5372090. doi:10.1155/2021/5372090.
7. Jabbehdari S, Rafii AB, Yazdanpanah G, Hamrah P, Holland EJ, Djalilian AR. Update on the management of high-risk penetrating keratoplasty. *Curr Ophthalmol Rep* 2017; 5(1): 38-48. doi:10.1007/s40135-017-0119-2.
8. Asma MA, Reinisch CB, Holland EJ, Cheung AY. (2022). Immunosuppressive therapy for high-risk corneal transplant. *Curr Ophthalmol Rep* 2022; 10: 114-129. doi:10.1007/s40135-022-00298-0.
9. Zhai LY, Zhang XR, Liu H, Ma Y, Xu HC. Observation of topical tacrolimus on high-risk penetrating keratoplasty patients: a randomized clinical trial study. *Eye (Lond)* 2020; 34(9): 1600-1607. doi:10.1038/s41433-019-0717-3.
10. Tamura K, Fujimura T, Iwasaki K *et al.* Interaction of tacrolimus (FK506) and its metabolites with FKBP and calcineurin. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202(1): 437-443. doi:10.1006/bbrc.1994.1947.
11. Geba GP, Ptak W, Askenase PW. Topical tacrolimus and cyclosporin A differentially inhibit early and late effector phases of cutaneous delayed-type and immunoglobulin E hypersensitivity. *Immunology* 2001; 104(2): 235-242. doi:10.1046/j.1365-2567.2001.01288.x.
12. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(4): 375-396. doi:10.1016/j.survophthal.2007.04.008.
13. Shaw KT, Ho AM, Raghavan A *et al.* Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(24): 11205-11209. doi:10.1073/pnas.92.24.11205.
14. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *J Immunol* 1987; 139(6): 1797-1803.
15. Bernardes L, Gil J, Costa E *et al.* Topical tacrolimus in high-risk corneal transplants. *Eur J Ophthalmol* 2024; 34(1): 140-145. doi:10.1177/11206721231172236.
16. Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L *et al.* Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(3): 322-326. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307666.

17. Joseph MA, Kaufman HE, Insler M. Topical tacrolimus ointment for treatment of refractory anterior segment inflammatory disorders. *Cornea* 2005; 24(4): 417-420. doi:10.1097/01.ico.0000151507.49565.6e.
18. Bohm K, Djalilian AR. Topical tacrolimus use in inflammatory ocular surface diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(9): 252.
19. Irfan S, Ahmed A, Rasheed F. To assess the efficacy and safety of tacrolimus skin cream, 0.03% in moderate to severe vernal keratoconjunctivitis. *Pakistan J Ophthalmol* 2015; 31(1): 15-21.
20. Birnbaum F, Reis A, Reinhard T. Long term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea* 2009; 28(6): 715-716. doi:10.1097/ico.0b013e318199fa8c.
21. Magalhaes OA, Marinho DR, Kwitko S. Topical 0.03% tacrolimus preventing rejection in high-risk corneal transplantation: a cohort study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(11): 1395-1398. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303639.
22. Faramarzi A, Abbasi H, Feizi S *et al.* Topical 0.03% tacrolimus versus systemic mycophenolate mofetil as adjuncts to systemic corticosteroids for preventing graft rejection after repeat keratoplasty: one-year results of a randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2021; 35(10): 2879-2888. doi:10.1038/s41433-020-01375-z.