

Tacrolimus en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal refractaria moderada-grave

Raúl Olmedo Martín, Miguel Jiménez Pérez, David Marín García, Víctor Amo Trillo, Juan Pérez-Olivares Jaén y Bartolomé Romero Blasco

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El objetivo principal de este estudio ha sido evaluar la eficacia de tacrolimus oral en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) moderada-grave luminal, principalmente corticorretractaria. Los objetivos secundarios fueron evaluar los requerimientos de cirugía en el período de seguimiento, el porcentaje de pacientes en que se consiguió la suspensión de la terapia corticoidea y analizar la seguridad del tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyó a 19 pacientes. La indicación mayoritaria fue la corticorretractariedad. La duración media del tratamiento con tacrolimus fue de 11 meses (rango, 3-13) y 15 meses (rango, 4-44) en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, respectivamente. Para evaluar los resultados se consideró el porcentaje de pacientes que se encontraban en remisión a las 4, 8 y 24 semanas desde el inicio del tratamiento, utilizando para ello índices de actividad clínicos (Truelove modificado y Harvey-Bradshaw) apoyados por reactantes de fase aguda (PCR Y VSG). También se analizó la posibilidad de suspensión de corticoides y la necesidad de cirugía. A su vez, se consideraron las medicaciones previas y concomitantes que habían sido utilizadas.

RESULTADOS: De forma global, un 47, un 66 y un 41% de los pacientes presentan remisión a las semanas 4, 8 y 24, respectivamente. Se consiguió retirar los esteroides en un 50% de los pacientes. Entre los pacientes a los que no se pudo retirar por completo el tratamiento esteroideo, se pudo reducir la dosificación con una media de 12,5 mg de prednisona/día (rango, 10-15). Preciso cirugía el 16% de los pacientes en un seguimiento medio de 38 meses. Presentó efectos adversos el 63% de los pacientes, que no obligaron a la suspensión del tratamiento en ningún caso, y mejoraron con la reducción de la dosis.

CONCLUSIONES: Tacrolimus oral puede ser una opción útil, de fácil manejo, efectiva y segura en los pacientes con EII refractaria.

TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY MODERATE-TO-SEVERE INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

INTRODUCTION: The primary endpoint of this study was to evaluate the efficacy of oral tacrolimus in patients with active moderate-to-severe luminal IBD, mainly those refractory to steroids. Secondary endpoints were surgery requirements during follow-up, the percentage of patients achieving steroid withdrawal, and treatment safety.

PATIENTS AND METHOD: Nineteen patients were included. The main indication for tacrolimus therapy was steroid resistance. The mean duration of treatment was 11 (range 3-13) and 15 (range 4-44) months in patients with UC and CD, respectively. Remission was evaluated at weeks 4, 8 and 24 from the start of treatment, using the Harvey-Bradshaw index and the Truelove-Witts criteria for CD and UC patients, respectively, and acute-phase reactants (Serum erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein). Steroid withdrawal, need for surgery, and previous and concomitant medication were also evaluated.

RESULTS: Overall, 47%, 66% and 41% of the patients were in complete remission at weeks 4, 8 and 24, respectively. Steroid withdrawal was achieved in 50% of the patients. Among patients who could not undergo complete steroid withdrawal, steroid therapy was reduced to a mean prednisone dose of 12.5 mg/day (range 10-15 mg). Surgery was required in 16% (mean follow-up of 38 months). Adverse effects occurred in 63% patients, who improved with dose reduction; none of the patients required tacrolimus withdrawal.

CONCLUSIONS: Oral tacrolimus could be a safe, effective and useful option in patients with refractory IBD.

INTRODUCCIÓN

Tacrolimus (FK-506) es un antibiótico macrólido de gran acción inmunosupresora^{1,2}. A pesar de sus diferencias estructurales con ciclosporina³, presenta un mecanismo de acción idéntico, actuando mediante la inhibición de la calcineurina y, por tanto, dando lugar a un bloqueo de la transcripción del gen de la IL-2, necesaria para la activa-

Correspondencia: Dr. R.V. Olmedo Martín.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n. Málaga. España.
Correo electrónico: raulolmedo1@wanadoo.es

Recibido el 16-7-2005; aceptado para su publicación el 12-12-2005.

ción y la proliferación de linfocitos T⁴. Cuando se compara con ciclosporina, se observa que tacrolimus presenta una mejor absorción intestinal (independiente de la presencia de inflamación de la mucosa intestinal y de la existencia de flujo biliar), una potencia inmunosupresora 100 veces mayor y un menor número de efectos secundarios. Todo ello se une a la posibilidad de su administración inicial por vía oral⁵.

No obstante, la única indicación actualmente aprobada para su utilización consiste en la profilaxis y el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos sólidos⁶. Sin embargo, en la literatura médica hay varias publicaciones que evalúan su utilización en otras enfermedades, principalmente con un sustrato autoinmune⁷, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁸.

Nuestro objetivo primario ha sido evaluar la eficacia de tacrolimus en la EII luminal (tanto colitis ulcerosa [CU] como enfermedad de Crohn [EC]) principalmente corticorretractaria, y en la gran mayoría de pacientes como puente a inmunosupresores de acción más lenta, como azatioprina y metotrexato. También, como objetivos secundarios hemos pretendido evaluar los requerimientos de cirugía en el período de seguimiento, la seguridad del tratamiento y el porcentaje de pacientes en que se consiguió la suspensión de corticoides. En los pacientes en que no se produjo la suspensión de corticoides, se analizó la reducción de éstos y la dosis media empleada en el seguimiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Desde febrero de 2001, momento en que iniciamos en nuestro centro el empleo de tacrolimus en casos de EII refractaria, se ha empleado este fármaco en 19 pacientes.

De ellos, 13 presentan una CU frente a 6 con EC. El diagnóstico fue establecido por los criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos estandarizados.

Todos los pacientes habían dado su consentimiento informado para la administración de tacrolimus después de discutir otras alternativas terapéuticas.

Antes de iniciar el tratamiento, se descartó la presencia de colitis infecciosa mediante la realización seriada de coprocultivos y determinación de la toxina de *Clostridium difficile* en heces.

En ninguno de los pacientes se encontró evidencia serológica o histológica de infección aguda por citomegalovirus.

Características del tratamiento

La dosis inicial empleada de tacrolimus fue de 0,15 mg/kg/día divididas en 2 tomas y administrada por vía oral (en un solo paciente se empleó por vía intravenosa en dosis de 0,015 mg/kg/día por presentar intolerancia digestiva durante 2 días). Posteriormente, la dosis se ajustó en relación con los valores en sangre total obtenidos, considerándose dentro del rango terapéutico los situados entre 5 y 15 ng/ml. La determinación de los valores se llevó a cabo cada 3 días la primera semana de tratamiento, semanalmente el mes posterior, y cada 2 semanas el resto del seguimiento. A su vez, y con la misma periodicidad, se monitorizaron los valores séricos de magnesio y colesterol relacionados con la presencia de neurotoxicidad producida por anticalcineurínicos. Se consideró corticorretractarios a los pacientes que no respondieron a la administración de corticoides intravenosos a dosis de 1 mg/kg, al menos durante 7-10 días. Por otra parte, para catalogar de corticodependiente a un paciente, se utilizó la definición preconizada por Munkholm et al⁹ en publicaciones previas. Se empleó tacrolimus con el objetivo de servir como tratamiento puente hacia la instauración de inmunosupresores de

acción más lenta (azatioprina/6-mercaptopurina y metotrexato). La administración de azatioprina se inició una vez conocidas las concentraciones de tiopurimetiltransferasa (TPMT).

La indicación mayoritaria fue la corticorretractividad (16 pacientes), 4 de ellos refractarios a su vez a ciclosporina. En uno de los 3 pacientes restantes se instauró tacrolimus por presentar corticodependencia, en otro por una recurrencia grave posquirúrgica con enfermedad fistulosa enterocutánea, y en otro por una afección grave y difusa del intestino delgado.

La actividad clínica previa al tratamiento fue valorada mediante el índice de Truelove modificado en los pacientes con CU y por medio del índice de Harvey-Bradshaw para la EC; todos los pacientes presentaron una actividad moderada-grave. La duración media del tratamiento fue de 11 meses (3-13) en el grupo de CU frente a 15 meses (4-44) en el grupo de EC.

Medicación previa y concomitante

Los fármacos previamente utilizados y asociados a tacrolimus en los pacientes con CU fueron corticoides (100%), mesalazina (76%) y antibióticos (53%). Dos pacientes fueron refractarios a su vez a ciclosporina y en 3 pacientes se había empleado azatioprina previamente. En dos pacientes se empleó una infusión de infliximab^{10,11} de 5 mg/kg de rescate por presentar un deterioro clínico tras la mejoría inicial.

En el grupo de EC se asociaron corticoides (83%), antibióticos (66%) y mesalazina (83%). Dos pacientes fueron refractarios a ciclosporina y en uno se había empleado infliximab previamente.

En las tablas I y II se resumen las características fundamentales del tratamiento en ambos grupos de pacientes.

Valoración de la eficacia

La eficacia de tacrolimus (principal objetivo de este estudio descriptivo y retrospectivo) en nuestra serie de pacientes fue valorada de la siguiente manera. Se analizó a los pacientes que se encontraban en remisión a las 4, 8 y 24 semanas del inicio del tratamiento; entendiendo remisión como la normalización del índice de actividad utilizado de forma basal (Truelove modificado en la CU e índice clínico de Harvey-Bradshaw en la EC) junto a la valoración conjunta de parámetros analíticos considerados reactivos de fase aguda (PCR y VSG). En la valoración a las 24 semanas, buena parte de los pacientes ya no toman tacrolimus y están en tratamiento con inmunomoduladores de acción más lenta (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato) como consecuencia de la estrategia inicial que pretendíamos (tacrolimus como fármaco puente).

Asimismo, como objetivos secundarios se valoraron el porcentaje de pacientes en los que se consiguió suspender los corticoides, la seguridad del tratamiento y el porcentaje de pacientes que precisaron cirugía. En caso de no conseguir la suspensión de la terapia esteroidea, se analizó la reducción de requerimientos de estos fármacos y la dosis media en el seguimiento.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes con CU se recogen en la tabla III. De los 13 pacientes con CU, hubo un predominio del sexo masculino (8 varones frente a 5 mujeres), situándose la edad media en 36 años (rango, 16-69). La duración media de la enfermedad se situó en 46 meses (rango, 9-168), observándose una agregación familiar en 2 casos. Las colitis extensas y pancolitis supusieron las localizaciones principales de la enfermedad.

Las características basales de los pacientes con EC se recogen en la tabla IV.

En el grupo de pacientes con EC también hubo un predominio del sexo masculino (5 varones/1 mujer), que presentaba una edad media de 28 años (rango, 21-47) y una duración media de la enfermedad de casi 89 meses (rango, 32-192). Había una agregación familiar en 3 casos y 3 de los pacientes habían sido sometidos a resección intestinal. La localización de la enfermedad fue mayoritariamente ileocólica (4 pacientes, uno de ellos con fístulas

TABLA I. Características del tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa

Paciente	Indicación de tratamiento	Actividad previa al tratamiento (Truelove)	Medicación previa y concomitante	Duración del tratamiento (meses)	Efectos adversos	Inmunomodulador asociado a tacrolimus
1	Corticorrefractoriedad	21	Corticoides, antibióticos	7	Temblor	Azatioprina
2	Corticorrefractoriedad	14	5-ASA, corticoides	9	–	Azatioprina
3	Corticorrefractoriedad y refractoriedad a CyA	20	5-ASA, corticoides, ATB	1*	Temblor	Pérdida de seguimiento
4	Corticorrefractoriedad	21	5-ASA, corticoides, infliximab, azatioprina	7	–	Azatioprina
5	Corticorrefractoriedad	22	5-ASA, corticoides, ATB, infliximab	6	–	Azatioprina
6	Corticorrefractoriedad	21	5-ASA, corticoides, ATB	7	–	Azatioprina
7	Corticorrefractoriedad	22	5-ASA, corticoides, ATB	4	–	Azatioprina
8	Corticorrefractoriedad y refractoriedad a CyA	19	5-ASA, corticoides, ciclosporina, azatioprina	13	Temblor, cefalea, hipertensión	Azatioprina
9	Corticorrefractoriedad	20	5-ASA, corticoides	12	Disfunción renal leve	Azatioprina
10	Corticorrefractoriedad	21	Corticoides	7	–	Azatioprina
11	Corticorrefractoriedad	22	Corticoides, ATB	7	–	Azatioprina
12	Corticorrefractoriedad	24	5-ASA, corticoides	7	–	Azatioprina
13	Corticorrefractoriedad	21	5-ASA, corticoides, azatioprina	3	–	Azatioprina

CyA: ciclosporina; ATB: antibióticos; 5-ASA: mesalazina.

*El paciente 3 se perdió durante el seguimiento tras llevar 1 mes de tratamiento con tacrolimus. Los pacientes 4, 8 y 13 habían sido tratados previamente con azatioprina.

TABLA II. Características del tratamiento en los pacientes con enfermedad de Crohn

Paciente	Indicación de tratamiento	Actividad previa al tratamiento (Harvey)	Medicación previa y concomitante	Duración del tratamiento (meses)	Efectos adversos	Inmunomodulador asociado a tacrolimus
1	Recurrencia posquirúrgica + fistulas enterocutáneas	11	Corticoides, ATB, infliximab	44	Temblor Disfunción renal leve	Metotrexato
2	Corticorrefractoriedad	9	5-ASA, corticoides, ATB	4	–	Azatioprina
3	Corticorrefractoriedad y refractoriedad a ciclosporina	11	5-ASA, corticoides, ciclosporina	5	Temblor	Azatioprina
4	Corticorrefractoriedad	13	5-ASA, corticoides, ATB	9	–	Metotrexato
5	Afección grave y complicada de intestino delgado	–	5-ASA, azatioprina	23	–	Azatioprina
6	Corticorrefractoriedad y refractoriedad a ciclosporina	12	5-ASA, corticoides ATB, ciclosporina	7	Temblor Alopecia	Azatioprina

ATB: antibióticos; 5-ASA: mesalazina.

TABLA III. Características basales de los pacientes con colitis ulcerosa

Paciente	Edad (años)	Sexo	Duración de la enfermedad (meses)	Agregación familiar	Localización de la enfermedad
1	57	Mujer	43	Sí	Pancolitis
2	28	Varón	42	–	Colitis extensa
3	69	Mujer	48	–	Colitis izquierda
4	24	Varón	48	–	Pancolitis
5	24	Mujer	36	–	Colitis izquierda
6	42	Varón	36	–	Colitis izquierda
7	15	Varón	9	–	Pancolitis
8	42	Varón	168	Sí	Colitis segmentaria
9	67	Varón	72	–	Colitis extensa
10	28	Varón	9	–	Pancolitis
11	38	Mujer	58	–	Pancolitis
12	18	Mujer	9	–	Pancolitis
13	26	Varón	28	–	Pancolitis

enterocutáneas), y los 2 pacientes restantes presentaban una afección cólica (uno de ellos con enfermedad perianal asociada).

En el grupo con CU el 62, el 67 y el 50% de los pacientes se encontraban en remisión a las 4, 8 y 24 semanas, respectivamente. La retirada de corticoides se consiguió en un 55% de los pacientes con CU. En el resto de pacientes en que no se pudo retirar los esteroides, se redujo la dosis de éstos con una media de 16 mg/día de prednisona (rango, 10-25). La cirugía en este grupo se indicó en 2 (15%) pacientes con un seguimiento medio de 15 meses. En uno de los pacientes se realizó una proctocolectomía total con reservorio ileoanal a los 11 meses del inicio de tacrolimus. En el otro paciente se ha indicado cirugía por refractoriedad a tacrolimus y azatioprina (cirugía programada).

TABLA IV. Características basales de los pacientes con enfermedad de Crohn

Paciente	Edad (años)	Sexo	Duración de la enfermedad (meses)	Agregación familiar	Localización de la enfermedad	Resecciones intestinales previas
1	29	Varón	192	Sí	Ileocólica + fístulas enterocutáneas	Sí
2	23	Varón	32	Sí	Ileocólica + fístula perianal	Sí
3	47	Varón	57	—	Cólica	No
4	22	Varón	120	—	Ileocólica	No
5	21	Varón	48	Sí	Ileocólica	Sí
6	26	Mujer	42	—	Cólica	No

TABLA V. Parámetros analíticos, índices de actividad y características del tratamiento esteroideo de los pacientes con colitis ulcerosa

Paciente	Truelove basal	Semana 4	Semana 8	Semana 24	Suspensión/reducción de corticoides
1	TW: 21	PCR < 3 TW: 10 VSG: 14	PCR: 6 TW: 10 VSG: 19	TW: 16 PCR: 23 VSG: 47	Sin suspensión Reducción de corticoides Dosis media: 20 mg de prednisona Se indica cirugía
2	TW: 16	TW: 9 PCR < 3 VSG: 10	PCR: 4 TW: 10 VSG: 13	TW: 9 PCR < 3 VSG: 6	Suspensión de corticoides
3	TW: 20	TW: 10 PCR: 6 VSG: 15	Pérdida de seguimiento	Pérdida de seguimiento	Pérdida de seguimiento
4	TW: 21	TW: 17 PCR: 4,2 VSG: 47	PCR < 3 VSG: 17 TW: 16	TW: 10 VSG: 9 PCR < 3	Suspensión de corticoides
5	TW: 22	TW: 18 PCR: 25 VSG: 41	TW: 16 PCR: 15 VSG: 36	TW: 10 VSG: 14 PCR: 4,8	Suspensión de corticoides
6	TW: 21	TW: 10 PCR < 3 VSG: 23	TW: 9 PCR < 3 VSG: 18	TW: 10 VSG: 8 PCR < 3	Suspensión de corticoides
7	TW: 22	TW: 19 PCR: 16 VSG: 42	TW: 13 PCR: 18 VSG: 31	TW: 18 PCR: 40,6 VSG: 53	Sin suspensión Reducción de corticoides Dosis media: 15 mg prednisona
8	TW: 19	TW: 10 PCR < 3 VSG: 17	TW: 9 PCR < 3 VSG: 8	TW: 9 PCR < 3 VSG: 17	Suspensión de corticoides
9	TW: 20	TW: 17 PCR: 25 VSG: 49	TW: 10 PCR < 3 VSG: 21	TW: 12 PCR: 15 VSG: 11	Sin suspensión de corticoides Reducción de corticoides Dosis media: 10 mg de prednisona
10	TW: 21	TW: 9 PCR < 3 VSG: 15	TW: 10 PCR < 3 VSG: 21	TW: 13 PCR: 10,4 VSG: 15	Sin suspensión de corticoides Reducción de corticoides Dosis media: 10 mg de prednisona
11	TW: 22	TW: 9 PCR < 3 VSG: 4	TW: 9 PCR < 3 VSG: 11	TW: 10 PCR: 2 VSG: 11	Suspensión de corticoides
12	TW: 24	TW: 18 PCR < 3 VSG: 56	TW: 20 PCR: 126 VSG: 51	TW: 15 PCR: 34 VSG: 36	Sin suspensión de corticoides Reducción de corticoides Dosis media: 25 mg de prednisona Se indica cirugía
13	TW: 21	TW: 10 PCR: 2 VSG: 15	TW: 9 PCR < 3 VSG: 29	Seguimiento de 3 meses	Seguimiento de 3 meses

TW: Truelove-Witts modificado.
Rango PCR: normal < 3; rango VSG: normal < 30.

En la tabla V se describen los parámetros analíticos, los índices de actividad y las características del tratamiento esteroideo de los pacientes con CU.

En los pacientes con EC (tabla VI), el 33, 66 y el 33% de los pacientes estaban en remisión en las semanas 4, 8 y 24, respectivamente. La suspensión de los corticoides pudo llevarse a cabo en el 60% de los pacientes. En el resto de pacientes en que no se supendieron los esteroides, se pudo disminuir en una dosis media de 12,5 mg de prednisona/día (rango, 10-15) en el período en cuestión. Un 16% (1 paciente) requirió cirugía en un seguimiento medio mayor al

grupo de pacientes con CU (38 meses). El paciente presentaba una enfermedad extremadamente agresiva, refractaria tanto a tacrolimus como al resto de tratamientos empleados; se realizó una nueva resección de anastomosis ileocólica y surgió como complicación la presencia de fístulas enterocutáneas (cuarta intervención realizada desde el comienzo de la enfermedad).

De forma global, considerando ambos grupos de pacientes, se observó el 47, el 66 y el 41% de remisiones a las 4, 8 y 24 semanas, respectivamente, desde el inicio de tratamiento. En cerca de la mitad de los pacientes los corticoi-

TABLA VI. Parámetros analíticos, índices de actividad y características del tratamiento esteroideo de los pacientes con enfermedad de Crohn

Paciente	Harvey-Bradshaw basal	Semana 4	Semana 8	Semana 24	Suspensión/reducción de corticoides
1	11	VSG: 26 PCR < 3 HB: 8	VSG: 19 PCR < 3 HB: 5	PCR: 8,5 VSG: 46 HB: 9	Suspensión de corticoides Se indica cirugía
2	9	VSG: 18 PCR < 3 HB: 4	VSG: 25 PCR: 10,5 HB: 5	VSG: 42 PCR: 18 HB: 9	No suspende corticoides Reducción Dosis media: 10 mg de prednisona
3	11	PCR: 13 VSG: 34 HB: 9	VSG: 15 PCR < 3 HB: 5	VSG: 11 PCR: 6 HB: 5	Suspensión de corticoides
4	13	VSG: 42 PCR: 25 HB: 10	VSG: 23 PCR: 12 HB: 4	VSG: 20 PCR: 8 HB: 8	Sin suspensión de corticoides Reducción Dosis media: 15 mg de prednisona
5	10	PCR: 13 VSG: 31 HB: 9	PCR: 6 VSG: 15 HB: 5	VSG: 13 PCR < 3 HB: 4	Suspensión no valorable Sin administración de corticoides previa
6	12	VSG: 13 PCR < 3 HB: 5	PCR: 3 VSG: 18 HB: 4	VSG: 11 PCR: 2 HB: 5	Suspensión de corticoides

HB: índice clínico de Harvey-Bradshaw.

des pudieron ser retirados y un 16% requirió cirugía en un seguimiento medio de 26 meses.

Efectos adversos

El 44% de los pacientes presentó efectos adversos relacionados con la administración del fármaco. Todos ellos fueron considerados leves y se manejaron de forma conservadora en todos los casos. Por su frecuencia destaca la afección neurológica manifestada en forma de temblor (6 pacientes), que mejoró con la disminución de la dosis. Otros efectos adversos menos frecuentes fueron hipertensión arterial (1 paciente), cefalea (1 paciente), alopecia (1 paciente) y disfunción renal leve (2 pacientes). No se han documentado infecciones oportunistas¹² en el seguimiento ni la necesidad de retirada del fármaco en relación con efectos adversos graves.

DISCUSIÓN

En un intento por ampliar el arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de la EII refractaria, y extrapolando la experiencia y los resultados de tacrolimus en otras entidades autoinmunes, así como en el campo del trasplante de órganos, desde hace una década se han publicado diversos estudios abiertos en los que se relatan series cortas de pacientes afectados de EC y CU (generalmente refractarios a corticoides), donde se ha empleado este anticalcineurínico. Con estas publicaciones se pretendía hacer frente a tres incógnitas sobre la utilización de este fármaco en el ámbito de la EII: efectividad, seguridad y evitación de cirugía a corto y largo plazo.

Sandborn et al¹³ publicaron los 3 primeros casos de EC tratados con tacrolimus por vía oral en dosis de 0,15-0,29

mg/kg/día ajustadas para conseguir valores plasmáticos de 10-20 ng/ml. Se asistió a una rápida mejoría sintomática de los pacientes. Los 3 pacientes presentaron efectos adversos reversibles en relación con la dosis recibida. Fellermann et al^{14,15} compararon las vías oral e intravenosa en 38 pacientes con CU refractaria. En este estudio se administró tacrolimus en dosis de 0,01-0,02 mg/kg/día en el caso de tratamiento intravenoso, o 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral. Se utilizó tacrolimus como tratamiento puente a azatioprina, y no se observaron diferencias entre las dos vías de administración. En cuanto a la seguridad, a pesar de una apreciable frecuencia de efectos adversos (50%), la mayoría de ellos fueron reversibles al reducir la dosis y se evitó la colectomía en la mitad de los casos (seguimiento de 2 años).

Baumgart et al¹⁶ presentaron una serie de 31 casos de enfermedad inflamatoria refractaria tratados con dosis bajas de tacrolimus (0,1 mg/kg/día) por vía oral (6 EC, 23 CU y 2 pouchitis) con un período de seguimiento de 12 meses (rango, 1-137). El 90% experimentó una mejoría clínica y biológica, y el 64,5% consiguió la remisión. Se produjeron efectos adversos en 9 pacientes (30%); todos ellos reversibles al disminuir la dosis. A 3 pacientes con CU se les realizó una colectomía.

Bousvaros et al^{17,18} utilizaron también tacrolimus en la población pediátrica en un estudio abierto y multicéntrico, donde se recogen 14 pacientes con EC y CU grave. Se administró tacrolimus en dosis bajas (0,1 mg/kg/día). El 69% de los pacientes respondieron inicialmente, manteniendo respuesta sólo un 38% de los pacientes al año de seguimiento.

Hogenauer et al¹⁹ publicaron 9 casos con CU refractaria tratada con tacrolimus en dosis de 0,15 mg/kg/día como puente a azatioprina, con mejoría sintomática en el 67% de los pacientes. En este estudio hubo efectos secundarios

en todos los pacientes, que fueron graves en 2 de ellos (trombocitopenia y bicitopenia). Tras un seguimiento de 21 meses, 3 pacientes precisaron colectomía.

Un único estudio ha evaluado la respuesta a tacrolimus sin la asociación a inmunosupresores de inicio de acción lenta. En dicho artículo, Ierardi et al²⁰⁻²² tratan a 13 pacientes con EC corticorretractaria con tacrolimus en dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral, empleando como medicación concomitante mesalazina o nutrición enteral. En 11 de los 13 casos se produjo una mejoría significativa, que persistía al año de seguimiento en 9 casos (69%). Se produjeron efectos adversos en el 46% de los pacientes, reversibles al disminuir la dosis. Únicamente en un caso la medicación tuvo que suspenderse por persistencia de temblores incapacitantes.

Por último, en el ámbito de la enfermedad perianal, Lowry et al²³ publicaron 11 casos de pacientes con EC perianal tratados con dosis de tacrolimus de 0,15-0,31 mg/kg/día por vía oral, asociado a azatioprina. Todos los pacientes mejoraron y consiguieron una respuesta completa en 7 casos, con un seguimiento de 13,5 meses. Sandborn et al²⁴ han publicado el único estudio controlado sobre el empleo de tacrolimus en la EC fistulizante. Se incluyó a 48 enfermos con EC perianal o fístulas en-terocutáneas. Fueron aleatorizados a recibir tratamiento con tacrolimus (0,2 mg/kg/día) por vía oral frente a placebo durante 10 semanas. Todos los pacientes seguían tratamiento concomitante con azatioprina u otros inmunosupresores en dosis estables durante, al menos, 12 semanas. El 43% de los pacientes tratados con tacrolimus mejoraron con respecto al 8% de los tratados con placebo. No hubo diferencias en el cierre de fístulas en los dos grupos (el 10 frente al 8%). La práctica totalidad de los pacientes tratados con tacrolimus presentó efectos adversos, que fueron reversibles con la reducción de la dosis.

De Oca et al²⁵ publicaron los resultados de un estudio en que se incluía a 19 pacientes con EC perianal y rectal, reservoritis y cuffitis con afección grave de la función del reservorio ileoanal. La duración media del tratamiento fue de 9 meses observándose en el grupo de enfermedad perianal un 66% de respuestas completas y un 33% de respuestas parciales, con desaparición de inflamación, estenosis y úlceras. En los pacientes con reservoritis y cuffitis se puso de manifiesto globalmente un 77% de respuestas parciales y completas. Los efectos adversos fueron mínimos y se controlaron regulando la dosis.

En nuestra serie de pacientes, abierta y no controlada, utilizamos tacrolimus en la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria luminal corticorretractaria como tratamiento puente a inmunosupresores de inicio de acción más lenta (azatioprina y metotrexato). En cuanto a la eficacia, las cifras alcanzadas son similares a las descritas en los estudios previos, observándose una respuesta más precoz a tacrolimus en el caso de los pacientes con CU. Esta respuesta discretamente más rápida en la CU parece razonable, al tratarse como ciclosporina, de un anticalcineurínico (muestra una menor efectividad

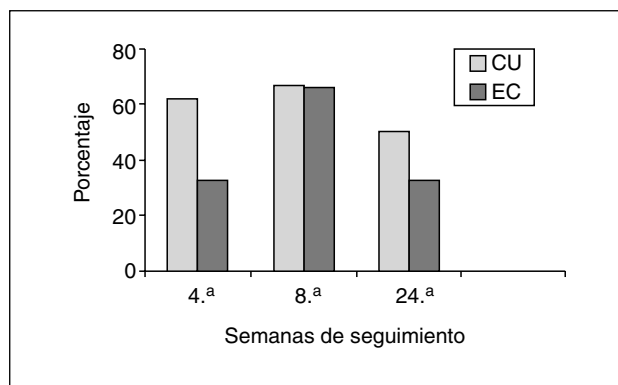


Fig. 1. Representación gráfica de porcentajes de pacientes en remisión. CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

en pacientes con EC luminal). Es llamativa a su vez la respuesta en 4 de los pacientes que previamente habían sido refractarios a ciclosporina. Si bien las tasas de remisión en la semana 8 tras el tratamiento son casi idénticas en pacientes con CU y EC (el 67 frente al 66%), la remisión precoz en la semana 4 y el porcentaje de pacientes que se encuentran en remisión a las 24 semanas es inferior en el grupo de pacientes con EC. También es apreciable la consecución de la retirada de esteroides en casi la mitad de los pacientes, y la reducción de la posología en los pacientes en que no se consiguió su suspensión completa. En cuanto a los efectos adversos, en los estudios previos destacó la presencia de alteraciones de la esfera neurológica manifestada en forma de temblor (6 pacientes). De ellos, el temblor fue el principal efecto adverso: apareció en 6 pacientes y mejoró con la disminución de la dosis. Aunque su aparición se relaciona con la sobredosificación, el temblor ha aparecido en pacientes con valores considerados óptimos, pero no así en pacientes con valores sanguíneos del fármaco más elevados. Es probable que la neurotoxicidad dependa, además de los valores alcanzados por el fármaco, de algún tipo de susceptibilidad individual no conocida. El aumento de las cifras de creatinina sérica se apreció en 2 pacientes y no se observaron infecciones oportunistas graves. Como se recoge en la bibliografía, los efectos adversos mejoraron con la disminución de la dosis y no se tuvo que suspender tacrolimus por la presencia de éstos. Tres de los pacientes fueron sometidos a colectomía en el período de seguimiento, 2 de ellos con CU (seguimiento de 15 meses) y uno con EC (seguimiento de 38 meses).

De forma global, las cifras de eficacia obtenidas animan a seguir evaluando tacrolimus de una forma controlada y en series con mayor número de pacientes en la EII refractaria luminal, principalmente como puente a la actuación de inmunosupresores de inicio de acción lento. El empleo de otra estrategia, esto es, utilizar tacrolimus sin asociación con otros inmunosupresores, como plantean Ierardi et al, parece también prometedora a tenor de los resultados que comunican.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Goto T, Nishiyama M, Okunara M, et al. FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40:1249-54.
2. Matsuhashi N, Nakajima A, Watanabe K, Komeno Y, Suzuki A, Ohnishi S, et al. Tacrolimus in corticosteroid-resistant ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2000;35:635-40.
3. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, et al. The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. *Clin Immunopathol*. 1996;80:540-3.
4. Kino T, Inamura N, Sakai F. Effect of FK 506 on human mixed lymphocyte reaction in vitro. *Transplant Proc*. 1987;19:36-9.
5. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000;59:323-89.
6. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs*. 1993;46:746-94.
7. Thomson AW, Carrol PB, McCauley J, Woo J, Abu-Elmagd K, Starlz TE, et al. FK 506, a novel immunosuppressant for treatment of autoimmune disease. Rational and preliminary clinical experience at the University of Pittsburgh. *Springer Semin Immunopathol*. 1993;14:323-44.
8. Reynolds JC, Trellis VR, Abu-Elmagd K, Fung J. The rationale for FK 506 in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 1993;2:208-10.
9. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
10. Ruiz P, San Salvador P, Ortiz de Zarate J, Cabezudo P, Marce L, Polo F, et al. Infliximab as treatment for a severe outbreak of ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:430-1.
11. Castro Fernández M, García Díaz E, Romero M, Galán Jurado V, Rodríguez Alonso C. Treatment of steroid-refractory ulcerative colitis with infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:54-5.
12. Sandborn WJ. Preliminary report of the use of oral tacrolimus (FK 506) in the treatment of complicated proximal small bowel disease and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:876-9.
13. Fellermann K, Herlinger KR, Witthoef T, Homman N, Ludwig D, Stange EF. Tacrolimus: a new immunosuppressant for steroid refractory inflammatory bowel disease. *Transplant Proc*. 2001;33:2247-8.
14. Bernal I, Domenech E, García Planella E, Cabré E, Gassull MA. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:19-22.
15. Fellermann K, Tanko Z, Herlinger KR, Witthoef T, Homman N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK 506). *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:317-24.
16. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AV. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1273-81.
17. Bousvaros A, Wang A, Leichtner AM. Tacrolimus (FK-506) treatment of fulminant colitis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:329-33.
18. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr*. 2000;137:794-9.
19. Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid refractory moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:415-23.
20. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Pannella C, et al. Long-term tacrolimus: a promising therapeutic approach for Crohn's disease. *Transplant Proc*. 2001;33:2107-9.
21. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:371-7.
22. Ierardi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrosso M, Pisani A, et al. Oral tacrolimus (FK 506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:200-2.
23. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK 506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:239-45.
24. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Walf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;125:380-8.
25. De Oca J, Vilar L, Castellote J, Sánchez Santos R, Parés D, Biondo A, et al. Immunomodulation with tacrolimus (FK 506): results of a prospective, open-label, non-controlled trial in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95:459-64.