



CARTA AL DIRECTOR

Tacrolimus y ustekinumab en la colitis ulcerosa refractaria

Tacrolimus plus ustekinumab in refractory ulcerative colitis

Sr. Director:

Actualmente existe un arsenal terapéutico para evitar la colectomía en pacientes con colitis ulcerosa (CU) moderada o grave. El tacrolimus, inhibidor de la calcineurina y de administración oral, es una opción eficaz en la CU grave para inducir la remisión¹. La eficacia del tacrolimus combinado con vedolizumab ha sido demostrada en la respuesta parcial o en la pérdida de respuesta secundaria.

El ustekinumab (UST) es un fármaco que bloquea la subunidad p40 de la interleuquina 12/23 aprobado para tratar colitis ulcerosa moderada-grave² con un adecuado perfil de seguridad.

Presentamos el caso de un varón de 62 años, diagnosticado de CU de larga evolución, extensa y corticodependiente. Varios tratamientos habían fallado previamente: azatioprina, infliximab y aféresis. El adalimumab fue efectivo para mantener remisión durante 6 años, pero presentó pérdida de respuesta secundaria que no mejoró tras intensificación. No respuesta primaria a vedolizumab.



En 2019 inició tratamiento con tofacitinib, consiguiendo remisión clínica temprana y libre de corticoides durante 2 años, y un descenso significativo de calprotectina fecal (CF).

En enero de 2021 sufrió neumonía por COVID; fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos requiriendo ventilación mecánica durante 2 meses. Se recuperó completamente, pero desarrolló un tromboembolismo pulmonar.

Cuatro meses más tarde, la CU empeoró con un incremento en el número de deposiciones con sangre y dolor abdominal. El índice de Mayo parcial fue de 7 puntos; los valores de hemoglobina, albúmina y proteína C reactiva eran normales, pero la CF era de 1.977 mg/kg. La actividad endoscópica fue de Mayo 2 en recto y colon izquierdo.

Se le administró la dosis de inducción de 520 mg de UST intravenoso y prednisona oral (60 mg diario); los corticoides se redujeron gradualmente. Cuatro semanas más tarde se le administraron 90 mg subcutáneos de UST intentando optimizar el tratamiento de mantenimiento, después 130 mg/intravenosos/cada 4 semanas, pero no hubo respuesta. La CF se incrementó hasta 2.983 mg/kg (fig. 1).

En ese momento se inició tacrolimus oral a dosis de 0,15 mg/kg diario y se ajustó según niveles valle de 10–155 ng/ml.

Ocho semanas más tarde el paciente consiguió remisión clínica (índice de Mayo parcial 0) y se retiró el tacrolimus. Actualmente el paciente está estable con 130 mg de UST intravenoso/cada 4 semanas; la CF descendió

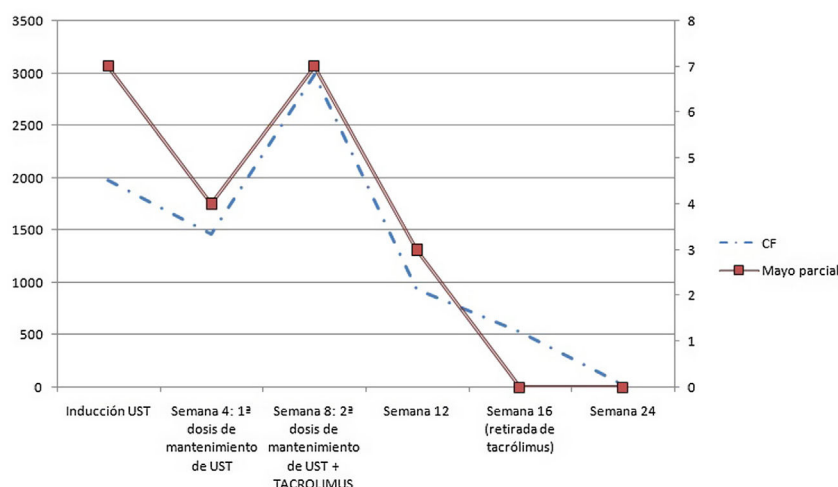


Figura 1 Evolución de la calprotectina fecal (CF) y el índice de Mayo parcial. UST: ustekinumab.

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.04.005>

0210-5705/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

progresivamente hasta CF < 27 mg/kg. No ha desarrollado efectos adversos.

El tacrolimus es un fármaco seguro y eficaz para inducir la remisión en CU grave; en la CU refractaria puede constituir una alternativa asociado con UST.

Hasta la fecha no hay evidencia de la asociación de estos 2 fármacos en CU.

Recientemente se han publicado 2 casos clínicos acerca de la combinación de ciclosporina y UST para inducir remisión en CU³.

Un estudio multicéntrico francés⁴ evaluó la eficacia y la seguridad de ciclosporina en combinación con vedolizumab en CU corticorretractaria y con exposición previa a anti-TNF. Esta combinación evitó la colectomía en dos tercios de los pacientes tras un año. De forma similar, la cohorte más numerosa de pacientes con CU corticorretractaria grave inducidos con inhibidores de la calcineurina como puente a mantenimiento con vedolizumab, reportada por Ollech et al. en Canadá, evitó la colectomía en el 67% de los casos tras 12 meses⁵.

En nuestro paciente, tras el antecedente de COVID-19 con tromboembolismo pulmonar se optó por UST ante el potencial riesgo trombótico de tofacitinib.

Ustekinumab es una alternativa terapéutica segura en la CU y en la enfermedad de Crohn. A pesar de la optimización temprana de UST no hubo respuesta, pero la asociación con tacrolimus permitió conseguir una remisión clínica libre de corticoides y la normalización de la CF.

El tacrolimus puede ser una alternativa para inducir remisión en combinación con UST en CU refractaria cuando la respuesta es lenta. Se necesitan más estudios para demostrar la sinergia de esta combinación.

Bibliografía

1. Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Therapy for Active Ulcerative Colitis; A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:484–94.
2. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1658–75.
3. Shaffer S, Traboulsi C, Krugliak Cleveland N, Rubin DT, et al. Combining Cyclosporine With Ustekinumab in Acute Severe Ulcerative Colitis. *ACG Case Rep J*. 2021;8:e00604.
4. Pellet G, Stefanescu C, Carbonnel F, Peyrin-Biroulet L, Roblin X, Allimant C, et al. Efficacy and Safety of Induction Therapy With Calcineurin Inhibitors in Combination With Vedolizumab in Patients With Refractory Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:494–501.
5. Ollech J, Dwadasi S, Rai V, Peleg N, Normatov I, Israel A, et al. Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors followed by vedolizumab maintenance in 71 patients with severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:637–43.

Irene Latras Cortés* y Mónica Sierra-Ausín

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irenelatrascortes@gmail.com
(I. Latras Cortés).