

ORIGINAL

## Eficacia y seguridad de tacrolimus oral para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica

V.M. Navas López<sup>a,\*</sup>, J. Blasco Alonso<sup>a</sup>, C. Sierra Salinas<sup>a</sup>,  
A. Barco Gálvez<sup>a</sup> y M.I. Vicioso Recio<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, Hospital Materno Infantil, Málaga, España

<sup>b</sup>Servicio de Laboratorio, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga, España

Recibido el 13 de marzo de 2009; aceptado el 16 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 8 de mayo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Tacrolimus;  
Colitis ulcerosa;  
Enfermedad de Crohn

### Resumen

**Introducción:** En determinadas situaciones clínicas, como es el caso de la colitis ulcerosa (CU) o de la enfermedad de Crohn (EC) graves, que no responden a tratamiento esteroideo intravenoso, es preciso disponer de alternativas terapéuticas a la cirugía.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de tacrolimus oral en el tratamiento del brote grave de EC o CU para inducir la remisión y, asimismo, valorar su eficacia para evitar o diferir la intervención quirúrgica.

**Material y método:** Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes menores de 18 años afectados de EC o CU con brote grave tratados con tacrolimus oral en el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2007 en nuestro centro.

**Resultados:** Se incluyó un total de 8 pacientes (4 varones): 6 con CU y 2 con EC. La edad mediana al inicio del tratamiento fue de 11,8 años (rango de 2,75 a 16,58), el tiempo de evolución fue de 4 meses (rango de 1 a 96) y la respuesta inicial se obtuvo en el 50% de los pacientes. Las concentraciones plasmáticas de tacrolimus se mantuvieron entre 5 y 11 ng/ml. Un total de 6 de los 8 pacientes (75%) precisó intervención quirúrgica. En un paciente con CU y en otro con EC se evitó la cirugía. En 2 de los 6 pacientes afectados de CU se pudo posponer la intervención quirúrgica más allá de 6 meses.

**Conclusiones:** Tacrolimus es útil en pacientes con brotes graves de CU y colitis de Crohn, modifica el curso de la enfermedad, evita o retrasa la intervención quirúrgica y permite preparar al paciente y a su familia ante la probable intervención quirúrgica. Puede emplearse como tratamiento puente en aquellos pacientes hasta que el nuevo tratamiento de mantenimiento sea efectivo.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor.navas@gmail.com (V.M. Navas López).

**KEYWORDS**

Inflammatory bowel disease;  
Tacrolimus;  
Ulcerative colitis;  
Crohn's disease

## Safety and efficacy of oral tacrolimus in the treatment of paediatric inflammatory bowel disease

**Abstract**

**Background:** In certain clinical situations, such as acute and severe episodes of ulcerative colitis (UC) or Crohn's Disease (CD), that do not respond to conventional intravenous steroid treatment, we need potent, fast-acting drugs to induce clinical remission and avoid surgery.

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of oral tacrolimus treatment of acute and severe UC or CD to induce their remission, and also to assess its efficacy in delaying or avoiding surgery.

**Material and methods:** We present a retrospective study that included all patients under 18 years of age with acute and severe bouts of CD (colonic or ileocolonic location) or UC who were treated with oral tacrolimus at our institution from January 1998 to December 2007.

**Results:** We included a total of 8 patients (4 males and 4 females), 6 presented with UC and 2 had CD. The mean age of our patients at the start of the treatment was 11.8 years (range 2.75–16.58 y) and the mean time from diagnosis to the start of tacrolimus therapy was 4 months (range 1–96 m). An initial response was obtained in 50% of patients. Plasma trough levels of tacrolimus remained between 5–11 ng/ml. Six of the eight patients (75%) required surgery. In one patient with UC and in another with CD, surgery was avoided. In 2 of the 6 patients with UC, surgery was postponed beyond 6 months.

**Conclusions:** Tacrolimus is useful in inducing clinical remission in patients with acute and severe bouts of UC or CD, and so can avoid or delay the surgery; it may also be used as a bridging agent until the new maintenance therapy with other immunosuppressants is effective.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En determinadas situaciones clínicas, como es el caso de la colitis ulcerosa (CU) o la enfermedad de Crohn (EC) graves, que no responden a tratamiento esteroideo intravenoso, es preciso disponer de alternativas terapéuticas a la cirugía.

Tacrolimus (FK 506) es un macrólido, similar estructuralmente a la rapamicina, con potente efecto inmunosupresor aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina A (CsA), se une a una proteína citosólica denominada FK BP12; el complejo FK BP12-tacrolimus, calcio, calmodulina y calcineurina da lugar a una inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina que impide la generación del factor nuclear de las células T activadas, una proteína que inicia la transcripción de los genes de citocinas. Todo esto induce el bloqueo en la síntesis de interleucina-2 y en consecuencia también la proliferación de células T, expansión clonal y producción de citocinas implicadas en la cadena inmunológica<sup>1</sup>. Tacrolimus se ha empleado con éxito en los trasplantes hepático, intestinal, pulmonar, cardíaco, pancreático y renal<sup>2-4</sup>, en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped tras trasplante de médula ósea y en el síndrome nefrótico<sup>5</sup>. Asimismo, se ha extendido su uso al tratamiento de hepatitis crónica autoinmune<sup>6</sup>, colangitis esclerosante primaria, enteropatía autoinmune<sup>7</sup> y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractaria<sup>8</sup>.

Aportamos nuestra experiencia acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con tacrolimus oral en niños con enfermedad inflamatoria intestinal grave.

## Pacientes y método

Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes menores de 18 años afectados de brote grave de CU o EC tratados con tacrolimus oral en esta unidad durante el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2007.

## Criterios de inclusión

Se consideraron pacientes con EC de moderada a grave a aquellos en los que el PCDAI (*pediatric Crohn's disease activity index* 'índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica')<sup>9</sup> era superior a 30 al inicio del tratamiento. Se definió como brote grave de CU cuando había afectación del estado general, dolor abdominal intenso, deposiciones líquidas, sanguinolentas y en número superior a 5 cada 24 h. En los 2 grupos los pacientes fueron resistentes a tratamiento esteroideo intravenoso.

## Criterios de exclusión

Infección intestinal activa, megacolon tóxico, perforación intestinal o peritonitis.

Antes del inicio del tratamiento se obtuvieron muestras de heces para investigación de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* y presencia de toxina de *Clostridium difficile* en todos los casos. Otras determinaciones realizadas fueron hemograma, velocidad

de sedimentación globular, proteína C reactiva, sodio, potasio, cloro, aminotransferasas, urea, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, estudio de coagulación y serología para citomegalovirus. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado.

Todos los pacientes recibieron una dosis oral de 0,12 mg/kg/día de tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>, Astellas Pharma) repartida en 2 tomas. Se realizó monitorización diaria durante el ingreso mediante hemograma, urea y creatinina, aminotransferasas, magnesio, presión arterial y concentraciones plasmáticas hasta alcanzar los valores deseados (5 a 10 ng/ml). Una vez alcanzados esos valores la determinación se realizó semanalmente (durante el primer mes), cada 15 días (el segundo mes) y cada mes posteriormente. Se administró magnesio oral en casos de hipomagnesemia.

Se recogieron otros datos como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con tacrolimus, número de brote, medicación administrada previa al tratamiento con tacrolimus, concentración plasmática (ng/ml), respuesta clínica, duración del tratamiento, necesidad de cirugía, tiempo transcurrido hasta la cirugía, tratamiento inmunomodulador después de tacrolimus en pacientes no colectomizados y los efectos secundarios observados.

Se consideró paciente respondedor en la EC si el PCDAI era inferior o igual a 10 y en CU cuando se normalizaron el número y las características de las deposiciones, desapareció el dolor abdominal, los reactantes de fase aguda alcanzaron concentraciones normales y se incrementaron las cifras de hemoglobina.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico y la elaboración de las curvas de supervivencia se utilizó el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Las gráficas de supervivencia se elaboraron con el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de las distintas variables se empleó el test estadístico exacto de Fisher y la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Se consideró una p inferior a 0,05 como estadísticamente significativa.

## Resultados

Se incluyó a un total de 8 pacientes (4 varones): 6 afectados de CU y 2 afectados de EC (tabla 1).

### Evaluación de la respuesta: subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa

En este grupo de pacientes, 4 de los 6 (66%) se encontraban en su primer brote de enfermedad; la edad al inicio del tratamiento fue de 7,7 años (rango de 2,75 a 16,58); el tiempo de evolución fue de 2,1 meses (rango de 1 a 8) y la respuesta clínica inicial se obtuvo en el 50% de los casos. Todos los pacientes no respondedores requirieron colectomía; en estos casos, la cirugía se realizó dentro del mes siguiente al inicio del tratamiento. En el subgrupo que respondió inicialmente, 2 de los 3 pacientes precisaron colectomía: uno a los 10 meses del inicio del tratamiento y el otro a los 6 años y 4 meses, coincidiendo con la suspensión del tratamiento inmunomodulador y la aparición de un nuevo brote que no respondió a tratamiento médico. Cabe destacar el caso 3, que inicialmente respondió pero presentó recaída durante el tratamiento con tacrolimus: iniciamos pauta de inducción con infliximab (0,2 y 8 semanas) que no resultó eficaz, por lo que se le realizó finalmente colectomía total con ileostomía a los 10 meses. En un caso de CU se evitó la intervención quirúrgica y en la actualidad permanece en remisión clínica y con tratamiento inmunomodulador.

### Evaluación de la respuesta: subgrupo de pacientes con enfermedad de Crohn

Se incluyó a 2 varones con EC, de 13,9 y 12 años de edad con un tiempo de evolución de 2 y 8 años respectivamente. El primer paciente era intolerante a las tioguaninas, presentó un brote grave que no respondió a tratamiento esteroideo intravenoso; una vez que se obtuvo la remisión con tacrolimus, éste se mantuvo mientras se iniciaba tratamiento de mantenimiento con metotrexato, y tras 4 meses

**Tabla 1** Características epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes

n	EII	Edad	TE	Brote	Tratamiento previo	Cp, ng/ml	R	D	C	TC	TM
1	CU	11 años 8 meses	30 días	1.º	E 7 días i.v.	6-8	No	7 días	Sí	10 días	-
2	CU	13 años 3 meses	32 días	1.º	E 9 días i.v.	5-9	No	3 días	Sí	3 días	-
3	CU	3 años 9 meses	94 días	1.º	E 7 días i.v.	4-11	Sí	5 meses	Sí	10 meses	-
4	CU	2 años 9 meses	38 días	1.º	E 3 días i.v.	6-9	No	1 mes	Sí	1 mes	-
5	CU	16 años 7 meses	8 meses	2.º	E 8 días i.v. AZA 8 meses	6-8	Sí	6 meses	No		AZA
6	CU	2 años 10 meses	5 meses	3.º	E 7 días i.v.	6-10	Sí	4 meses	Sí	6 años 4 meses	6-MP
7	EC	13 años 11 meses	2 años	4.º	E 8 días i.v.	7-9	Sí	4 meses	No		MTX
8	EC	12 años	8 años	10.º	E 10 días i.v. 6-MP	4-8	No	5 meses	Sí	9 meses	AZA

6-MP: mercaptopurina; AZA: azatioprina; C: cirugía; Cp: concentración plasmática; CU: colitis ulcerosa; D: duración del tratamiento; E: esteroides; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; i.v.: intravenoso; MTX: metotrexato; R: respuesta; TC: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con tacrolimus hasta la cirugía; TE: tiempo de evolución de la enfermedad hasta inicio del tratamiento con tacrolimus; TM: tratamiento mantenimiento.

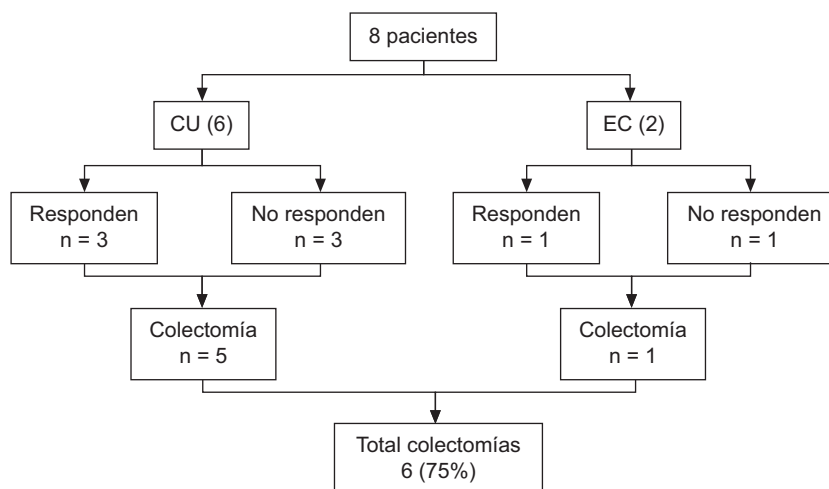


Figura 1 Respuesta al tratamiento.

de tratamiento se suspendió tacrolimus (caso 7). El otro paciente, con una forma metastásica de la enfermedad corticorresistente, respondió inicialmente a tacrolimus pero presentó una recaída mientras lo tomaba. Se intentó una pauta de inducción con infliximab sin que se observara resultado, y finalmente precisó cirugía.

En ambos grupos, las concentraciones plasmáticas de tacrolimus determinadas en valle se mantuvieron entre 5 y 11 ng/ml. La duración media del tratamiento en el grupo respondedor fue de 4,7 meses. En los pacientes respondedores, tras 7 a 10 días con tacrolimus se comenzó a disminuir la dosis de esteroides y se inició el tratamiento inmunomodulador de mantenimiento (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato). Durante el tiempo en que duró el triple tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, esteroides y tioguaninas o metotrexato) se administró profilaxis mediante trimetoprim con sulfametoxazol. Tacrolimus fue muy bien tolerado en todos los casos; no se observaron efectos adversos, salvo leve incremento de las concentraciones plasmáticas de creatinina con respecto a la basal en un caso.

Un total de 6 de los 8 pacientes (75%) precisaron tratamiento quirúrgico (fig. 1). En un paciente con CU y en otro paciente con EC se pudo evitar la cirugía, y en 2 de los 6 pacientes con CU se pospuso la intervención quirúrgica. En las curvas de supervivencia (fig. 2a) puede observarse cómo en aquellos casos que inicialmente responden a tacrolimus y con una respuesta que se mantiene más allá de 12 meses, si continúan con tratamiento inmunomodulador, la probabilidad de colectomía disminuye drásticamente. En la figura 2b se evidencia cómo la falta de respuesta inicial conlleva inevitablemente cirugía en los meses siguientes, curva que contrasta llamativamente con la de los pacientes con respuesta inicial ( $p = 0,007$ ).

## Discusión

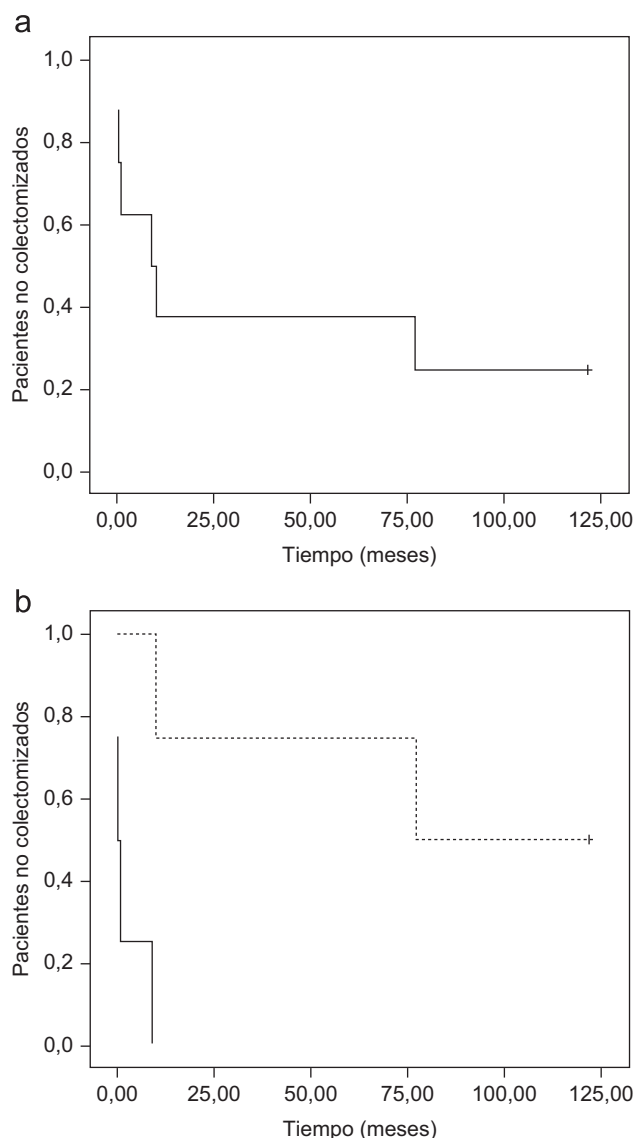
En el brote grave de CU o EC refractario al tratamiento esteroideo intravenoso la intervención quirúrgica debe evaluarse como opción terapéutica. La CsA por vía oral o intravenosa es efectiva en la inducción a la remisión en

pacientes con CU grave y es, asimismo, capaz de evitar o posponer la colectomía en este grupo de pacientes<sup>10</sup>. Tacrolimus, con mayor potencia (100 veces más *in vitro* y 10 veces más *in vivo*) debido a la mayor afinidad de su complejo con FK BP-12 por la calcineurina, y con mejor biodisponibilidad ya que su absorción no se ve dificultada por el grado de inflamación de la pared intestinal, se erigió a principios de los años 90 como una alternativa a CsA en estos enfermos<sup>4,8</sup>. No hay ningún estudio publicado que compare tacrolimus con CsA. Infliximab también es capaz de inducir la remisión en pacientes con CU grave<sup>11</sup> o en aquellos con EC de moderada a grave<sup>12</sup>.

La experiencia con tacrolimus en el tratamiento de pacientes con EII es muy limitada. Desde la primera descripción a cargo de Bousvaros et al en 1996<sup>13</sup> se han publicado algunas series de pacientes. En adultos con EC, tacrolimus ha demostrado ser efectivo en EC fistulizante asociada o no a azatioprina o 6-mercaptopurina<sup>14,15</sup> en pacientes corticodependientes o en pacientes corticorresistentes que habían presentado intolerancia a las tioguaninas o a metotrexato, o en aquellos en los que no había sido efectivo el tratamiento biológico (infliximab o adalimumab)<sup>8,16-18</sup>.

Tacrolimus se ha empleado con éxito en adultos afectados de CU<sup>19,20</sup>. En una revisión sistemática de 83 pacientes con CU refractaria tratados con tacrolimus oral se observó una remisión completa en 44 (53%) y una mejoría en 17 (20,5%)<sup>18</sup>. En otro estudio, 7 de los 10 pacientes con reservoritis mejoraron clínica y endoscópicamente tras el tratamiento con tacrolimus<sup>1</sup>.

La experiencia publicada del uso de tacrolimus en niños con EII es incluso más escasa que en adultos. Bousvaros et al<sup>21</sup> dirigieron un estudio multicéntrico que incluyó a 14 pacientes pediátricos mayores de 5 años de edad afectados de EII grave (10 afectados de CU, 2 afectados de EC y 2 afectados de colitis indeterminada) que no respondieron al tratamiento convencional con esteroides intravenosos. Administraron una dosis inicial de 0,1 mg/kg cada 12 h para mantener las concentraciones plasmáticas entre 10 y 15 ng/ml durante 14 días, y posteriormente entre 5 y 10 ng/ml. Encontraron una tasa de respuesta inicial del 65% (el 35%



**Figura 2** Gráficas de supervivencia. Método de Kaplan-Meier. a) Supervivencia (libre de colectomía) global de todos los pacientes independientemente de la respuesta inicial. b) Supervivencia (libre de colectomía) global de los pacientes en relación a si hubo respuesta inicial (línea discontinua) o no (línea continua). La diferencia en las curvas de supervivencia es estadísticamente significativa (*logrank*;  $p = 0,007$ ).

restante requirió colectomía). A los 12 meses de seguimiento, 5 pacientes (38%) se encontraban en remisión, con tratamiento de mantenimiento, y no habían precisado cirugía. La duración media del tratamiento en los pacientes respondedores fue de 3,4 meses.

Ziring et al<sup>22</sup> incluyeron a 18 niños con CU (9 corticorresistentes y 9 corticodependientes). La dosis inicial administrada fue de 0,1 mg/kg cada 12 h para mantener concentraciones de entre 10 y 15 ng/ml durante las 2 primeras semanas, y posteriormente entre 7 y 12 ng/ml. El 94% de los pacientes (17 de 18) respondió inicialmente a tacrolimus. En el momento de la publicación del trabajo, sólo 13 de los 18 llevaban más de un año de seguimiento; de

ellos, 7 (53%) habían requerido colectomía durante el primer año desde el inicio de tacrolimus.

Turner et al<sup>23</sup> trataron a 6 niños con CU grave con inhibidores de calcineurina (5 de ellos con tacrolimus y uno con CsA), y para esto siguieron el protocolo de tratamiento publicado por Bousvaros et al<sup>21</sup> (datos no publicados, información facilitada por el autor). Tres de los 5 pacientes tratados con tacrolimus (60%) respondieron y fueron dados de alta sin colectomía. Un año después del alta, 2 pacientes (40%) continuaban en remisión clínica sin colectomía.

A diferencia del resto de los autores, Vargas<sup>24</sup> empleó tacrolimus oral en el primer brote de enfermedad, en lugar de corticoides intravenosos en 10 pacientes con CU de moderada a grave; la dosis fue de 0,2 a 0,3 mg/kg. Se obtuvieron concentraciones plasmáticas a los 2 días, a los 14 días y a los 28 días, y posteriormente mensuales. Todos los pacientes alcanzaron concentraciones plasmáticas superiores a 10 ng/ml (rango de 10 a 24). La dosis se ajustó para mantener concentraciones plasmáticas entre 10 y 15 ng/ml. El 80% de los pacientes alcanzó la remisión clínica en los 14 días tras el inicio del tratamiento. No se publicaron datos acerca de la evolución posterior.

En nuestra serie, con concentraciones plasmáticas entre 5 y 10 ng/ml, 4 de los 8 pacientes (50%) alcanzaron la remisión clínica y, tras 12 meses de seguimiento, 3 de ellos (37%) no habían requerido cirugía.

Si se analizan conjuntamente los resultados de los 5 estudios, se puede deducir que la tasa de remisión inicial es superior, aunque no de forma significativa ( $p = 0,059$ ), en aquellos regímenes terapéuticos que mantuvieron concentraciones plasmáticas más altas (10 a 15 ng/ml)<sup>21-24</sup> durante las primeras 2 semanas, aunque a los 12 meses el porcentaje de pacientes libres de colectomía es el mismo en los 4 grupos ( $p = 0,966$ ) (tabla 2).

Si bien no se observan diferencias significativas entre los 5 trabajos anteriores de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, en un estudio aleatorizado realizado en 60 adultos<sup>25</sup> divididos en 3 grupos (concentraciones plasmáticas entre 10 y 15 ng/ml; concentraciones plasmáticas entre 5 y 10 ng/ml y placebo) se comprobó mayor tasa de remisión histológica y una mayor reducción de la dosis de esteroides en aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas de tacrolimus altas frente a placebo ( $p \leq 0,0001$ ) aunque la diferencia, si se comparan los 2 grupos tratados con tacrolimus, no fue significativa ( $p = 0,067$ ).

Los efectos secundarios de tacrolimus y CsA son neurotoxicidad (temblor, cefalea, convulsiones, afasia o hiperestesia), nefrotoxicidad (más con CsA), hipertensión arterial, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hepatotoxicidad, alopecia, etc. Con CsA se han detectado, además, hirsutismo, hiperplasia gingival, dismorfia facial y ginecomastia. En pacientes tratados de forma prolongada con tacrolimus pueden aparecer miocardiopatía hipertrófica, alergias alimentarias, insomnio y procesos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB). En las otras series publicadas se observaron efectos secundarios tales como cefaleas, convulsiones, temblor, enfermedad linfoproliferativa asociada a VEB, que obligaron, en algunos casos, a la suspensión del tratamiento. En nuestra serie sólo hubo un leve incremento de la creatinina plasmática en un paciente.

**Tabla 2** Estudios que evalúan la eficacia de tacrolimus oral en niños con enfermedad inflamatoria intestinal

Referencia	n	Dosis, mg/kg/día	Cp, ng/ml	Respuesta inicial, n (%)	Remisión a los 12 meses, n (%)
Bousvaros et al <sup>21</sup> (2000)	14	0,2	10–15 (14 días) 5–10 (después de los 14 días)	9 (65)	5 (35)
Vargas et al <sup>25</sup> (2001)	10	0,2–0,3	10–15	8 (80)	ND
Ziring et al <sup>22</sup> (2007)	18	0,2	10–15 (14 días) 7–12 (después de los 14 días)	17 (94)	6 (46)
Turner et al <sup>23</sup> (2008)	5	0,2	10–15 (14 días) 5–10 (después de los 14 días)	3 (60)	2 (40)
Navas et al (2009)	8	0,12	4–11	4 (50)	3 (37)
Total (IC del 95%)	55	0,12–0,3	4–15	41/55 (74) (60–84)	16 (40) (25–56)

Cp: concentración plasmática; IC: intervalo de confianza; ND: información no disponible.

De acuerdo con todo lo publicado, tacrolimus podría estar indicado como tratamiento de primera o de segunda línea y como tratamiento puente en brotes graves de EII, pero es conveniente hacer algunas aclaraciones. Ziring<sup>22</sup> et al demostraron que no todos los pacientes responden de la misma manera, de tal forma que a 6 de sus 9 pacientes corticorresistentes (66%) se les realizó intervención antes del año de evolución y a todos antes de los 4 años después de iniciar el tratamiento, a diferencia de lo que ocurre con su serie de pacientes corticodependientes. Por esto, los autores del presente artículo no comparten la idea de utilizar tacrolimus como fármaco de primera línea en el primer brote de CU grave<sup>24</sup>, ya que los esteroides intravenosos tienen un mecanismo de acción rápido, son fáciles de dosificar y, aunque no están exentos de efectos secundarios, han demostrado ser eficaces para controlar el brote grave. Sólo en caso de brote grave resistente a los corticoides sí estaría indicado emplear un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o CsA) u otro fármaco de segunda línea.

En resumen, tacrolimus es útil para inducir la remisión en pacientes con brotes graves de CU y EC, evita o retrasa la intervención quirúrgica y permite preparar al paciente y a su familia para una probable intervención quirúrgica. Asimismo, puede emplearse como tratamiento puente en aquellos pacientes dependientes de los corticoides hasta que el nuevo tratamiento de mantenimiento haga efecto. Para determinar las concentraciones plasmáticas óptimas, un mejor control del brote y menos efectos secundarios es preciso la realización de estudios con mayor número de pacientes. La respuesta a tacrolimus es mejor en los pacientes corticodependientes.

## Agradecimientos

A la Dra. Anita Dayaldasani, Servicio de Laboratorio. Hospital Regional Carlos Haya, Málaga.

A D. Francisco Javier Barón López, Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina, Málaga.

## Bibliografía

- De Oca J, Vilar L, Castellote J, Sánchez Santos R, Parés D, Biondo S, 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.
- Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: Randomised european multicentre trial. *Lancet.* 2004;364:1054–61.
- Hernández F, López Santamaría M, Gámez M, Murcia J, Leal N, Prieto G, et al. Results of an intestinal transplantation program in Spain. Five years later. *Cir Pediatr.* 2004;17:145–8.
- 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.
- Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: A new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:910–3.
- Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3232–6.
- Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, Shigeoka A, Bilodeau J, Semeao E, et al. Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology.* 1996;111:237–43.
- Chow D, Leong R. The use of tacrolimus in the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:479–85.
- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439–47.
- Castro M, Papadatou B, Ceriati E, Knafeltz, De Angelis P, Ferreti F, et al. Role of ciclosporin in preventing or delaying colectomy in children with severe ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392:161–4.
- Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:213–8.

12. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, REACH Study Group, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863–73.
13. Bousvaros A, Wang A, Leichtner AM. Tacrolimus (FK-506) treatment of fulminant colitis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:329–33.
14. Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Combination therapy with oral tacrolimus (FK506) and azathioprine or 6-mercaptopurine for treatment-refractory Crohn's disease perianal fistulae. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:239–45.
15. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf 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.
16. González-Lama Y, Abreu L, Vera MI, Pastrana M, Taberero S, Revilla J, et al. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulising Crohn's disease: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:8–15.
17. Ng SC, Arebi N, Kamm MA. Medium-term results of oral tacrolimus treatment in refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:129–34.
18. González-Lama Y, Gisbert JP, Mate J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1833–40.
19. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:317–24.
20. Högenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, Petritsch W. Effect of oral tacrolimus (FK506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:415–23.
21. 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.
22. Ziring DA, Wu SS, Mow WS, Martin MG, Mehra M, Ament ME. Oral tacrolimus for steroid-dependent and steroid-resistant ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:306–11.
23. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: Incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008;57:331–8.
24. Vargas JH. Role of tacrolimus as primary therapy in moderate to severe ulcerative colitis in pediatrics. *Gastroenterology*. 2001;120:A625.
25. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1255–62.