

Inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal

CICLOSPORINA

AZATIOPRINA/MERCAPTOPURINA *pág. 47* METOTREXATO *pág. 52* TERAPIAS BIOLÓGICAS *pág. 62*

YAGO GONZÁLEZ-LAMA
Y JAVIER P. GISBERT
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de La
Princesa. Madrid. España.

Ciclosporina y otros inmunomoduladores

Puntos clave

Los inmunosupresores calcineurínicos, tanto la ciclosporina como el tacrolimus, ejercen su acción a escala nuclear, inhibiendo la producción de moléculas proinflamatorias, fundamentalmente la interleucina-2.

La indicación más firmemente establecida de la ciclosporina es el brote grave y corticorresistente de colitis ulcerosa, con una gran eficacia a costa de un importante perfil de efectos adversos.

La administración intravenosa de ciclosporina precisa una estricta monitorización de los valores plasmáticos y una estrecha vigilancia clínica y analítica, con especial atención a la nefro, la neuro y la hepatotoxicidad.

No existe evidencia que avale el empleo de la ciclosporina en la enfermedad de Crohn.

El tacrolimus se ha empleado en diversos escenarios de la enfermedad inflamatoria intestinal, y ha obtenido prometedores resultados, aunque la falta de estudios controlados impide determinar aún su papel en este tipo de pacientes.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) supone un enorme reto para el gastroenterólogo de hoy que, inmerso en la explosión de las nuevas terapias biológicas, todavía debe de buscar la solución a muchos de sus problemas en los fármacos inmunomoduladores.

Así, antes de que Lichtiger et al¹ publicaran, hace solamente 10 años, el primer estudio controlado y aleatorizado con ciclosporina intravenosa en perfusión continua en pacientes con un brote grave de colitis ulcerosa (CU) que no habían respondido previamente a 7 días de tratamiento esteroideo intravenoso a altas dosis, la única alternativa para estos pacientes era la cirugía. La eficacia claramente superior de la ciclosporina frente al placebo abrió una nueva puerta en tratamiento de las EII. Numerosos trabajos han evaluado posteriormente la utilidad de los inmunosupresores inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina o el tacrolimus, en la EII.

Bases fisiopatológicas

Estos inmunosupresores modulan la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo que provoca la supresión nuclear de los factores de transcripción de diversos genes que codifican proteínas implicadas en el proceso inflamatorio, no sólo interleucinas proinflamatorias², como la interleucina (IL)-2, sino también de otras moléculas (factor de necrosis tumoral [TNF]- α o interferón [IFN]- γ)³, y se ha comprobado *in vivo* que los valores séricos más altos de ciclosporina se correlacionan con los porcentajes más bajos de linfocitos T en fase S (activa) de su ciclo celular⁴. Además, se ha comprobado una acción sobre la mucosa intestinal que pro-

voca la supresión de mediadores locales de la inflamación, como el óxido nítrico⁵ o la linfo-tactina⁶. Este hecho ha llevado al desarrollo de un sistema de liberación tópica de tacrolimus en el colon que consigue un efecto beneficioso en un modelo de colitis experimental⁷. Finalmente, tacrolimus presenta ventajas teóricas sobre la ciclosporina, en cuanto a su potencia inmunosupresora, que puede llegar *in vitro* a ser hasta 100 veces superior³, en parte gracias a otros mecanismos de acción no directamente relacionados con la producción de IL-2 (tacrolimus induce la apoptosis de las células T activadas⁸, modifica la expresión de IL-10⁹ o factor de crecimiento de transformación [TGF]- β ¹⁰, y es capaz de unirse a los receptores de glucocorticoides¹¹, lo que podría suponer un efecto ahorrador de éstos); además tiene ventajas farmacocinéticas, ya que la absorción intestinal de tacrolimus es muy rápida y no depende del vaciamiento gástrico¹², el ciclo enterobiliar o la integridad de la mucosa³. El talón de Aquiles de este grupo de inmunosupresores calcineurínicos es la gran variabilidad individual en la biodisponibilidad, dependiente de los polimorfismos genéticos del citocromo P-450, por lo que es necesaria una estrecha monitorización de sus valores plasmáticos¹³.

Ciclosporina.

Papel actual de los inhibidores de la calcineurina en la enfermedad inflamatoria intestinal

La indicación más firmemente establecida hoy día para el empleo de la ciclosporina en la EII es el brote grave y corticorresistente de CU¹⁴⁻¹⁶. A pesar de haber demostrado su eficacia en la fase aguda de la enfermedad como

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Lectura rápida



Los inmunosupresores calcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, ejercen su acción sobre los linfocitos *T-helper* activados, y suprimen la producción de interleucina-2, pero también de factor de necrosis tumoral- α o interferón- γ , a escala sistémica.

Los inmunosupresores calcineurínicos ejercen además una acción en la luz intestinal, suprimiendo mediadores proinflamatorios locales.

La única indicación clara de ciclosporina es el brote grave y resistente de colitis ulcerosa.

La eficacia de la ciclosporina intravenosa en los brotes graves y resistentes de colitis ulcerosa está en torno al 80% de los casos.

Debido a su perfil de efectos adversos, la ciclosporina se considera un tratamiento de segunda línea.

Una vez resuelto el brote de colitis ulcerosa en tratamiento con ciclosporina, parece clara la necesidad de un tratamiento inmunosupresor de mantenimiento para proporcionar un mayor tiempo libre de colectomía.

No existe evidencia acerca de la eficacia de la ciclosporina en los brotes resistentes de enfermedad de Crohn.

Existe una gran variabilidad en la biodisponibilidad de este tipo de fármacos, por lo que es necesario un estricto control de sus valores plasmáticos.



alternativa a los glucocorticoides¹⁷, debido a su perfil de efectos secundarios, la ciclosporina tiende a considerarse como tratamiento de segunda línea¹⁸. Numerosos estudios (tabla 1) han descrito elevadas tasas de respuesta en la fase aguda con tratamiento intravenoso; sin embargo, la información acerca de la respuesta sostenida y de, lo que es más importante, el tiempo que estos pacientes pueden esperar libres de colectomía no está claramente definido, pero es, sin duda, menos prometedora. Los trabajos que ofrecen resultados más pobres son los que no plantean ningún tratamiento inmunosupresor de mantenimiento^{19,20}, y dejan claro que éste se hace necesario en el seguimiento a largo plazo. En este sentido, se han propuesto diferentes alternativas que tratan de mejorar estos resultados a medio y largo plazo. Así, algunos defienden el empleo de la ciclosporina oral como puente hasta que la azatioprina (o la mercaptopurina) ejerza plenamente su acción inmunosupresora²¹⁻²³, mientras que otros autores sostienen que estos últimos fármacos, por sí mismos, serían suficientes para proporcionar un buen pronóstico a estos pacientes²⁴. Existen experiencias prometedoras con ciclosporina oral que, en estos pacientes, eluden el tratamiento intravenoso²⁵, mientras que otras alternativas en la administración de ciclosporina, como los enemas²⁶, no han tenido éxito. En cualquier caso, el análisis económico o de la calidad de vida en estos pacientes avala cualquier esfuerzo farmacológico por evitar la cirugía^{27,28}, ya que la experiencia publicada sugiere que el empleo de ciclosporina no aumenta las complicaciones perioperatorias en los casos que no alcanzan la remisión²⁹. Sin embargo, los datos recientes acerca de la posible utilidad del infliximab en la colitis ulcerosa resistente podría provocar un replanteamiento de las pautas de actuación en este tipo de pacientes, tras un análisis crítico de la eficacia, el coste o la seguridad. La ciclosporina se ha utilizado con menos éxito para la inducción de la remisión de la enfer-

medad de Crohn (EC)³⁰ y, aunque existen datos que sugieren eficacia en la enfermedad fistulizante³¹, su uso se ha limitado tras la disponibilidad de infliximab y otros agentes biológicos.

La administración intravenosa de la ciclosporina requiere una monitorización muy cuidadosa, ya que su toxicidad –y tal vez su su eficacia– depende de los valores plasmáticos, que han de encontrarse entre 200 y 400 ng/ml. Clásicamente, se ha propuesto una dosis inicial de 4 mg/kg/día, aunque un estudio aleatorizado reciente demuestra que es igual de eficaz, pero más seguro, emplear la mitad de esta dosis³². Es conveniente monitorizar los valores plasmáticos cada 2 días, o cada 24 h, si ha sido necesaria una modificación de dosis o se ha detectado alguna anomalía analítica (tabla 2). Además de la nefro y la neurotoxicidad, se han descrito infecciones oportunistas, algunas graves, durante este tratamiento, por lo que algunos autores recomiendan profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol si el tratamiento se prolonga 7 días o más¹³.

Tacrolimus. Potencial papel de los inhibidores de la calcineurina en la enfermedad inflamatoria intestinal desde hoy

Toda la experiencia acumulada con la ciclosporina facilita la incorporación del tacrolimus al arsenal terapéutico del que dispondremos los gastroenterólogos en un futuro cercano. Desde que la utilidad del tacrolimus se comprobara de forma indirecta al emplearse en pacientes con EII sometidos a trasplante hepático³³, numerosos casos y experiencias, habitualmente no controladas, han evaluado su eficacia en diversas situaciones clínicas en un total de casi 300 pacientes³⁴. Así, el poder inmunosupresor del tacrolimus

Tabla 1. Experiencia global con ciclosporina en la colitis ulcerosa corticorresistente

Vía de administración	Número de estudios	Número de total de pacientes	Respuesta, % (IC del 95%)
Intravenosa (estudios no controlados)	18	491	71,5 (67-75)
Intravenosa (estudios controlados)	5	128	83 (76-89)
Oral	9	94	71,2 (61-79)

Modificado de García-Lopez et al¹⁶.
IC: intervalo de confianza.

ha llevado a su empleo en diversas situaciones de corticorresistencia y corticodependencia, tanto en la edad adulta como en la pediátrica, en la EC, la CU, la colitis indeterminada³⁵ o reservoritis^{36,37} (tabla 3). Diferentes trabajos han obtenido buenos resultados con tacrolimus oral en pacientes con CU corticorresistente, y han alcanzado respuestas, parciales o completas, en aproximadamente el 75% de los casos^{35,36,38,39}. Sin embargo, en la mayoría de estos trabajos se emplea el tacrolimus como puente hasta que la azatioprina ejerza su acción plena, por lo que es difícil valorar la eficacia a largo plazo del tacrolimus en este tipo de pacientes. En los pacientes con EC que en situación de corticodependencia o corticorresistencia han recibido tacrolimus oral^{36,37,40,41}, los resultados evaluados de forma global también son prometedores. De entre los trabajos realizados en pacientes con EC fistulizante, y ya que los datos acerca de los tratamientos previos o concomitantes son muy heterogéneos^{37,40-44}, destaca una experiencia española^{41,45} en la que se seleccionan pacientes que no han respondido a los tratamientos convencionales (tiopurínicos e infliximab). Examinados de forma global, los datos publicados acerca de la respuesta al tacrolimus oral en este tipo de pacientes son ciertamente prometedores pero contrastan

con las conclusiones del único trabajo controlado y multicéntrico que se ha efectuado a este respecto⁴² que encuentra una diferencia significativa frente al placebo en relación a la respuesta parcial, pero no a la respuesta completa. No obstante, las objeciones metodológicas que se pueden imputar a este trabajo, en lo relativo a la duración del estudio, la dosis o la forma de evaluar la respuesta⁴⁵, recalcan la necesidad de plantear un estudio amplio, controlado y multicéntrico que pueda comparar tacrolimus oral con infliximab en este tipo de pacientes, tanto desde el punto de vista clínico como económico. Finalmente, el tacrolimus, generalmente tópico, tiene un papel incontrovertido en el tratamiento de las manifestaciones dermatológicas de la EII, tanto del eritema nodoso⁴⁶ como fundamentalmente del pioderma gangrenoso^{47,48}. Por último, cabe destacar que, si bien la prevalencia de efectos adversos de escasa relevancia clínica (parestias, cefalea, temblor, náuseas o diarrea) es elevada, las complicaciones graves de este tratamiento en pacientes con EII son raras. En este sentido, no hay casos descritos de infecciones oportunistas graves y sólo algunos pacientes sufrieron deterioro de la función renal, fácilmente controlada con un adecuado ajuste de la dosis del fármaco.

Lectura rápida



La dosis clásica de ciclosporina intravenosa es de 4 mg/kg/día, para mantener unos valores plasmáticos entre 200 y 400 ng/ml, aunque dosis menores podrían ser igualmente eficaces con menor toxicidad.

Los efectos adversos más importantes del tratamiento con ciclosporina intravenosa incluyen la neuro, la nefro o la hepatotoxicidad, además del desarrollo de infecciones oportunistas que pueden ser graves.



Tabla 2. Uso de la ciclosporina intravenosa

Contraindicaciones (absolutas y relativas)	Determinaciones analíticas	Motivos para rebajar la dosis	Fármacos que pueden incrementar los valores plasmáticos	Fármacos que pueden disminuir los valores plasmáticos
Antecedentes de crisis convulsivas HTA mal controlada Historia de neoplasia Embarazo Infección activa Hipocolesterolemia Hipomagnesemia	Creatinina Iones Magnesio Colesterol Transaminasas Hemograma	Valores plasmáticos en rango de toxicidad Aumento de creatinina > 30% basal Aumento de transaminasas doble del límite superior PA diastólica > 90 mmHg* PA sistólica > 150 mmHg*	Ketoconazol Eritromicina Antagonistas del calcio Metoclopramida Danazol Zumo de uva	Rifampicina Fenobarbital Bromocriptina Fenitoína Carbamacepina

*A pesar del tratamiento farmacológico.
 HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Tabla 3. Experiencia global con tacrolimus en la enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad	Número de pacientes	Respuesta parcial, % (IC del 95%)	Respuesta completa, % (IC del 95%)
Colitis ulcerosa	83	20,5 (13-30)	53 (42-63)
Enfermedad de Crohn	40	15 (7-29)	67,5 (52-80)
Enfermedad de Crohn fistulizante	56	40 (28-52)	37 (26-51)

Modificado de González-Lama et al³⁴.
 IC: intervalo de confianza.

Lectura rápida



Los efectos adversos del tratamiento con ciclosporina intravenosa son generalmente dosis dependientes, y se resuelven ajustando la dosis.

Durante el tratamiento con ciclosporina intravenosa, las determinaciones analíticas que incluyan los valores plasmáticos de ciclosporina, además de los correspondientes parámetros bioquímicos, han de mantener una periodicidad de, al menos, 48 h.

El tacrolimus comparte el mecanismo principal de acción de la ciclosporina, pero con una mayor potencia inmunosupresora, y presenta diversas ventajas (tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas) frente a la ciclosporina.

Numerosas experiencias han evaluado al tacrolimus en diferentes escenarios de la enfermedad inflamatoria intestinal, y se han encontrado, en todos los casos, buenos y prometedores resultados, aunque la falta de estudios controlados impide determinar aún su papel en este tipo de pacientes.



Consideraciones finales

Los muy diferentes escenarios a los que puede conducir la EII han obligado a buscar alternativas terapéuticas en los inmunosupresores calcineurínicos. A pesar de que la ciclosporina ha supuesto una opción efectiva en un grupo reducido de pacientes, a costa de una administración intravenosa y un perfil de efectos adversos considerable, un nuevo inhibidor de la calcineurina más potente y más sencillo de manejar, el tacrolimus, parece ofrecer una opción más cómoda y probablemente eficaz para un espectro más amplio de pacientes. La evidencia disponible con tacrolimus es hoy escasa pero prometedora, y son necesarios estudios amplios y controlados que aclaren qué grupo de pacientes se beneficiaría de recibir este tratamiento, no sólo en términos de eficacia, sino también de seguridad y coste.

Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1841-5.
2. Matsushashi N, Nakajima A, Watanabe K. Tacrolimus (FK 506), a novel immunosuppressive drug for inflammatory bowel disease? *J Gastroenterol.* 2000;35:655-7.
3. Plosker G, Foster R. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs.* 2000;59:333-4.
4. Angeloni G, Latteri M, Manna R, Rumi C, Gasbarrini G, Navarra P. Circulating levels of cyclosporin A in inflammatory bowel disease: relationships with lymphocyte inhibition and the age of patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:161-4.
5. Hamalainen M, Lahti A, Moilanen E. Calcineurin inhibitors, cyclosporin A and tacrolimus inhibit expression of inducible nitric oxide synthase in colon epithelial and macrophage cell lines. *Eur J Pharmacol.* 2002;448:239-44.
6. Middel P, Thelen P, Blaschke S, Polzien F, Reich K, Blaschke V, et al. Expression of the T-cell chemoattractant chemokine lymphotactin in Crohn's disease. *Am J Pathol.* 2001;159:1751-61.
7. Lamprecht A, Yamamoto H, Ubrich N, Takeuchi H, Maincent P, Kawashima Y. FK506 microparticles mitigate experimental colitis with minor renal calcineurin suppression. *Pharm Res.* 2005;22:193-9.
8. Yokoyama I, Hayakawa A, Hayashi S, Kobayashi T, Negita M, Takagi H. Fas antigen expression of hepatocytes and its modification by immunosuppressants. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2471-5.
9. Jiang H, Wynn C, Pan F, Ebbs A, Erickson LM, Kobayashi M. Tacrolimus and cyclosporine differ in their capacity to overcome ongoing allograft rejection as a result of their differential abilities to inhibit interleukin-10 production. *Transplantation.* 2002;73:1808-17.
10. Mohamed MA, Robertson H, Booth TA, Balupuri S, Kirby JA, Talbot D. TGF-beta expression in renal transplant biopsies: a comparative study between cyclosporin-A and tacrolimus. *Transplantation.* 2000;69:1002-5.
11. Hutchinson IV, Bagnall W, Bryce P, Pufong B, Geraghty P, Brogan I. Differences in the mode of action of cyclosporine and FK 506. *Transplant Proc.* 1998;30:959-60.
12. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes BD, Vanrenterghem YC. The rate of gastric emptying determines the timing but not the extent of oral tacrolimus absorption: simultaneous measurement of drug exposure and gastric emptying by carbon-14-octanoic acid breath test in stable renal allograft recipients. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:1421-5.
13. Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:307-19.
14. Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:235-50, viii.
15. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004277.
16. García-Lopez S, Gisbert JP, Gomollon F. Cyclosporine A in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 En prensa.
17. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Vanacker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120:1323-9.
18. Fellermann K, Luhmann D, Stange EF. Is there still a role for cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease? Con argument. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:198-201; discussion 202-4.
19. Hermida-Rodríguez C, Cantero Perona J, García-Valrberas R, Pajares García JM, Mate-Jiménez J. High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2265-8.
20. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci.* 1996;41:2471-6.
21. Castro B, Crespo J, García-Suarez C, Fabrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Triple immunosuppressive therapy in the treatment of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:1-5.
22. Campbell S, Ghosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburgh experience of outcome. *Dig Liver Dis.* 2003;35:546-51.
23. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:73-8.
24. Domènech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral cyclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2061-5.
25. Ortiz V, Nos P, Aguilera V, Berenguer J, Ponce J. Cyclosporin in an oral microemulsion as the initial treatment of corticoid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:120-2.
26. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, Steiner BL, Batts KP, Lawson GM. Cyclosporine enemas for treatment-resistant, mildly to moderately active, left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:640-5.
27. Poritz LS, Rowe WA, Swenson BR, Hollenbeak CS, Koltun WA. Intravenous cyclosporine for the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: what is the cost? *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1685-90.
28. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:1-10.
29. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1436-40.
30. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD000297.
31. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39:374-80.
32. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125:1025-31.
33. Befeler AS, Lisssoos TW, Schiano TD, Conjeevaram H, Dasgupta KA, Millis JM, et al. Clinical course and management of inflammatory bowel disease after liver transplantation. *Transplantation.* 1998;65:393-6.
34. González-Lama Y, Gisbert JP, Mate-Jiménez J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease. A systematic review. *Dig Dis Sci.* En prensa.

35. 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.
36. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1273-81.
37. De Oca J, Vilar L, Castellote J, Sánchez Santos R, Pares D, Biondo S, et al. Immunomodulation with tacrolimus (FK506): results of a prospective, open-label, non-controlled trial in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003;95:465-70.
38. 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.
39. 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.
40. Ierardi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrassio 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.
41. González-Lama Y, Abreu L, Vera MI, Pastrana M, Taberno S, Revilla J, et al. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:8-15.
42. 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.
43. 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.
44. Sandborn WJ. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:876-9.
45. González Lama Y, Abreu LE, Vera MI, De la Revilla J, Fernández-Puga N, Escartín P. Long-term oral tacrolimus in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: comments from Spanish experience. *Gastroenterology.* 2004;126:942-3; author reply 943.
46. Fellermann K, Rudolph B, Witthoef T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: successful treatment with tacrolimus. *Med Klin (Munich).* 2001;96:105-8.
47. Kimble RM, Tickler AK, Nicholls VS, Cleghorn G. Successful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:555-7.
48. Hodgson T, Hegarty A, Porter S. Topical tacrolimus and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:633.

Bibliografía recomendada

Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1841-5.

Trabajo de capital importancia al ser el primer estudio controlado en pacientes con brote grave y resistente de colitis ulcerosa que demuestra, indiscutiblemente, la eficacia de la ciclosporina, por lo que supuso un cambio en el tratamiento de este tipo de pacientes y permitió el desarrollo de trabajos posteriores en esta línea.

Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:235-50, viii.

Reciente actualización que recoge de manera clara y ordenada el abordaje terapéutico actual de los brotes graves y resistentes de colitis ulcerosa.

García-López S, Gisbert JP, Gomollon F. Cyclosporine A in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 En prensa.

En esta más que reciente revisión sistemática se recogen todos los trabajos disponibles en la bibliografía acerca del empleo de ciclosporina en los brotes graves de colitis ulcerosa; concediendo el peso adecuado a cada uno de ellos, permite una aproximación fiable a la eficacia y la seguridad del tratamiento. Son de especial interés los comentarios críticos a varios de los trabajos más importantes, así como las conclusiones y recomendaciones finales.

Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:73-8.

Trabajo de especial importancia tanto por el volumen de pacientes que incluye como por el amplio período de seguimiento de éstos tras el tratamiento de un brote grave de colitis ulcerosa con ciclosporina intravenosa. Ilustra de manera excepcional la evolución de estos pacientes, incluso en cuanto a la colectomía o las complicaciones en un seguimiento a largo plazo.

González-Lama Y, Abreu L, Vera MI, Pastrana M, Taberno S, Revilla J, et al. Long-term oral tacrolimus therapy in refractory to infliximab fistulizing Crohn's disease: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:8-15.

En esta experiencia española se obtienen buenos resultados con tacrolimus oral en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante seleccionados por ser resistentes a infliximab. Plantea, por tanto, la posibilidad de realizar futuros estudios comparativos.