
Enema de tacrolimus para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Tacrolimus enema for the treatment of Inflammatory Bowel Disease

Sr. Director:

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una inflamación idiopática y crónica del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)¹.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor inhibidor de la calcineurina que limita la transmisión de señales a los linfocitos T así como la producción de citoquinas como IL-2, IL-3, IL-4 y TNF. Es un fármaco con estructura de macrólido que se aisló de la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Tacrolimus se ha utilizado con éxito en pacientes con EII refractaria a otras terapias. Sin embargo, su potencial toxicidad y sus efectos adversos sistémicos vía oral como nefrotoxicidad, neurotoxicidad o intolerancia a la glucosa limitan su uso. En la bibliografía se describe la aplicación local y segura del mismo en pacientes con colitis distal refractaria, determinando los niveles en sangre del fármaco y valorando la eficacia del tratamiento comparando el índice de actividad de la enfermedad así como los hallazgos endoscópicos e histológicos antes y después del tratamiento. Los ungüentos de tacrolimus se han probado en pacientes con EC perianal², pudiendo ser una alternativa eficaz en los pacientes ulcerados (no fistulizados)³. Otras formas farmacéuticas estudiadas han sido los enemas y los supositorios. No se ha observado eficacia con los enemas en comparación con los supositorios⁴. Estos ocupan una pequeña superficie del tejido inflamado pudiendo alcanzar concentraciones más altas de principio activo, demostrándose una mejoría histológica significativa en los casos de proctitis⁵. Dados los resultados de los estudios, nos planteamos la aplicación local de tacrolimus en una paciente con CU.

Descripción del caso

Mujer de 34 años, diagnosticada en 2004 de EII con afectación colónica, más probable CU grave, en brote corticorresistente. Se trató en un principio con ciclosporina intravenosa a dosis de 2 mg/kg/día y Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral y tópico, con buena respuesta. Posteriormente se trató con azatioprina 100 mg/24 h. Tras seis meses de tratamiento, en Enero de 2005 se suspende azatioprina por hipertransaminasemia y se continúa con corticoides en pauta descendente. Ante el sangrado y el empeoramiento, en Febrero de 2005 se valoraron varias opciones (aféresis, infliximab o cirugía) escogiendo la paciente la leucocitoaféresis ante la reticencia a ser intervenida quirúrgicamente. Recibió un total de 30 sesiones a lo largo de 2005. Ante la progresión activa de la enfermedad, en marzo de 2005 se introduce 6-mercaptopurina 50 mg/24 h ya que en ese momento presentaba niveles normales de enzimas hepáticas, además la paciente se estaba tratando con enemas de budesonida, masalazina oral y corticoides orales. Se descartó entonces afectación radiológica del intestino delgado. En junio de 2006, debido a la progresión de la enfermedad, comenzó tratamiento con infliximab (a las 0-2-6 semanas), manteniéndose posteriormente cada 8 semanas a dosis de 5 mg/kg, con lo que consiguió la mejor respuesta hasta el momento. Sin embargo, a partir de 2007 se acortó el intervalo de administración de infliximab a 6 semanas y posteriormente a 4 semanas. En Enero de 2009 y tras haberse aumentado la dosis de infliximab hasta 10 mg/kg cada 4 semanas, observándose pérdida de respuesta, se le ofrecen a la paciente tres alternativas: cambiar infliximab por adalimumab, probar con tacrolimus vía tópica o bien la cirugía. En la colonoscopia se observaron cambios crónicos, sobre todo en colon izquierdo, con sangrado mayor del habitual. Ante la reticencia de la paciente a ser intervenida, en marzo de este mismo año se inicia tratamiento con adalimumab como uso fuera de indicación, con dosis de inducción de 160-80-40 mg y luego 40 mg cada dos semanas. Sin embargo, con adalimumab no se alcanzó la eficacia que tuvo con infliximab.

Debido a que la afectación del colon en nuestro caso era predominantemente izquierda (desde ángulo esplénico

a recto) y tras la revisión de la literatura, la unidad de EI del servicio de Medicina Digestiva del hospital decide tratar con tacrolimus por vía tópica en forma de enema, solicitando su uso fuera de indicación, ya que sólo esta forma farmacéutica es capaz de alcanzar el ángulo esplénico (los supositorios actúan a nivel rectal y las espumas alcanzan sigma y colon descendente distal).

El enema se preparó en el área de farmacotecnia según protocolo⁶. A partir de ampollas de tacrolimus de 5 mg/ml (Prograf[®]), en un medio estéril, se llenaron jeringas de insulina con 2 mg de tacrolimus (0,4 ml del contenido de las ampollas de Prograf[®] 5 mg/mL). Se sellaron las jeringas con tapones obturadores específicos y se acondicionaron unitariamente dentro de un sobre protector de la luz, de papel mixto (bolsa de papel/celofán) debidamente etiquetado. La caducidad de las jeringas era de 24 h a 2-8°C (nevera), de acuerdo a la estabilidad físico-química y microbiológica del producto citada en ficha técnica⁷. Para su administración, el contenido de las jeringas se diluyó en un enema de 115 ml de suero fisiológico, recomendándose el uso inmediato tras la dilución.

Las pauta de administración inicial fue de 2 mg/24 horas, se modificó posteriormente a 1,5 mg/24 h de acuerdo a los niveles del fármaco en sangre (niveles terapéuticos 5-10 ng/ml), estableciéndose finalmente una pauta de 2 mg/48 h.

La administración de los enemas de tacrolimus se alternó con supositorios de mesalazina 500 mg/12 h (según tolerancia). Además la paciente también estaba siendo tratada con mesalazina oral 2 g/12 h, prednisona 45 mg/24 h y adalimumab semanal.

El sangrado y el tenesmo rectal cesaron con los enemas de tacrolimus sin observar efectos adversos. Pero tras seis semanas de tratamiento, la paciente ingresó con un brote inflamatorio grave, con respuesta a tratamiento con esteroides sistémicos parenterales y cinco sesiones de granulocitoaféresis. Finalmente en 2010, ante el fracaso del tratamiento médico, la paciente fue intervenida quirúrgicamente realizándose panproctocolectomía con reservorio ileoanal en J.

Discusión

La aplicación de enemas de tacrolimus puede ser una alternativa eficaz en algunos pacientes con afectación del colon izquierdo, si bien en nuestro caso dada la gravedad de la enfermedad y la refractariedad a los tratamientos habituales, fue necesario finalmente intervenirla quirúrgicamente. La elaboración del enema de tacrolimus supuso una alternativa novedosa para el tratamiento de la EI. Se necesitan más estudios para investigar la utilidad clínica de las terapias tópicas en la colitis distal.

Bibliografía

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Larry Jameson J, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª edición. México: Interamericana; 1994.
2. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1214-20.
3. Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Mar;13(3):245-53.
4. Lawrance IC. Topical agents for idiopathic distal colitis and proctitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26(1):36-43.
5. van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Feb;15(2):193-8.
6. Servicio de Farmacia Hospital Universitario 12 de octubre. Preparación de medicamentos. Formulación Magistral. Madrid: Rivadeneyra; 2010.
7. Astellas Pharma S.A. Ficha técnica Prograf[®] (tacrolimus) [consultado el 12 de enero de 2009]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61004&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Última actualización 27 de noviembre de 2007.

C. García Muñoz¹, I. Cañamares Orbis¹, M.E. Méndez Esteban¹ y B. Casis Herce²

¹ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre. ² Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario 12 de Octubre.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmengarcia.m@hotmail.com (C. García Muñoz).

Recibido el 4 de marzo de 2012; aceptado el 15 de junio de 2012.

DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.61