

PROCTITIS ULCEROSA REFRACTARIA: TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON ENEMA DE TACRÓLIMUS

Dra. Irene Navarro Pardo¹ / Dra. Judith Millastre Bocos² / Dra. Herminia Navarro Aznárez³ / Dra. M^a Reyes Abad Sazatornil³

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

³ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El tratamiento de elección para proctitis ulcerosa se basa en fármacos derivados del ácido 5-aminosalicílico y corticoides. En pacientes con proctitis ulcerosa refractaria a estos fármacos existen diversas opciones terapéuticas incluyendo tiopurinas, anti-TNF α y otras alternativas menos estudiadas como inhibidores de calcineurina.

Presentamos el caso de una mujer de 59 años diagnosticada de proctitis ulcerosa refractaria al tratamiento convencional. Dada la delimitada afectación y el perfil de efectos adversos de la terapia sistémica, se plantea la terapia tópica con enemas de tacrólimus. La administración de tacrólimus por vía rectal permite actuar directamente en el lugar de la inflamación, disminuyendo el riesgo de efectos adversos sistémicos.

El uso de enema de tacrólimus ha permitido lograr la remisión clínica y mantener la respuesta durante 19 meses, siendo una terapia bien tolerada. Podría ser una alternativa eficaz en pacientes con proctitis ulcerosa resistente en los que no esté indicado iniciar una terapia sistémica.

PALABRAS CLAVE

colitis ulcerosa, proctitis, tacrólimus, enema

RESISTANT ULCERATIVE PROCTITIS: TACROLIMUS ENEMA AS AN ALTERNATIVE TREATMENT

ABSTRACT

5-aminosalicylates (5-ASA) and corticosteroids are the usual first-choice treatments for inducing ulcerative proctitis remission. However, in those patients that do not respond to those treatments, additional therapies such as immunomodulators, TNF α antagonists and some other potentially efficacious alternatives like calcineurin inhibitors can be administered.

We report the case of a 59 year-old woman diagnosed with treatment-resistant ulcerative proctitis. Due to the limited disease extent and the potential side effects of systemic therapy, we decided to apply a topical tacrolimus enema. The application of tacrolimus directly on the inflamed tissues could achieve a local effect and may minimize systemic side effects.

Rectal tacrolimus administration was effective for inducing a clinical remission in this patient and besides, for maintaining its response during 19 months of treatment without presenting any safety issues. Rectal tacrolimus may be regarded as an alternative treatment for resistant ulcerative proctitis when systemic therapy is not indicated.

KEY WORDS

ulcerative colitis, proctitis, tacrolimus, enema

Notas Clínicas

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que se puede clasificar según la extensión en proctitis (limitada al recto), colitis izquierda o distal (no supera el ángulo esplénico) o colitis extensa (más allá del ángulo esplénico)¹.

El manejo de la proctitis ulcerosa incluye la administración por vía rectal y oral de fármacos derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y corticoides. Los pacientes que no responden a estas terapias deben ser evaluados para excluir otras causas, como incumplimiento terapéutico, extensión de la enfermedad o infecciones con manifestaciones similares, como la infección por citomegalovirus. En caso de proctitis refractaria a 5-ASA y corticoides, las opciones terapéuticas que han demostrado algún beneficio incluyen tiopurinas, como azatioprina, anti-TNF α , como infliximab o adalimumab, y otras alternativas menos estudiadas, como ciclosporina y tacrólimus¹.

La terapia intravenosa con ciclosporina ha demostrado efectividad en pacientes corticorrefractarios; sin embargo, su uso está limitado por sus efectos adversos (EA). Su administración por vía rectal, no ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la colitis distal. Por otro lado, la terapia oral con tacrólimus ha demostrado ser eficaz en pacientes corticorrefractarios¹, pese a que su uso también está limitado por sus potenciales EA: hipertensión, náuseas, diarrea, alteraciones hematológicas e insuficiencia renal². La administración rectal de tacrólimus se ha asociado con niveles valle de fármaco en sangre bajos, por lo que podría tener mejor perfil de seguridad¹.

Se ha evaluado la eficacia del tratamiento local con tacrólimus en tres estudios. En el estudio fase I de van Dieren et al.³ se evaluó la seguridad y eficacia de tacrólimus formulado en enema y supositorio, administrados a 7 pacientes con colitis distal refractaria y 12 con proctitis refractaria como tratamiento de inducción, respectivamente. La dosis diaria administrada fue de 2 mg, pudiendo aumentar a 4 mg en el caso de los enemas si los niveles de tacrólimus en sangre eran indetectables o en ausencia de mejora clínica tras 2 semanas. Manteniendo los niveles de tacrólimus por debajo del límite establecido (12 μ g/l), ningún paciente presentó

EA. Tras 4 semanas de tratamiento, el 83% de los pacientes con proctitis ulcerosa tratados con supositorios y el 60% de los pacientes con colitis distal tratados con enema presentó mejoría del índice de actividad de la enfermedad y el 67% vs 29% mostró mejoría por endoscopia, respectivamente. La mayor eficacia observada con el supositorio es atribuida por los autores a la diferente concentración (2 mg/2 ml de supositorio frente a 2-4 mg/100 ml de enema) y a la extensión de la afectación.

En el estudio piloto de Lawrance et al.² se evaluó la eficacia del preparado de pomada rectal de tacrólimus administrada a 8 pacientes como tratamiento de inducción (4 pacientes presentaban proctitis ulcerosa, 2 colitis distal y 2 colitis extensa). Se administró una dosis de 3 ml de pomada formulada en concentraciones distintas, 0,3 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,8 mg/ml ó 1 mg/ml, dos veces al día, según eficacia y tolerancia. Los dos primeros pacientes iniciaron tratamiento con 3 ml de la pomada 1 mg/ml. Dado que el segundo paciente presentó sensación local de ardor, que desapareció al reducir la concentración a 0,3 mg/ml, los siguientes 6 pacientes iniciaron tratamiento con pomada 0,3 mg/ml. Tras 8 semanas, el 75% de los pacientes logró la remisión clínica.

Tras el estudio piloto, Lawrance et al.⁴ evaluaron la eficacia del preparado de pomada rectal de tacrólimus como terapia de inducción en pacientes con proctitis ulcerosa refractaria en un ensayo doble ciego controlado con placebo. Se incluyeron 21 pacientes, 11 de los cuales recibieron tratamiento con pomada rectal de tacrólimus 0,5 mg/ml 3 ml/12h y 10 recibieron placebo. El ensayo tuvo que ser interrumpido tras el análisis intermedio de los datos ante la evidencia de mayor eficacia en el grupo de tacrólimus. El 73% de los pacientes con tacrólimus alcanzó respuesta clínica frente al 10% en el grupo de placebo ($p=0,004$) a las 8 semanas.

En los tres estudios el tratamiento local fue bien tolerado, sin presentar EA graves, en consonancia con los bajos niveles de tacrólimus en sangre²⁻⁴.

En base a esta bibliografía se decidió la administración local de tacrólimus como alternativa en una paciente con proctitis ulcerosa refractaria al tratamiento convencional.

Notas Clínicas

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 59 años diagnosticada de proctitis ulcerosa con afectación distal limitada (5-10 cm), con signos de actividad inflamatoria moderada. Se inició tratamiento con mesalazina rectal 4 g/día y oral 2 g/12h, obteniendo remisión clínica. A los 6 meses, la paciente sufrió un brote que se logró controlar con la adición de azatioprina oral 150 mg/día y budesonida rectal 2 mg/día en pauta descendente gradual. Tras 13 meses de tratamiento con azatioprina, la paciente presentó leucopenia grave, por lo que se decidió suspender azatioprina y continuar con mesalazina y corticoide. Ante la persistencia de rectorragia, anemia, niveles de proteína C reactiva por encima del rango de normalidad, pico elevado de velocidad de sedimentación globular, signos de actividad intensa y daño inflamatorio profundo, se decidió ingreso hospitalario para administrar metilprednisolona intravenosa, alcanzándose remisión clínica y disminución del grado de afectación de la mucosa. La enfermedad se mantuvo estable durante 7 meses, cuando presentó un nuevo brote de actividad leve-moderada, que se intentó controlar con la reintroducción de azatioprina oral 150 mg/día y budesonida rectal 2 mg/día, pese a lo cual seguía persistiendo hematoquecia y molestia anal constante.

Tras excluir otras causas de falta de respuesta, como incumplimiento terapéutico, infección por citomegalovirus y extensión de afectación más allá del recto, se diagnosticó proctitis ulcerosa refractaria. El siguiente escalón terapéutico sería la introducción de un fármaco anti-TNF α , pero dada la limitada afectación, se decide solicitar tacrólimus rectal como uso fuera de indicación, en base a los resultados publicados en cuadros clínicos similares. En la campana de flujo laminar horizontal del Servicio de Farmacia se preparan jeringas de 1,5 mg/0,3 ml a partir de las ampollas de tacrólimus y se dispensan en una bolsa fotoprotectora junto con enemas de suero fisiológico de 66 ml para su preparación extemporánea en el momento de la administración⁵, siendo estables durante 30 días a 2-8°C⁶.

Una vez obtenido el consentimiento informado, se inicia tratamiento con enema de tacrólimus 1,5 mg/día administrado por la noche, junto con budesonida rectal 2 mg/día y terapia oral con mesalazina 4,8 g/día y azatioprina 150 mg/día. La paciente es evaluada tras 15 días observándose buena tolerancia y mejoría de los síntomas (disminución del número de deposiciones y rectorragia). Tras un mes de tratamiento, los síntomas han remitido por completo y se decide suspender azatioprina por producir de nuevo leucopenia. Dada la buena respuesta, se suspende budesonida y se ajusta la posología de mesalazina oral y tacrólimus, ampliando el intervalo de administración 24-48-72 h en función de los niveles de tacrólimus en sangre (Tabla 1) y sintomatología. Cabe destacar que a los 7 meses la paciente permaneció 20 días sin tratamiento con enema de tacrólimus, reapareciendo rectorragia que fue controlada de nuevo con la reintroducción del tratamiento (1 enema cada 24 horas).

Tras mantener remisión clínica durante 19 meses, presenta un nuevo brote que se diagnostica como pancolitis ulcerosa y se decide suspender el enema de tacrólimus, iniciar corticoterapia y aumentar dosis de mesalazina. Posteriormente se retira el corticoide y se inicia tratamiento con un fármaco anti-TNF α , obteniendo remisión clínica.

Respecto al perfil de seguridad, se ha evaluado según clínica y parámetros bioquímicos (Tabla 2). La paciente no ha presentado ningún EA grave. Debemos destacar que la administración de los enemas se realizaba por la noche y la determinación de los niveles de tacrólimus por la mañana, por lo que las concentraciones obtenidas no corresponden con niveles valle; sin embargo, se mantienen por debajo del límite superior, excepto una de las determinaciones.

Parámetro	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 4	Semana 6	3 meses	5 meses	8 meses	11 meses	14 meses	15 meses
TL (ng/ml)	9,4	10,3	9,5	11,2	14,1	19,8	5,9	16,4	3,3	21,6	6,8

TL: tacrólimus (rango 5-20 ng/ml).

Tabla 1. Evolución de los niveles de tacrólimus en sangre.

Notas Clínicas

Parámetro	Basal	1 mes	3 meses	5 meses	8 meses	11 meses	14 meses	15 meses	18 meses	19 meses
Hb (g/dl)	9,4	10,6	11,4	11,2	12,8	12,9	13,4	12,6	13	10,8
Hto (%)	28,0	30,6	34,8	33,6	38,5	40,0	41,1	39,2	37,5	34,0
PL (10 ³ /μl)	217	258	201	195	186	206	195	222	230	366
LC (10 ³ /μl)	3,00	3,20	4,90	4,70	5,06	6,20	5,30	5,30	7,04	11,0
AST/ALT (U/l)	29/17	25/26	27/26	27/27	31/20	26/20	24/22	33/26	19/15	13/15
FA (U/l)	77	83	110	121	82	100	88	87	97	65
Sodio (mEq/l)	138	139	136	138	136	140	135	137	138	139
Potasio (mEq/l)	4,3	4,4	4,5	4,4	4,8	5,0	4,8	4,6	4,3	-
Glucosa (mg/dl)	94	101	92	90	83	87	96	92	99	88
Urea (mg/dl)	40	43	47	43	45	52	46	45	38	38
CREA (mg/dl)	0,73	0,92	1,12	0,97	0,87	1,00	0,89	0,89	0,92	0,82
PCR (mg/dl)	-	0,14	0,39	0,46	0,16	0,24	0,22	0,31	1,18	0,53
VSG (mm/h)	97	87	64	77	35	46	15	18	89	75

Hb: hemoglobina (rango 12,2-16,5 g/dl), Hto: hematocrito (rango 36-48%), PL: plaquetas (rango 125-450 103/μl), LC: leucocitos (rango 3,90-11,10 103/μl), AST/ALT: aspartato aminotransferasa (rango 0-35 U/l)/ alanina aminotransferasa (rango 0-35 U/l), FA: fosfatasa alcalina (rango 30-120 U/l), Sodio (rango 136-146 mEq/l), Potasio (rango 3,5-5,1 mEq/l), Glucosa (rango 74-106 mg/dl), Urea (rango 17-43 mg/dl), CREA: creatinina (rango 0,51-0,95 mg/dl), PCR: proteína C reactiva (rango 0,00-0,50 mg/dl), VSG: velocidad de sedimentación globular (rango 0-20 mm/h).

Tabla 2. Evolución de los parámetros en sangre durante el tratamiento con enema de tacrólimus.

DISCUSIÓN

La administración de enemas de tacrólimus ha permitido lograr remisión clínica y ser bien tolerada en caso de proctitis ulcerosa resistente. El tratamiento con azatioprina resultó ser efectivo en la primera fase de la enfermedad, sin observar respuesta clínica tras su reintroducción y causando leucopenia grave que obligó a su retirada. En esta situación, la alternativa terapéutica de elección habría sido un anti-TNF α , pero dada la afectación local delimitada y la posibilidad de EA, se decidió utilizar tacrólimus por vía rectal. Debido a la necesidad de iniciar lo antes posible tratamiento local con tacrólimus, la falta de comercialización de formas tópicas rectales de tacrólimus, la ausencia de materia prima disponible para la realización de supositorios y la escasa bibliografía que avalase la superioridad de una forma farmacéutica frente a otra, se consideró la preparación de enemas.

En los estudios publicados²⁻⁴ se determinó la eficacia y seguridad de tacrólimus rectal como terapia de inducción durante máximo 8 semanas. En el estudio retrospectivo de Jaeger et al.⁷, se observó eficacia en el 60% de los pacientes que fueron tratados con supositorios de tacrólimus durante una mediana de 76 días (rango 7-206 días) y, en general, buena tolerancia. En nuestro caso se ha observado beneficio clínico durante 19 meses sin presentar ningún EA grave.

El tratamiento con enema de tacrólimus podría ser una alternativa en pacientes con proctitis ulcerosa refractaria en los que no esté indicado iniciar una terapia sistémica.

Notas Clínicas

BIBLIOGRAFÍA

1. Gecse KB, Lakatos PL. Ulcerative proctitis: an update on the pharmacotherapy and management. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014;15(11):1565-1573 <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.920322>
2. Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(10):1214-20 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03841.x>
3. Van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, et al. Local Application of Tacrolimus in Distal Colitis: Feasible and Safe. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(2):193-198 <https://doi.org/10.1002/ibd.20644>
4. Lawrance IC, Baird A, Lightower D, Radford-Smith G, et al. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(8):1248-1255 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.027>
5. García Muñoz C, Cañamares Orbis I, Méndez Esteban ME, et al. Enema de tacrólimus para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Farm Hosp.* 2012;36(6):544-545 <https://doi.org/10.7399/FH.2012.36.6.61>
6. Casaus Lara ME. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
7. Jaeger SU, Klag T, Hoeger K, Klumpp S, et al. Tacrolimus Suppositories in Therapy-Resistant Ulcerative Proctitis. *Inflamm Intest Dis.* 2018;3:116-124 <https://doi.org/10.1159/000493979>