

TRABAJOS ORIGINALES

Inmunomodulación con tacrólimus (FK506): resultados de un estudio prospectivo, abierto y no controlado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

J. de Oca, L Vilar¹, J. Castellote¹, R. Sánchez Santos, D. Parés, S. Biondo, A. Osorio, C. del Río, E. Jaurrieta y J. Martí Ragué

Servicios de Cirugía General y Digestiva, ¹Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

RESUMEN

El tacrólimus (FK506) es un fármaco inmunomodulador de uso extendido en el ámbito del trasplante de órganos pero del que existe escasa experiencia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Objetivo: analizar la eficacia del tacrólimus en determinadas presentaciones clínicas de la EII caracterizadas por su carácter multirrecidivante.

Pacientes y métodos: los criterios de inclusión fueron: enfermedad de Crohn perianal (ECP) y rectal; reservoritis y cuffitis con afectación severa de la función del reservorio ileoanal (RIA). Todas ellas refractarias al tratamiento convencional. Criterios de valoración clínica: clasificación de Hughes (ECP), índice funcional de Oresland (IO), endoscopia-biopsia y calidad de vida (CV) mediante la versión española del IBDQ. El tacrólimus se administró por vía oral a una dosis de 0,1 mg/kg/día (niveles: 5-15 µg/L). Las respuestas se consideraron completas (RC), parciales (RP) o ausencia de las mismas (FR).

Resultados: diecinueve pacientes entraron en el estudio. La duración media del tratamiento fue de 9,6 ± 6,3 meses. En la ECP hubo un 66% de RC y 33% de RP con desaparición de inflamación, estenosis y úlceras. En pacientes con reservoritis y cuffitis se registró un 77% de RC y RP. Tanto el IO como la CV experimentaron una mejora significativa al finalizar el tratamiento (p<0,006 y 0,002, resp). Los efectos adversos fueron mínimos y controlados regulando las dosis.

Conclusión: el tacrólimus oral es efectivo, de fácil manejo y con escasos efectos adversos en algunas presentaciones clínicas de la EII con marcado carácter recidivante.

Palabras clave: Tacrólimus. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn perianal. Reservoritis.

De Oca J, Vilar L, Castellote J, Sánchez Santos R, Parés D, Biondo S, Osorio A, del Río C, Jaurrieta E, Martí Ragué J. 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: 459-464.

INTRODUCCIÓN

El curso natural de la enfermedad de Crohn (EC) y de la colitis ulcerosa (CU) se caracteriza por un estado crónico de la enfermedad interrumpido por brotes de agudización cuyas bases etiopatogénicas continúan sin esclarecerse. Tanto el manejo médico como el quirúrgico se desenvuelven hoy en día en un escenario terapéutico exclusivamente sintomático en el que la recidiva o la persistencia de la enfermedad constituyen un hecho frecuente. Este carácter recurrente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se hace especialmente notorio en algunas de sus presentaciones clínicas vinculados muy directamente con un procedimiento quirúrgico, como las recidivas anorrectales en la EC, la reservoritis crónica o la mucosa rectal retenida tras una proctocolectomía total restauradora. Antibióticos y corticoides han constituido clásicamente la piedra angular en el tratamiento de la EII en sus diversas presentaciones. El desarrollo de resistencias al tratamiento con corticoides ha dado paso en los últimos años a la entrada en el arsenal terapéutico de nuevos fármacos inmunosupresores de reconocida eficacia en el campo de los trasplantes de órganos.

El tacrólimus (FK 506) es un macrólido aislado en 1984 del hongo *Sterptomyces tsukubaensis* (1). Su mecanismo de acción, similar al de la ciclosporina A (CyA), se centra en la inhibición selectiva de la activación y proliferación de las células CD4+ y por tanto del reconocimiento antigénico y liberación de citoquinas implicadas

Recibido: 07-01-03
Aceptado: 02-04-03

Correspondencia: Javier de Oca. Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet del Llobregat, Barcelona. e-mail: jdeoca@medicina.ub.es

en la cadena inmunológica (2,3). Con una eficacia cien veces superior a la CyA, su uso en el trasplante de órganos sólidos está ampliamente extendido (4-6). Sin embargo, su papel en la enfermedad autoinmune y en la EII ha sido poco estudiado hasta la fecha.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la eficacia del FK 506 en determinadas presentaciones de la EII, como la EC anorrectal y la reservoritis en la CU, en las que de forma cada vez más incuestionable juegan un papel determinante la reacción de las defensas locales y la presencia de la flora intestinal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tanto el diseño como el desarrollo del estudio han sido aprobados por la Agencia Nacional del Medicamento (nº exp. 95/00) y por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestra institución. Se trata de un estudio prospectivo, abierto y no controlado con fecha de inicio en octubre de 2000, correspondiendo los presentes resultados a la revisión efectuada en octubre de 2002. El estudio se ha llevado a cabo íntegramente en la Unidad de Cirugía Colorrectal de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.

Criterios de inclusión

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de EC perianal en los que se ha constatado el fracaso de la terapia con inmunosupresores convencionales y/o antibióticos.

2. Pacientes diagnosticados de EC de afectación colónica a los que se les ha practicado una colectomía subtotal con ileostomía terminal quedando el muñón rectal excluido y con enfermedad residual a dicho nivel, manifestada clínica y endoscópicamente y refractaria al tratamiento tópico con enemas.

3. Pacientes intervenidos de una proctocolectomía total restauradora por CU con reservoritis crónica refractaria al tratamiento con antibióticos.

4. Y, por último, pacientes intervenidos de una proctocolectomía total restauradora por CU con inflamación crónica del segmento de mucosa rectal remanente (cuffitis) rebelde al tratamiento tópico y con compromiso funcional del reservorio.

Todos los pacientes fueron debidamente informados de la finalidad y los métodos del estudio antes de contar con su autorización para formar parte del mismo. Se consideró *a priori* motivo de abandono del estudio el deseo en tal sentido expresado voluntariamente por el paciente, el desarrollo de efectos adversos al fármaco, la mala evolución clínica por la propia patología en estudio o por enfermedad intercurrente o finalmente la falta de cumplimiento del protocolo de estudio.

Valoración clínica

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante procedimientos habituales como la endoscopia con biopsia, estudios radiológicos con contraste y escaneado con isótopos radiactivos.

Para la valoración objetiva de la EC perianal se utilizó la clasificación de Hughes (7) (Tabla I).

Tabla I. Clasificación de Hughes (7) para la valoración de la enfermedad perianal

Ulceración	Fístula/absceso	Estenosis
Ausencia	Ausencia	Ausencia
Fisuras superficiales	Baja/superficial	Estenosis reversible
Úlceras cavitadas	Alta	Estenosis franca

Se consideró respuesta completa el cierre de todos los trayectos fistulosos y ausencia de estenosis o ulceraciones. Una respuesta parcial contemplaba el cierre de la mitad de los trayectos fistulosos y la ausencia de estenosis, inflamación o ulceraciones y finalmente la ausencia de respuesta se atribuyó a los casos de persistencia de los signos y síntomas iniciales al tratamiento.

Para valorar funcionalmente a los pacientes con reservorios ileoanales se utilizó la escala de Öresland (8) (Tabla II). Se determinó la respuesta inicial en el momento en que aparecieron los primeros signos clínicos de mejoría. La decisión de finalizar el tratamiento se tomó en base a la constatación de una respuesta completa, una respuesta parcial sin evidencia de ulterior mejoría o una persistencia o empeoramiento de los síntomas después de un periodo prolongado de tratamiento.

Tabla II. Índice de Öresland para la valoración funcional de los reservorios ileoanales

	0	1	2
Deposiciones diurnas	<4	5	>6
Deposiciones nocturnas	0	>1/semana	>2/noche
Urgencia defecatoria	NO	SÍ	
Incontinencia diurna	NO	>1/semana	
Incontinencia nocturna	NO	>1/semana	
Prurito anal	NO	Ocasional	Permanente
Dificultad de evacuación	NO	SÍ	
Uso pañal diurno	NO	>1/semana	>6
Uso pañal nocturno	NO	>1/semana	>2/noche
Continencia a gases	SÍ	NO	
Restricción dietética	NO	SÍ	
Antidiarreicos	NO	SÍ	
Problemas sociales	NO	SÍ	

Valoración endoscópica e histológica

En los casos de proctitis residual de Crohn, se valoró la ausencia de patrón vascular y la presencia de eritema, hemorragia, aftas, ulceraciones, estenosis y pseudopólipos. La respuesta al tratamiento se objetivó en función de la mejoría, estabilización o empeoramiento de los hallazgos endoscópicos.

En los pacientes con CU intervenidos de una proctocolectomía total restauradora, para cuantificar la intensidad de la reservoritis o de la cuffitis se consideraron tres grados: leve, moderada y grave según criterios endoscópicos e histológicos (Tabla III).

Se consideró respuesta completa la ausencia de síntomas y la mejoría endoscópica; respuesta parcial la presencia de síntomas moderados sin cambios endoscópicos y falta de respuesta, la persistencia o empeoramiento de los signos clínicos y endoscópicos

Tabla III. Valoración endoscópica e histológica de la actividad inflamatoria de los reservorios ileoanales

	Endoscopia	Histología
Actividad leve	Edema, pérdida del patrón vascular, granularidad	Infiltrado de neutrófilos leve
Actividad moderada	Friabilidad, sangrado al roce, exudados	Infiltrado moderado + abscesos cripticos
Actividad severa	Sangrado espontáneo. Ulceraciones	Infiltrado intenso, abscesos y úlceras

Valoración de la calidad de vida

A todos los pacientes que entraron en el estudio se les autoadministró el test de calidad de vida diseñado en la Universidad de McMaster y validado recientemente en su versión española (9). La valoración se repitió al finalizar el tratamiento o a los seis meses de haberlo iniciado en los casos en los que el tratamiento se prolongó por dicho espacio de tiempo o más.

Tratamiento

El tacrólimus se administró de forma oral (Prograf®, Fujisawa, España) a una dosis de 0,1 mg/kg/día, ajustada a unos niveles plasmáticos entre 5 y 15 µg/L y según tolerancia del paciente. Los controles analíticos incluyeron mediciones en sangre de glucosa, creatinina, urea, electrolitos, enzimas hepáticas y hematimetría con coagulación.

Se aceptaron *a priori* otras medicaciones concomitantes como metronidazol, ciprofloxacino, probióticos y corticoides, así como otros inmunosupresores como la azatioprina, siempre y cuando dichos fármacos hubieran sido utilizados hasta el momento de inicio del tratamiento y habiéndose constatado la falta de respuesta clínica a los

misimos. La medicación concomitante se mantuvo durante todo el periodo de estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha efectuado mediante el paquete estadístico SPSS 9.0 realizando test de comparación de medias t de Student para las variables cuantitativas continuas y Chi cuadrado para comparar proporciones en las variables categóricas. El valor de $p < 0,05$ se ha considerado significativo.

RESULTADOS

Diecinueve pacientes entraron en el protocolo de los que dos tuvieron que ser excluidos. Uno por medicación concomitante incompatible con el protocolo de estudio. El otro, afecto de una reservoritis grave requirió ingreso urgente por deshidratación y malnutrición severa. Tras la exéresis del reservorio, el paciente falleció por sepsis y fallo multisistémico. Los datos clínicos de los restantes 17 pacientes se detallan en la tabla IV.

Evolución clínica

La duración media del tratamiento fue de $9,6 \pm 6,3$ meses. Los niveles plasmáticos del fármaco oscilaron entre 6 y 10 µg/L. Como efectos adversos se registraron temblores de manos en cuatro pacientes, un caso de hiperglucemia, una elevación de la creatinina en un paciente con insuficiencia renal crónica, un episodio de diarrea y dos de somnolencia. Todos ellos fueron controlados mediante ajuste de las dosis.

Reservoritis

Nueve pacientes, seis con el diagnóstico de reservoritis y tres de "cuffitis", entraron en el protocolo. La media de edad fue de 40,4 años (17-48) y cinco eran mujeres. La duración del tratamiento osciló entre 1 y 20 meses registrándose una respuesta inicial entre los 7 y los 90 días (media: 24). El índice de Öresland inicial fue de $10,87 \pm 3,90$ (Fig. 1). En el momento de la evaluación del estudio fue de $5,5 \pm 3,54$. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,006$). El grado de actividad según la endoscopia y la biopsia fue al inicio del tratamiento de grave en tres casos y moderado en seis. Al finalizar el periodo de estudio era leve en cinco casos, y grave y moderado en otros dos. En un paciente se registró un empeoramiento de dicho parámetro pese a su mejoría clínica, mientras que en otro no se modificó. Dos pacientes tuvieron entre uno y tres episodios de reservoritis concomitantemente con el tratamiento mientras que en otro no se registró mejoría clínica alguna. Totalizando los datos clínicos y en-

Tabla IV. Casuística del estudio

Diagnóstico	Edad	Sexo	Duración tto. (meses)	Dosis (mg/kg/día)	Niveles ($\mu\text{g/L}$)	Respuesta inicial
Reservoritis	25	M	10	5	6-7	15 días
Reservoritis	63	M	7	4	6-7	28 días
Reservoritis	33	H	20	9	7-8	5 días
Reservoritis	48	H	3	4	5-6	7 días
Reservoritis	46	H	3	4	7-8	90 días
Reservoritis	17	M	1	6	7-8	20 días
Cuffitis	63	H	16	8	6-7	21 días
Cuffitis	26	M	5	4	6-7	15 días
Cuffitis	43	M	9	8	5-6	15 días
Enf. perianal	38	M	24	8	8-9	45 días
Enf. perianal	28	M	11	8	7-8	30 días
Enf. perianal	46	M	2	4	6-7	7 días
Enf. perianal	28	H	5	8	5-6	45 días
Enf. perianal	42	H	13	6	8-9	60 días
Enf. perianal	48	H	4	6	7	10 días
Rectitis	31	H	8	6	10	14 días
Rectitis	34	H	8	4	5	-

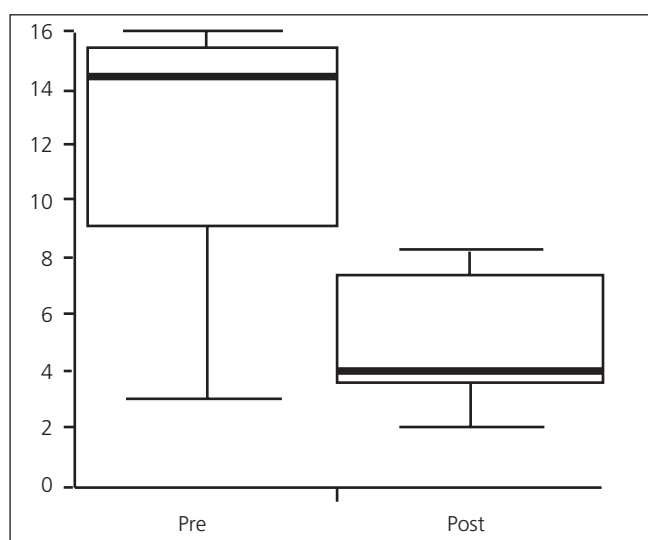


Fig. 1.- Diagrama comparativo del índice de Öresland antes y después del tratamiento. Los límites superior e inferior de las cajas representan los percentiles 75 y 25 respectivamente, mientras que la línea gruesa indica la mediana. La diferencia entre ambos periodos es estadísticamente significativa ($p < 0,006$).

doscópicos, la respuesta fue completa o parcial en siete casos (77%), mientras que en dos no hubo respuesta.

Enfermedad perianal

Seis enfermos entraron en el protocolo. La edad media fue de 38,3 años (28-48) y la mitad eran mujeres. Todos ellos tenían enfermedad de Crohn asociada en colon o intestino delgado excepto una paciente en la que sólo se constató la presencia de enfermedad osteoarticular. Tres pacientes requirieron desbridamientos, colocación de seton y puesta a plano de trayectos fistulosos durante el tratamiento. Éste tuvo una duración entre 4 y 24 meses (media

9,8) con una respuesta inicial entre 7 y 60 días (media 32,8). En cuatro pacientes se registró una respuesta completa con cierre total de los trayectos fistulosos (66%). En uno de ellos se produjo una reactivación de la enfermedad perianal tras la suspensión del tratamiento por lo que tuvo que reiniciarse. Otras dos pacientes con trayectos rectovaginales y perianales han tenido una respuesta parcial (33%) con cierre de estos últimos y persistencia de los primeros. Actualmente sólo un paciente continúa con el tratamiento. Es de destacar la desaparición de los fenómenos de estenosis en los tres casos en los que se presentaron inicialmente así como un caso de ulceración en una paciente.

Rectitis

Dos pacientes varones de 31 y 34 años respectivamente entraron en el protocolo. Ambos estaban afectados de una colitis de Crohn habiéndoseles practicado previamente una colectomía subtotal. El muñón rectal excluido presentaba enfermedad activa en el momento de iniciar el tratamiento con hemorragias, fiebre y mal estado general. En ambos casos, la clínica de rectitis ha desaparecido habiéndose registrado una respuesta inicial a las dos semanas con el cese de las hemorragias. Sin embargo, a nivel endoscópico los cambios más sustanciales han sido sólo la sustitución parcial de úlceras por signos de inflamación crónica.

Calidad de vida (Fig. 2)

Catorce pacientes cumplieron de forma correcta el test IBDQ antes de iniciar el tratamiento y en el momento de la revisión de los resultados. El índice medio de calidad de vida que proporciona dicho instrumento de medición ha sido de $130,5 \pm 35,9$ antes de iniciar el tratamiento y de $186,2 \pm 44,4$ en el momento del cierre parcial del estudio. La diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,002$).

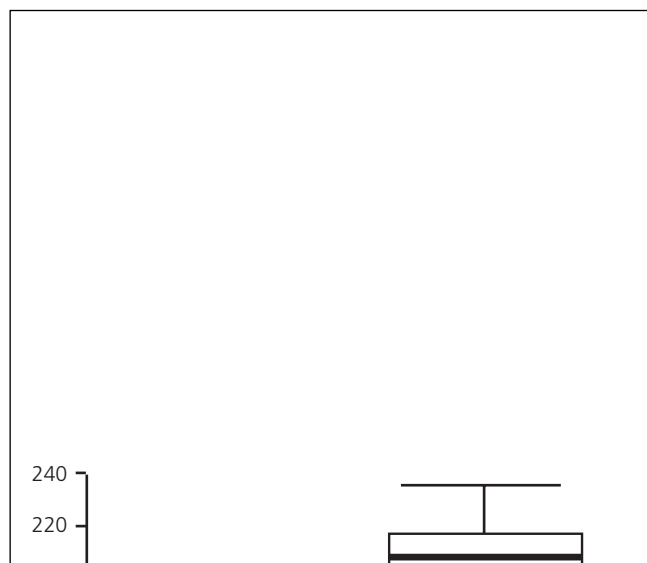


Fig. 2.- Diagrama comparativo del índice de calidad de vida antes y después del tratamiento según el cuestionario sobre enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) en versión española. Los límites superior e inferior de las cajas representan los percentiles 75 y 25 respectivamente, mientras que la línea gruesa indica la mediana. La diferencia entre ambos periodos es estadísticamente significativa ($p < 0,002$).

DISCUSIÓN

A medida en que los estudios sobre factores medioambientales y de predisposición genética se abren camino en el conocimiento de la etiopatogenia de la EII, las opciones terapéuticas siguen sustentándose en el hasta hoy reconocido concepto, de que el daño tisular que acontece en la pared intestinal es consecuencia de un trastorno en la regulación de la respuesta inmune del huésped frente a los antígenos de la flora bacteriana. La introducción de la ciclosporina A supuso un cambio cualitativo en la terapia de la EII por cuanto representaba una actuación terapéutica directa sobre los fenómenos inmunológicos linfocitos T-dependientes en contraposición a los antimetabolitos clásicos como la AZA, 6MP o metotrexato, cuyo mecanismo de acción inmunosupresor era menos comprendido, su eficacia era sólo evidente tras periodos muy prolongados de tratamiento y se acompañaban de un índice alto de efectos adversos (10,11). Sin embargo, la experiencia con la CyA ha puesto de manifiesto un papel terapéutico modesto en el mantenimiento de la remisión, quedando su uso relegado a los brotes fulminantes de CU cuando se administra por vía i.v., siendo su uso por vía oral de escasa efectividad al ser su absorción dependiente de la concentración de bilis y de la integridad de la mucosa intestinal (12,13).

La mayor eficacia del tacrólimus frente a la ciclosporina abrió pronto nuevas posibilidades para su aplicación terapéutica en el campo de las enfermedades autoinmunes y en la EII (14-18).

Nuestro estudio ha puesto de manifiesto la eficacia terapéutica del tacrólimus en algunas presentaciones clínicas de

la EII como la enfermedad de Crohn perianal en la que la recidiva es la tónica dominante. Queremos destacar el hecho de que todos los pacientes incluidos en el estudio mostraron una refractariedad a otros tratamientos con inmunosupresores o antibióticos. Considerando este dato, un índice de respuestas completas superior al 60% en un periodo relativamente corto de tiempo y respaldado con una mejora en la calidad de vida de los pacientes permiten avalar la eficacia de este fármaco, hecho que ya fue puesto de relieve por Lowry en una serie de 11 pacientes con enfermedad perianal en los que el tratamiento con tacrólimus se asoció con análogos de la purina, obteniendo un porcentaje de respuestas completas así mismo del 60% (19). Otros autores como Sandborn, Ierardi y Fellermann han aportado su experiencia con el tacrólimus en la enfermedad fistulizante con porcentajes de remisión próximos al 50% (20-22). Queremos destacar que a diferencia de dichos estudios, las dosificaciones del fármaco en nuestra serie (0,1 mg/kg/día) han sido inferiores a las empleadas por dichos autores (0,1-0,25 mg/kg/día), lo que ha posibilitado una baja incidencia de efectos adversos sin menoscabo en los resultados finales. Pese a todo, en nuestra serie dos casos de fístula rectovaginal han mostrado una especial rebeldía al tratamiento inmunosupresor, por lo que nos inclinamos a pensar que a falta de nuevas experiencias, la cirugía debe ser planteada como tratamiento de elección, quedando el papel de los inmunosupresores centrado fundamentalmente en la reducción de proceso inflamatorio circundante que facilite la ulterior acción quirúrgica.

En los dos casos de rectitis de Crohn, la clínica de inflamación aguda desapareció cediendo la hemorragia y las molestias perianales que le acompañan. Si bien la experiencia es modesta, nos abre la opción a considerar este tratamiento para estos cuadros clínicos en los que el riesgo de proctectomía a los 5 años de exclusión rectal supera el 50% (23).

La experiencia más destacada de la literatura sobre el uso del tacrólimus en la CU es la recientemente publicada por Fellermann en una serie de 38 pacientes (24). En la totalidad de los pacientes se pudo demostrar la mejoría del índice clínico de Truelove evitándose la colectomía en el 90% de los mismos tras 28 días. Curiosamente, los resultados favorables del tacrólimus se alcanzan en dicho estudio por igual cuando el fármaco se administra por vía oral o endovenosa. Otras experiencias previas con buenos resultados quedan limitadas a casos aislados de brotes agudos de la enfermedad (25,26).

Nosotros elegimos la reservoritis como uno de los criterios de inclusión en nuestro estudio porque conceptualmente se reproduce un escenario superponible en muchos aspectos a la CU con la que comparte sintomatología y alteraciones demostradas a nivel de biología molecular (25,26). Experiencias puntuales del uso del tacrólimus en CU y otras enteropatías autoinmunes han mostrado una clara evidencia de su eficacia terapéutica (27,28). Tradicionalmente el enfoque terapéutico de la reservoritis ha ido dirigido a combatir el sobrecrecimiento bacteriano quedando relegado el tratamiento inmunosupresor para

casos muy rebeldes a los antibióticos (29,30). Nuestros resultados ponen de manifiesto que se puede obtener una sustancial mejoría de los pacientes con reservoritis refractaria al tratamiento antibiótico mediante el tacrólimus, hecho éste que queda corroborado por una mejoría significativa en el índice funcional de Öresland.

Por último, hemos querido incluir un estudio sobre calidad de vida de los pacientes por constituir éste un dato imprescindible hoy en día en la valoración de cualquier intervención clínica. El empleo de un instrumento específico para la EII validado en lengua española nos ha permitido corroborar nuestros resultados clínicos con una mejora significativa de los índices de calidad de vida de los pacientes.

Como conclusión, podemos afirmar que los buenos resultados obtenidos con el tacrólimus en las indicaciones clínicas de nuestro estudio añaden una nueva evidencia de su papel crucial en el arsenal terapéutico de la EII, si bien serán necesarios futuros ensayos aleatorios que corroboren su eficacia respecto a otras opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsulubaensis*. I fermentation, isolation and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokio)* 1987; 40: 1249-54.
- Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, Kwok P, Dumomnt F, Lin S, et al. The immunosuppressant FK 506 selectively inhibits expression of early T-cells activation genes. *J Immunol* 1989; 143: 718-23.
- Zeevi A, Duquesnoy R, Eiras G, Rabinowich H, Todo S, Makowka L, et al. Immunosuppressive effect of FK 506 on in vitro lymphocyte alloactivation: synergism with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1987; 19 (Supl. 6): 40.
- Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, Gordon R, Tzakis A, Todo S, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 2977-83.
- Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Fung J, Jensen C, Tzakis A, et al. FK 506 in clinical kidney transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 3065-7.
- Todo S, Tzakis A, Reyes J, Abu-Elmagd K, Casavilla A, Nour BM, et al. Clinical small bowel or small bowel plus liver transplantation under FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23: 3093-8.
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-32.
- Öresland T, Fasth S, Nordgren S, Hultén L. The clinical and functional outcome after restorative proctocolectomy. A prospective study in 100 patients. *Int J Col Dis* 1989; 4: 50-6.
- López-Vivancos J, Casellas F, Badía X, et al. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-80.
- Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 149-53.
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123 (2): 132-42.
- Hinterleitner TA, Petrish W, Aichbichler B, Fickert P, Ranner G, Krejs GJ. Combination of cyclosporine, azathioprine and prednisolone for perineal fistulas in Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 1998; 93 (3): 603-8.
- Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998; 88 (5): 646-9.
- Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, et al. Tacrolimus (FK506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (3): 455-9.
- Carroll PB, Thomson AW, McCauley J, Abu-Elmagd H, Rodriguez-Rilo H, et al. Tacrolimus and therapy of human autoimmune disorders. En: Lieberman R, Mukherjee A, eds. *Principles of drug development in transplantation and autoimmunity*. Austin, Texas: RG Landes Co, 1996. p. 211.
- Steffen R, Wyllie R, Kay M, Kyllonen K, Gramlich T, Petras R. Autoimmune enteropathy in a pediatric patient: partial response to Tacrolimus therapy. *Clinical Pediatrics*, 1997. p. 295-9.
- Lang KA, Peppercorn MA. Promising new agents for the treatment of inflammatory bowel disorders. *Drugs RD* 1999; 1 (3): 237-44.
- Reynolds JC, Trellis DR, Abu-Elmagd K, Fung J. The rationale for FK506 in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7 (2): 208-10.
- 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 (4): 239-45.
- 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 (5): 876-9.
- Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, et al. Oral Tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 371-7.
- Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF. Steroid-unresponsive acute attacks of Inflammatory bowel disease: immunomodulation by Tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (10): 1860-6.
- Yamamoto T, Keighley MRB. Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 3: 280-6.
- Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoef Th, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral Tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8 (5): 317-24.
- Reumax D, Colomberl JF, Duclos B. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies in sera from patients with ulcerative colitis after proctocolectomy with ileo-anal anastomosis. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 523-7.
- Gionchetti P, Campieri M, Belluzi A. Macrophage subpopulations in pouchitis. *Gut* 1992; 33: 1008-10.
- Bousvaros A, Wang A, Leichtner AM. Tacrolimus (FK506) treatment of fulminant colitis in a child. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1996; 23 (3): 329-33.
- 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.
- Hurst RD, Molinari M, Chung P, Rubin M, Michelasi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. *Arch Surg* 1996; 131: 497-502.
- Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis. A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 33-9.