

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Tacrólimus en el tratamiento de colitis ulcerosa infantil, nada nuevo

Fraile Astorga G<sup>1</sup>, Molina Arias M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Cuéllar. Segovia. España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Correspondencia: Garazi Fraile Astorga: [gfrailea@saludcastillayleon.es](mailto:gfrailea@saludcastillayleon.es)

**Palabras clave en español:** colitis ulcerosa; niños; tacrólimus.

**Palabras clave en inglés:** ulcerative colitis; child; tacrolimus.

**Fecha de recepción:** 29 de diciembre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 9 de enero de 2024

**Fecha de publicación del artículo:** 7 de febrero de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:8.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fraile Astorga G, Molina Arias M. Tacrólimus en el tratamiento de colitis ulcerosa infantil, nada nuevo. Evid Pediatr. 2024;20:8.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:8>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

# Tacrólímus en el tratamiento de colitis ulcerosa infantil, nada nuevo

Fraile Astorga G<sup>1</sup>, Molina Arias M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Cuéllar. Segovia. España.

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

**Correspondencia:** Garazi Fraile Astorga: gfrailea@saludcastillayleon.es

**Artículo original:** Bolla R, Goel A, Semwal P, Srivastava A. Oral tacrolimus in steroid refractory and de-pendent pediatric ulcerative colitis-A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77:228-34.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** tacrólímus tiene una respuesta inicial alta en niños con colitis ulcerosa que no han recibido tratamiento biológico. Puede utilizarse eficazmente como puente hacia otras terapias con una supervivencia sin colectomía a un año del 64%.

**Comentario de los revisores:** las limitaciones metodológicas de este estudio impiden sacar conclusiones sobre la utilidad del tratamiento con tacrólímus en niños con colitis ulcerosa corticodependiente o corticorresistente. A la espera de estudios de calidad, debemos seguir aceptando las recomendaciones internacionales actuales para el tratamiento de estos pacientes.

**Palabras clave:** colitis ulcerosa; niños; tacrólímus.

## Tacrolimus in pediatric ulcerative colitis, no news

**Authors' conclusions:** tacrolimus has a high initial response in biologic naïve UC children. It can be effectively used as a bridge to other therapies with a 1-year colectomy-free survival of 64%.

**Reviewers' commentary:** methodological limitations of this study prevent us from drawing conclusions about the role of tacrolimus treatment in steroid refractory and dependent pediatric ulcerative colitis. We must continue to accept current international recommendations for the treatment of these patients.

**Key words:** ulcerative colitis; child; tacrolimus.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con tacrólímus oral en niños con colitis ulcerosa corticodependiente o corticorretractaria.

**Diseño:** revisión sistemática (RS) con metanálisis (MA).

**Fuentes de datos:** búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas PubMed y Scopus sin restricción de lenguaje ni fecha, utilizando los siguientes descriptores: "Adolescent" OR "Child" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Infant, Newborn" OR "Pediatric" OR "Paediatric" AND "Inflammatory Bowel Diseases" OR "Inflammatory Bowel Disease" OR "Ulcerative Colitis" AND "Tacrolimus". También se revisaron las referencias de los artículos encontrados. Última búsqueda el 31 de diciembre de 2021.

**Selección de estudios:** los autores seleccionan estudios pediátricos que tratan sobre el tratamiento con tacrólímus en enfermedad inflamatoria intestinal, sin hacer referencia al tipo de diseño que se considera más adecuado. Para evaluar la calidad de los estudios utilizaron la herramienta AXIS, y para valorar el riesgo de sesgos utilizaron un cuestionario de 20 preguntas con respuesta "sí/no".

**Extracción de datos:** dos revisores independientes realizaron la extracción de datos y las discrepancias se resolvieron de mutuo acuerdo. Se usó el modelo inverso de la varianza para determinar el efecto en el MA, sin especificar si se utilizó un modelo de efectos fijos o uno de efectos aleatorios.

Las variables de resultado principales fueron el porcentaje de respuesta inicial a las 12 semanas (definición clínica: disminución de diarrea sanguinolenta, tenesmo, diarrea, urgencia defecatoria, dependencia de transfusión de sangre e intolerancia

oral tras 3 meses desde el inicio del tratamiento; o índice PUCAI <10 utilizado en 4 de los 7 ensayos incluidos) y el porcentaje de pacientes libres de colectomía al año. Se consideró el efecto según la concentración sérica diana de tacrólimus, si existía corticodependencia o corticorresistencia y según la exposición a biológicos o tiopurinas, entre otros. Se recogieron los efectos adversos.

Se hizo estudio de heterogeneidad mediante valores  $I^2$ . Se hizo análisis de sensibilidad de cada estudio para determinar su efecto sobre la variable de resultado. Se investigó el sesgo de publicación mediante el índice LFK, que determina la asimetría del gráfico en embudo (*funnel plot*). No se hizo meta-regresión (menos de 10 artículos incluidos en la RS).

**Resultados principales:** se obtuvieron 492 posibles artículos, de los cuales 7 se incluyeron en la RS y el MA, con un total de 166 niños (52 corticodependientes, 111 corticorresistentes, 3 sin tratamiento corticoideo, 150 que no habían recibido fármacos biológicos previamente).

La respuesta inicial al tratamiento fue de 84% (intervalo de confianza al 95% [IC 95]: 73 a 93) con  $I^2$  del 50% e índice LFK de -1,36; tras el análisis de sensibilidad se excluyó un estudio, obteniendo una respuesta inicial del 85,3% (IC 95: 76,4 a 92,8) con  $I^2$  de 36,8%. No hubo diferencias entre pacientes con niveles plasmáticos de tacrólimus mayores o menores de 10 ng/ml, ni entre los grupos corticodependiente u corticorresistente. La respuesta en niños expuestos a fármacos biológicos fue del 70%. Solo en 2 estudios se utilizó tacrólimus durante un tiempo prolongado (85 pacientes), presentando remisión clínica a los 12 meses un 15,2% de los pacientes (IC 95: 7 a 21) En cuanto al seguimiento, los datos estaban disponibles en 6 estudios con 160 participantes con una frecuencia acumulada del 64% (IC 95: 53 a 75) libres de colectomía a los 12 meses ( $I^2$  41%). Los efectos secundarios más frecuentes fueron temblores (22,2%) e hipertensión (15,6%). Se tuvo que suspender el tratamiento en el 7,2% (12/166), mientras que en el resto los efectos se controlaron disminuyendo dosis de tacrólimus.

**Conclusión:** el tratamiento con tacrólimus oral se asocia a una alta respuesta en niños con colitis ulcerosa corticorrefractoria o corticodependiente. Puede ser utilizada como puente a otras terapias con un año libre de colectomía del 64%.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** no consta.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** en pacientes con colitis ulcerosa grave que no responden a corticoides las opciones terapéuticas disponibles son fármacos de segunda línea: anti-TNF (infliximab habitualmente) o inhibidores de calcineurina (ciclosporina o

tacrólimus); estos últimos no son medicación de mantenimiento, por lo que se utilizan para inducir remisión clínica y pasar a tratamiento de mantenimiento con tiopurina o vedolizumab. La mayoría de los estudios publicados sobre la eficacia de tacrólimus en colitis ulcerosa (CU) son estudios retrospectivos y con escaso número de pacientes, por lo que los autores se plantean hacer una revisión sistemática del tema.

**Validez o rigor científico:** de 492 posibles artículos, se incluyeron 7. Los objetivos no están bien definidos. Aunque se dirige a pacientes pediátricos con colitis ulcerosa resistente o dependiente de corticoides tratados con tacrólimus, no se especifica claramente el patrón de comparación y se define de forma muy laxa la variable de resultado.

La búsqueda es amplia, pero solo utiliza dos bases de datos y no se realiza búsqueda de literatura gris. No existe una definición clara de los criterios de inclusión y exclusión, ni se especifica el tipo de diseño buscado.

En cuanto al análisis de resultados, no se especifica el método empleado para combinar los estudios primarios y, aunque los parámetros de heterogeneidad estadística no son muy elevados, la amplia heterogeneidad clínica de los estudios primarios (diseño, dosis, comparación, situación clínica, seguimiento, etc.) cuestiona la idoneidad de realizar un análisis de síntesis cuantitativo.

**Importancia clínica:** se encuentra respuesta inicial en el 84% de los pacientes (IC 95: 73 a 93), con poca eficacia a largo plazo (15,2%, IC 95: 7 a 21), con un 64% libres de colectomía al año (IC 95: 53 a 75) y con la mayoría de los efectos secundarios reversibles o sin ellos al disminuir la dosis. Sin embargo, la diversidad clínica de los diferentes estudios impide valorar de forma adecuada una medida global de resultado.

Los datos publicados en esta RS con MA van en línea con los publicados por otros autores como en una RS<sup>2</sup> en pacientes adultos o una revisión Cochrane<sup>3</sup> sobre la eficacia de tacrólimus en colitis ulcerosa (sin filtro de edad e incluyendo solo ensayos clínicos con comparativa tacrólimus frente a placebo), pero se trata de estudios con baja calidad debido al diseño del estudio, en general retrospectivos, o al escaso número de participantes en los ensayos clínicos, con pérdidas de seguimiento, corto periodo de seguimiento y sin definiciones estandarizadas.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** las limitaciones metodológicas de este estudio impiden sacar conclusiones sobre la utilidad del tratamiento con tacrólimus en niños con colitis ulcerosa corticodependiente o corticorresistente. A la espera de estudios de calidad, debemos seguir aceptando las recomendaciones internacionales actuales<sup>1</sup> para el tratamiento de estos pacientes.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, . Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis-an evidence-based consensus guideline from the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:292-310.
2. 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.
3. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Pana M, Gasiea R, Moran GW. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in corticosteroid-refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7:CD007216.