

Posibles indicaciones del tratamiento de las enfermedades autoinmunes con tacrolimus

B. Sádaba, JR. Azanza, E. García Quetglas, V. Fernández

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

Belén Sádaba
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(bsadaba@unav.es)

Resumen

Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor, que puede ser útil en el tratamiento de enfermedades de origen autoinmune, por la misma vía que ha demostrado ampliamente su eficacia en el campo de los trasplantes de órganos.

Diferentes comunicaciones en la bibliografía indican que este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de enfermedades tan variadas como la enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmunes, diferentes procesos dermatológicos, renales, reumatológicos, neurológicos o de afectación ocular.

En esta revisión se han evaluado 130 comunicaciones que muestran en qué medida puede optarse por utilizar tacrolimus como tratamiento de enfermedades autoinmunes, sus características farmacológicas y los datos de eficacia y tolerancia que han sido descritos.

No cabe duda de que queda por completar el conocimiento sobre la utilidad de este fármaco en estas indicaciones, resolviendo dudas sobre la posibilidad de utilizarlo de forma más precoz, la dosis y la duración más adecuada del tratamiento en cada indicación o el seguimiento de estos pacientes: utilidad de la monitorización y forma de minimizar la aparición de efectos adversos.

Palabras clave: Tacrolimus. Enfermedades autoinmunes. Enfermedad inflamatoria intestinal. Inmunosupresores.

Tacrolimus

Tacrolimus es un inmunosupresor que actúa principalmente sobre la enzima calcineurina, inhibiendo la activación y proliferación de los linfocitos T, células que participan en el desarrollo de algunas enfermedades inflamatorias crónicas, también denominadas enfermedades autoinmunes. La enfermedad autoinmune se produce cuando se desencadena una respuesta inmunitaria específica contra antígenos del propio organismo, reacción que se cronifica en el tiempo y que da lugar a un daño inflamatorio crónico de los tejidos.

Como en cualquier activación de la respuesta inmunitaria, en las enfermedades autoinmunes las células T reconocen a un péptido con capacidad antigénica. Tras este reconocimiento los linfocitos transmiten las señales de activación al interior de la

Summary

Tacrolimus is an immunosuppressive drug used most successfully as a primary drug to suppress the rejection of transplants. Tacrolimus may also be useful as a novel therapy for autoimmune disease.

There are various reports in the bibliography about the use of tacrolimus in the treatment of some autoimmune diseases: inflammatory bowel disease, autoimmune hepatitis, cutaneous, neurologic, renal, endocrine or eye disease.

In this review of more than 130 papers, we discuss the rationale for the use of tacrolimus in autoimmune disease and report the clinical experience with the drug in the management of a variety of autoimmune diseases.

But, although there are a lot questions that require future research (dose, duration of treatment, when to begin tacrolimus treatment, how to monitor it, etc.), there is also wide experience with tacrolimus in the treatment of this type of disease.

Key words: Tacrolimus. Autoimmune diseases. Inflammatory bowel disease. Immunosuppressive drug.

célula. El calcio iónico actúa como mediador intracelular, de forma que tras una elevación de las concentraciones de calcio en el citosol, se activa la calcineurina. Ésta se une al factor nuclear NF-AT, que junto a otros factores estimulados por otra vía como NF-kB y AP-1, promueven en el núcleo la transcripción de múltiples genes que intervienen en la respuesta inmune e inflamatoria, dando lugar a diferentes citoquinas, inicialmente interleucina-2 (IL-2). El factor nuclear NF-kB se encuentra en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras denominadas IκB, encargadas de bloquear su transporte al interior del núcleo. Cuando el linfocito se activa, una cinasa específica fosforila IκB, la disocia del factor nuclear y permite que este se transloque al núcleo. AP-1 se encuentra en el núcleo en condiciones de reposo. Cuando el linfocito se activa, participa junto con los factores NF-AT y NF-kB favoreciendo la transcripción genética¹.

Tras una prolongada estimulación, los linfocitos T pueden mostrar dos patrones: T_H1 y T_H2 . Los linfocitos T_H1 segregan IL-2, IL-12 e interferón γ y los T_H2 : IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10. Estas citoquinas ejercen diferentes efectos, las segregadas por los T_H1 son proinflamatorias, además estos linfocitos son los responsables de la generación de células T citotóxicas, de la hipersensibilidad retardada y de los rechazos de aloinjertos. Los T_H2 producen citoquinas reguladoras, responsables de la activación de las células B y de la diferenciación de células presentadoras de antígenos².

La activación de los linfocitos T también estimula diferentes oncogenes, los *ras* inducen cambios morfológicos, independencia del anclaje y mayor secreción de factores de proliferación, los *myc* proporcionan la capacidad de proliferar sin límites, los *jun* codifican para el factor de transcripción AP-1³.

La IL-2 activa otros linfocitos e induce la presencia de un receptor propio, lo cual favorece la amplificación de la respuesta inmunitaria, es decir, la diferenciación y proliferación de linfocitos específicos frente a esa molécula antigénica. En las enfermedades autoinmunes, el hecho de que exista una exposición continua a ese antígeno, propio del organismo, cronifica esta cascada inmunitaria, responsable de la lesión que va destruyendo el tejido objetivo de la acción linfocitaria.

En muchas de las enfermedades autoinmunes se han conseguido conocer los antígenos responsables de la respuesta inmunitaria. En la Tabla 1 se exponen algunas de estas enfermedades y el antígeno responsable. En otros casos la etiopatogenia de estos procesos todavía no es completamente conocida.

Las células T_H , ambos subtipos, desempeñan un papel crucial en las primeras etapas de la enfermedad autoinmune, en general contando con la colaboración de los macrófagos como células presentadoras de antígenos. Esta implicación se ha observado claramente en las enfermedades autoinmunes hepáticas, en la cirrosis biliar primaria y en la artritis reumatoide³. Existen otras enfermedades en las que es más importante la implicación de la inmunidad humoral, como es el caso del lupus eritematoso sistémico o del síndrome nefrótico, inmunidad que también se inicia con la participación de los linfocitos T.

Considerando estas cuestiones, los fármacos con capacidad para frenar la cascada inmunitaria y que lo hacen actuando fundamentalmente sobre los linfocitos T, pueden ser activos en el control de este tipo de enfermedades. Tacrolimus es uno de estos fármacos, que actúa inhibiendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos T.

Mecanismo de acción de tacrolimus

Tacrolimus es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Se une a la inmunofilina FKBP12, tras lo que sufre un cambio conformacional, transformándose en una molécula muy polar. Tacrolimus posee dos dominios, uno de unión a su receptor y otro efector, que interactúa con la calcineurina. La enzima FKBP es una rotamasa que induce este cambio conformacional, de forma que se favorece la interacción de tacrolimus con la calcineurina, a la que inhibe. Como consecuencia, se bloquea la defosforilación del factor nuclear NF-AT y su translocación al núcleo celular del linfocito T, por lo que se bloquean la expresión de los genes de las citoquinas.

Además tacrolimus inhibe la fosforilación de la proteína I κ B, con lo que impide la disociación y bloquea la translocación al núcleo del otro factor nuclear, NF- κ B.

En conjunto, este fármaco inhibe la transcripción de varios genes. Todo esto desemboca en la inhibición de la síntesis de diferentes citoquinas, principalmente la IL-2, pero también IL-3, IL-4, el factor de necrosis tumoral α (TNF α), el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el interferón γ ⁴.

El bloqueo de estas citoquinas es clave para inhibir la activación de las células T y, por tanto, la respuesta inmunitaria dependiente (Figura 1).

Farmacología de tacrolimus

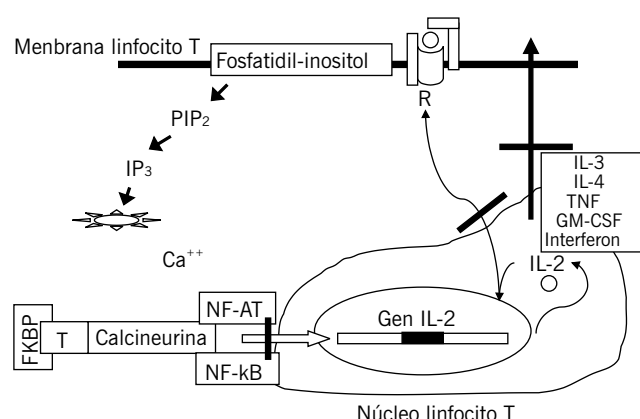
Tacrolimus tiene una estructura química compleja, que condiciona sus características farmacocinéticas (Figura 2). La

Tabla 1. Enfermedades autoinmunes clasificadas por el mecanismo inmunopatogénico

Síndrome	Autoantígeno
Tipo II, Ac contra Ag de la superficie celular o de la matriz	
Anemia hemolítica autoinmune	Ag Rh
Púrpura trombocitopénica autoinmune	Integrina de plaquetas GpIIb:IIIa
Síndrome Goodpasture	Dominio no colágeno del colágeno de tipo IV de la membrana basal
Pénfigo vulgar	Cadherina epidérmica
Miastenia gravis	Receptor acetilcolina
Fiebre reumática aguda	Ag Streptococcus, Ac con reacción cruzada con músculo cardíaco
Tipo III, enfermedad por inmunocomplejos	
Crioglobulinemia esencial mixta	Complejos de factor reumatoide IgG
Lupus eritematoso sistémico	ADN, histonas, ribosomas, snRNP, scRNP
Tipo IV, enfermedad mediada por células T	
Diabetes mellitus insulino dependiente	Ag de las células b pancreáticas
Artritis reumatoide	desconocido
Encefalomiелitis autoinmune, esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina, proteína proteolípídica, glucoproteína de mielina de oligodendrocito

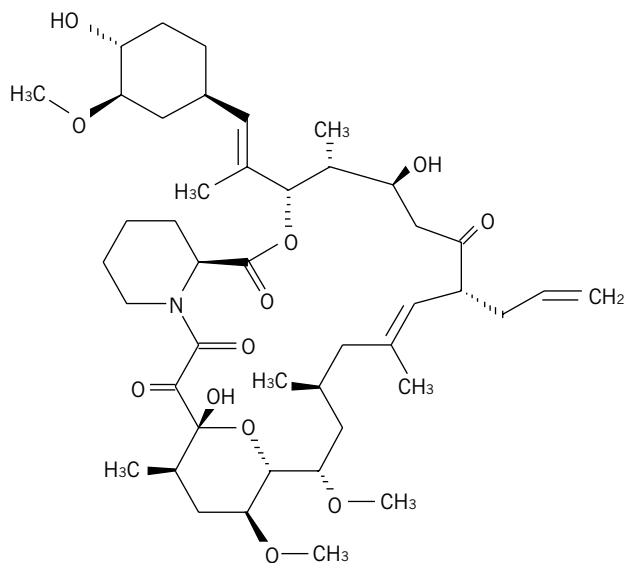
Ag: antígeno; Ac: anticuerpo

Figura 1. Mecanismo de acción de tacrolimus



PIP: fosfatidil inositol bifosfato; IP3: inositol trifosfato; Ca⁺⁺: calcio; FKBP: inmunofilina fijadora de tacrolimus; T: tacrolimus; NF-AT y NF-kB: factores de estimulación nuclear; R: receptor de interleucina 2 que interviene en el reconocimiento antigénico

Figura 2. Estructura química de tacrolimus



administración de tacrolimus puede realizarse por vía intravenosa u oral para conseguir un efecto sistémico. La absorción por vía oral es variable, presentando una biodisponibilidad del 20-25%. Los alimentos reducen la absorción de este fármaco, por lo que se aconseja retrasar la ingesta al menos una hora desde la administración del fármaco. Administrado de forma tópica en la piel apenas se absorbe, por lo que tacrolimus no se detecta en sangre salvo que exista una alteración importante en la función de barrera cutánea.

Circula en sangre unido de forma mayoritaria a los glóbulos rojos y en el plasma más del 98% se une a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina y a la α_1 -glicoproteína. Se elimina principalmente por metabolización hepáti-

ca a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Los metabolitos se eliminan por vía biliar. La semivida de eliminación es variable, entre 12 y 35 horas⁵.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con tacrolimus son dosis-dependientes, destacándose la nefrotoxicidad, que se manifiesta con incrementos de la creatinina sérica, hiperpotasemia, hipomagnesemia, reducción de la filtración glomerular y daño tubular. La mejor forma de minimizar la aparición de este acontecimiento adverso es mantener las concentraciones sanguíneas dentro del rango terapéutico, que se ha situado entre 5 y 20 ng/ml. Por encima de este rango, el riesgo de nefrotoxicidad es mayor⁶.

Otras alteraciones relacionadas con tacrolimus son la hiperlipemia, intolerancia hidr carbonada, ansiedad y diferentes alteraciones neurológicas (temblor, cefalea, alteración del sueño, afasia, disartria, convulsiones, encefalopatía, coma). Además se han registrado reacciones anafilácticas a uno de los componentes de la formulación intravenosa.

El tacrolimus en las enfermedades del tracto gastrointestinal

Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias intestinales crónicas del intestino. Se generan por el efecto de desencadenantes que inducen una respuesta inmunitaria anormal responsable de la inflamación crónica del intestino, facilitada tanto por problemas en la función de barrera del epitelio intestinal, como en el sistema inmunitario de la mucosa, además de por factores genéticos⁷.

La colitis ulcerosa es un proceso crónico que se caracteriza por la presencia de úlceras a lo largo de la mucosa del colon, manifestándose en forma de hemorragia rectal, tenesmo y diarrea. Puede complicarse con manifestaciones locales como el desarrollo de colitis, megacolon tóxico o perforaciones, incluso puede evolucionar hacia una neoplasia colorrectal. En la mucosa de pacientes con esta enfermedad domina la presencia de linfocitos T_H2⁷.

La terapéutica depende de la localización y extensión de la enfermedad y se basa en fármacos antiinflamatorios, como los derivados del ácido 5-aminosalicílico (sulfasalacina y mesalamina). Estos fármacos son eficaces en cerca del 50% de los pacientes, consiguiendo cierto grado de remisión. En los procesos graves y moderados son los corticoesteroides el tratamiento estándar. En los casos leves el tratamiento se realiza preferentemente de forma tópica mediante la administración de enemas, recurriendo a la administración sistémica cuando no se consigue la remisión de los síntomas. En la actualidad, dada la toxicidad de los corticoesteroides, se está intentando la administración de otros fármacos inmunosupresores⁸.

Por su parte, la enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico que puede afectar a cualquier parte de la mucosa gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. La afectación más frecuente se centra en el intestino delgado, manifestándose en forma de dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso y fiebre. La enfermedad puede evolucionar en dos formas, una obstructiva y otra fistulizante. En la mucosa de los pacientes con esta enfermedad domina la presencia de linfocitos

T_H1⁷ y el tratamiento también se basa en los 5-aminosalicilatos, además de antibióticos, corticoesteroides y otros inmunosupresores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexate. La ciclosporina A es una opción para pacientes que no responden a otros tratamientos pero que no pueden ser sometidos a cirugía. Recientemente se ha introducido en la terapéutica el infliximab, un anticuerpo monoclonal contra el TNF- α , que consigue una tasa de respuestas elevada, incluso en el cierre de fístulas⁸⁻⁹.

En conjunto, entre el 85 y el 90% de los pacientes que presentan una enfermedad inflamatoria intestinal responden al tratamiento con salicilatos o con corticoesteroides. Pero, además de los pacientes sin respuesta, hay otro grupo de población que no tolera los corticoesteroides, por sus efectos secundarios. Por ello se han introducido los fármacos inmunosupresores en la terapéutica de estos procesos. La azatioprina, el metotrexate o la 6-mercaptopurina, que son eficaces, necesitan un periodo de tiempo largo para ejercer su efecto máximo, de al menos 12 semanas. El efecto de ciclosporina A es mucho más rápido, se observa ya en las dos primeras semanas desde el inicio del tratamiento intravenoso, aunque su uso prolongado no es tan eficaz, sobre todo en la enfermedad de Crohn¹⁰.

Al igual que ciclosporina A, tacrolimus puede ser eficaz en el tratamiento de este tipo de procesos, dado que comparten un mecanismo de acción similar. Una diferencia entre ambos inmunosupresores es el proceso de absorción intestinal, muy variable en la ciclosporina A, pues depende del flujo intestinal y de la integridad de la mucosa mientras que tacrolimus es útil en los procesos donde la mucosa no está integra¹¹.

Las primeras publicaciones sobre la utilidad de tacrolimus en el tratamiento de estas enfermedades eran poco explícitas, apenas comentaban la utilización de este fármaco. Hasta ahora, la utilización de tacrolimus en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se ha limitado a los pacientes que no habían respondido a tratamientos previos o que presentaban problemas de tolerancia. En muchos de los estudios la administración de tacrolimus se ha realizado como paso previo para el tratamiento con otros fármacos de efecto más lento, como 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexate. En general los pacientes recibían estos fármacos de forma concomitante y con frecuencia con corticoesteroides, de los que en general se consiguió reducir la dosis durante el tratamiento con tacrolimus.

Carrol *et al.*³, trataron 17 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn con tacrolimus. La mayoría de ellos presentaban complicaciones, con múltiples fístulas perianales, vaginales, vesicales o cutáneas. No siempre fue posible erradicar la enfermedad intestinal, pero en todos los casos pudieron controlarse las complicaciones, lo cual facilitó el tratamiento quirúrgico, contraindicado anteriormente. Además, trataron 19 pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa, aunque en estos casos sus conclusiones sobre la utilidad de tacrolimus no fueron tan evidentes.

Sandborn¹² trató a tres pacientes con una dosis inicial de 0,15-0,3 mg/kg/día de tacrolimus por vía oral, ajustándola para mantener unas concentraciones pre-dosis entre 10 y 20 ng/ml. El tratamiento se mantuvo entre 4 y 14 semanas. En todos los casos se observó la desaparición o una mejoría de las alteraciones macroscópicas, de las úlceras y de las fístulas. En todos ellos tacrolimus se utilizó durante el tiempo suficiente para servir de puente a otras medicaciones (metotrexate o 6-

mercaptopurina), aunque no se describe la evolución posterior, tras la retirada de tacrolimus.

Fellermann *et al.*¹³, utilizaron el fármaco en 11 pacientes que presentaban alguna enfermedad inflamatoria intestinal resistente a corticoesteroides, en un estudio abierto, prospectivo y no controlado. La administración se realizó inicialmente por vía endovenosa, pasando a oral entre 7 y 10 días después. Consiguieron que el cuadro agudo remitiera en 9 pacientes, cinco de los cuales no sufrieron ninguna recaída con una evolución media de 9 meses (rango entre 3 y 16 meses). En todos los casos en los que se observó una remisión de los síntomas, fue posible reducir la dosis diaria de corticoesteroides, por debajo de 10 mg/día de prednisona y en cuatro de ellos pudo prescindirse de este tratamiento. Posteriormente publicaron la evolución de 21 pacientes¹⁴ y la de 38 pacientes¹⁵ diagnosticados de colitis refractaria a otros tratamientos, a los que administró tacrolimus durante una media de 8 meses. Esta es la serie de pacientes más amplia entre las publicadas en la utilización de tacrolimus como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estudiaron dos grupos de enfermos, a 18 de ellos les administraron tacrolimus por vía endovenosa durante un máximo de 14 días antes de pasar a vía oral. Los otros 20 pacientes recibieron tratamiento oral desde el principio. A los tres meses de tratamiento observaron una remisión completa de los síntomas en 13 de los pacientes, otros 11 presentaron una remisión parcial. El dato más relevante fue que en 25 de los 38 pacientes se evitó la realización de una colectomía a los 28 días de tratamiento y, tras un seguimiento medio de 16 meses, el porcentaje de pacientes que fueron sometidos a esta cirugía fue del 34%. La administración de tacrolimus por vía endovenosa apenas modificó la necesidad de colectomía. Tampoco se observaron diferencias en la evolución clínica dependiendo la vía de administración de este fármaco.

Ierardi *et al.*¹⁶, describen la evolución de 13 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn. Estos pacientes recibieron dosis de tacrolimus ajustadas para mantener unas concentraciones sanguíneas mínimas entre 5 y 10 ng/ml, valores más bajos que los comentados en publicaciones previas, pues tenían una amplia experiencia en el manejo de este fármaco en pacientes trasplantados. Encontraron mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes, retraso en la cirugía, que fue necesaria únicamente en dos casos, y la posibilidad de suspender el tratamiento con esteroides, dado que únicamente cinco pacientes los necesitaron en reagudizaciones observadas a lo largo del tratamiento con tacrolimus (27 meses de media)¹⁶⁻¹⁷. Con anterioridad habían descrito la eficacia de tacrolimus en cerrar fístulas en la enfermedad de Crohn¹⁸.

Amo *et al.*¹⁹, presentan la evolución de 5 pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa y 6 con enfermedad de Crohn. Fueron tratados con tacrolimus porque presentaron un brote agudo severo resistente a corticoesteroides, o bien no habían tolerado otros fármacos inmunosupresores. En 10 de ellos se observó una remisión completa de la enfermedad, en el otro la remisión fue parcial. La mejoría se observó en los primeros siete días tras el inicio del tratamiento, se mantuvo tacrolimus durante una media de 7 meses (entre 3 y 16), tiempo durante el cual 8 pacientes no presentaron manifestaciones de la enfermedad. Otras comunicaciones describen nuevos casos controlados con tacrolimus²⁰⁻²².

Bousvaros *et al.*²³, describen inicialmente la respuesta de tres niños menores de 1 año, diagnosticados de una enfermedad inflamatoria intestinal que respondieron al tratamiento con tacrolimus, después de que ni los corticoesteroides ni la ciclosporina A pudieran controlar el cuadro. El mismo grupo²⁴ describió los resultados de un estudio abierto en el que se incluyeron 14 niños menores de cinco años, con un episodio de colitis severa. El 69% de los niños evolucionaron de forma satisfactoria, aunque únicamente el 38% pudo evitar sufrir una colectomía en el año siguiente al inicio del tratamiento. También se han observado respuestas positivas a la administración de tacrolimus en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que necesitaron someterse a un trasplante hepático²⁵.

Recientemente se han conocido los primeros datos de la utilización de tacrolimus en pacientes con enfermedad de Crohn en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en el que se incluyeron 48 pacientes que presentaban una enfermedad de Crohn complicada con fístulas perianales o enterocutáneas. La dosis de tacrolimus fue de 0,2 mg/kg/día. Cuando los pacientes recibían otros fármacos activos, la posología se mantuvo sin modificar durante las 10 semanas que duró el estudio. En el 43% de los pacientes tratados con tacrolimus se observó una clara mejoría, en contraste con el 8% de los que recibieron placebo, aunque no se observaron diferencias en cuanto al cierre de las fístulas²⁶.

Las observaciones realizadas hasta la actualidad sostienen que la administración de tacrolimus en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal es útil en el caso de pacientes que presentan complicaciones (fístulas..) o que no toleran o no responden a otros tratamientos. La administración endovenosa de tacrolimus no es necesaria para controlar el cuadro agudo, pues la respuesta al tratamiento es independiente de la vía de administración del fármaco. Las dosis utilizadas hasta el momento son similares a las utilizadas en los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido (0,1-0,3 mg/kg/día por vía oral), dosis que se han ajustado para obtener una concentración mínima (previa a la dosis) entre 5 y 15 ng/ml. La duración del tratamiento descrito es variable y todavía no hay datos sobre el tiempo aconsejable para administrar tacrolimus ni sobre las posibles recaídas relacionadas con la suspensión de la medicación. De los datos obtenidos en el campo de los trasplantes se conoce que es posible el tratamiento durante periodos largos de tiempo, con los riesgos de efectos adversos ya comentados, pero sin duda es necesario realizar más estudios prospectivos y controlados para establecer la verdadera utilidad de tacrolimus en esta indicación y las condiciones de uso.

Otras alteraciones gastrointestinales

Carroll *et al.*³, describieron la evolución de 4 pacientes que presentaban una enfermedad celíaca tras iniciar tratamiento con tacrolimus. En todos ellos mejoró la absorción de D-xilosa. También se observó una mejoría en las alteraciones observadas en la biopsia intestinal, así como en las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad (hipogonadismo, queilitis, pérdida de pelo, fatiga, hipocalcemia).

Enfermedades hepáticas autoinmunes

Algunas enfermedades hepáticas se producen como consecuencia de alteraciones en la respuesta inmunológica, entre

ellas destacan la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y la colangitis esclerosante primaria.

Se han identificado autoantígenos en la hepatitis autoinmune (isoenzimas CYP2D6, receptores de sialoglicoproteínas) además de otros factores desencadenantes de la enfermedad como diferentes virus o fármacos²⁷. El tratamiento estándar de este proceso son los corticoesteroides asociados o no a azatioprina, pero se ha observado una alta tasa de recaídas tras la suspensión de la medicación. Además un 10-15% de pacientes no responden a este tratamiento. En estos casos se ha intentado controlar la enfermedad utilizando otros fármacos inmunosupresores, entre los que se incluye tacrolimus²⁸⁻³¹.

Los primeros resultados de la eficacia de tacrolimus en el tratamiento de la hepatitis autoinmune fueron descritos por Van Thiel *et al.*³². Después de 3 meses de tratamiento con dosis bajas de tacrolimus, observaron en 21 pacientes una mejoría de las pruebas de función hepática, con descensos de hasta un 80% en los valores de las transaminasas en suero. Estos resultados se mantuvieron a lo largo de un año de tratamiento.

Heneghan *et al.*³⁰, observaron que la asociación de dosis bajas de tacrolimus y de prednisolona mejoraba la función hepática en seis de los siete pacientes tratados, tanto en la evaluación efectuada al mes como a los 3 meses de tratamiento. La respuesta fue mejor en los pacientes que habían presentado el cuadro de forma aguda y no tenían cirrosis.

Carroll *et al.*³, observaron una respuesta favorable en 21 pacientes que presentaban hepatitis autoinmune tras recibir tratamiento con tacrolimus. La mitad no había respondido al tratamiento con corticoesteroides y en un caso tampoco a ciclosporina A. Entre los enfermos tratados con tacrolimus por presentar una enfermedad hepática con base inmunológica, la respuesta más rápida y consistente se observó en la hepatitis autoinmune.

Van Thiel *et al.*³³, presentaron buenos resultados en 10 pacientes diagnosticados de colangitis esclerosante primaria, en los que la administración de dosis bajas de tacrolimus produjo un importante descenso de las cifras de bilirrubina y de fosfatasa alcalina. Carroll *et al.*³, también describieron una dramática reducción de las cifras de bilirrubina y fosfatasa alcalina en sangre en 11 pacientes que presentaban colangitis esclerosante primaria. La respuesta en las cifras de enzimas hepáticas fue más lenta.

También se ha comprobado una respuesta adecuada en la mayoría de los 16 pacientes que presentaban cirrosis biliar primaria y que fueron tratados con tacrolimus; los valores de bilirrubina y fosfatasa alcalina en sangre se redujeron de forma importante después de 270 días de tratamiento³. Resultados similares se observaron en un grupo de 20 pacientes con cirrosis biliar primaria, en los que la administración de tacrolimus para conseguir concentraciones sanguíneas entre 0,6 y 1,2 ng/ml, se asoció a una mejoría importante de las enzimas hepáticas en sangre³⁴.

Muchos de los pacientes que presentan alguno de estos procesos autoinmunes que afectan al hígado requieren un trasplante hepático y como consecuencia, tratamiento inmunosupresor. Algunos autores han descrito un 17% de recurrencia de cirrosis biliar primaria en el hígado trasplantado 3 años después, aunque no hay datos sobre la medicación concomitante³⁵. Otros autores³⁶ describen la recurrencia del proceso

autoinmune en el hígado receptor en el 24,8% de los pacientes cuando se habían suspendido los corticoesteroides.

Por tanto, aunque se han observado resultados positivos en el tratamiento con tacrolimus de diferentes procesos autoinmunes que afectan al hígado, todavía son necesarios estudios en grupos más amplios de población, evaluando de forma comparativa los resultados con otros tratamientos. Es necesario conocer si es posible retirar los corticoesteroides sin riesgos para el paciente³⁷ y confirmar si son suficientes valores de concentraciones sanguíneas tan bajos como los observados por McMichael *et al.*³⁴, para controlar la evolución clínica en estos pacientes.

Enfermedades autoinmunes dermatológicas

En muchas de las enfermedades cutáneas subyace una alteración inmunitaria, por lo que en su tratamiento se han utilizado diferentes fármacos inmunosupresores. Inicialmente fueron los corticoesteroides los fármacos de primera elección, pero debido a los problemas de tolerancia que presentan, se están utilizando y estudiando otros fármacos como ciclosporina A o tacrolimus.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la administración sistémica o tópica de tacrolimus en muchos procesos cutáneos. Tacrolimus administrado de forma tópica apenas se absorbe en la piel y no se detecta en sangre salvo que exista una alteración importante en la función de barrera cutánea. La administración tópica apenas presenta alteraciones sistémicas, pero puede producir alteraciones locales como irritación, enrojecimiento, ardor, sensación de escozor o aumento del picor en la zona de aplicación de la pomada. Tacrolimus no afecta a la proliferación de los queratocitos ni interfiere con la síntesis de colágeno³⁸. La principal ventaja de la administración tópica es que la eficacia se mantiene sin producir efectos secundarios sistémicos, además tacrolimus no produce atrofia de la dermis, a diferencia de los corticoesteroides, que pueden producirla después de aplicaciones repetidas y prolongadas³⁹.

Las razones que defienden la utilidad de este fármaco en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas cutáneas se basan en sus efectos sobre diferentes células situadas en la piel. Tacrolimus actúa sobre los mastocitos, células implicadas en la patogénesis del prurito y de diferentes alteraciones cutáneas, tales como el eczema atópico. También inhibe la liberación de histamina desde los mastocitos activados por la IgE y desde los basófilos dependientes de la IL-3⁵, mecanismos que le convierten en un fármaco útil en el control del prurito. Además, en las células estimuladas por la histamina reducen la producción de citoquinas quimiotácticas, fundamentalmente IL-8 que actúa induciendo la quimiotaxis de monocitos⁴⁰.

El uso tópico de este fármaco ha mostrado una adecuada eficacia en muchos procesos cutáneos, mejorando la tolerancia a este tratamiento. La absorción a través de la piel puede ser elevada en pacientes con el síndrome de Netherton, una eritrodermia congénita en la que la administración de tacrolimus de forma tópica conduce a concentraciones sanguíneas similares a la administración oral⁴¹. Aunque la oclusión no mejora la penetración cutánea, parece importante para lograr unos buenos resultados en situaciones especiales.

Dermatitis atópica

Es la enfermedad cutánea con la que mayor experiencia existe en el tratamiento con tacrolimus. Es también una de las enfermedades inflamatorias crónicas cutáneas más frecuentes, afecta hasta al 20% de los niños y a un 4,7% de adultos en los países desarrollados⁴². Se caracteriza por la presencia de lesiones eczematosas, pruriginosas, localizadas fundamentalmente en cara, cuello y flexuras de las extremidades. La piel es particularmente seca y propensa a presentar infecciones cutáneas. Existe una base genética predisponente, a la que se suman diferentes factores desencadenantes. Se ha observado un incremento de linfocitos T activados, un desequilibrio entre los subtipos T_H1 y T_H2, un aumento del número de células de Langerhans y una superproducción de IgE en la piel, responsable de la liberación exagerada de histamina.

Tacrolimus se ha utilizado en el tratamiento de la dermatitis atópica localmente⁶, indicación para la que está aprobado su uso actualmente en España. Inicialmente se observó que la administración de tacrolimus en diferentes concentraciones mostraba una eficacia dosis dependiente, con importante mejoría de las lesiones eczematosas⁴³ y diferentes estudios multicéntricos, controlados, confirmaron los resultados iniciales⁴⁴⁻⁴⁷. En estos estudios la administración de diferentes preparados de tacrolimus obtuvo resultados similares, a concentraciones de 0,03%, 0,1% y 0,3%; siendo todos ellos superiores a placebo, tanto en niños como en adultos. En los niños, las pomadas de 0,03% y 0,1% fueron más eficaces que la hidrocortisona tópica⁴⁵, aunque en los adultos los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas con la administración tópica de corticoesteroides⁴⁶.

Todos los estudios publicados hasta el momento defienden la eficacia de tacrolimus tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica, a concentraciones entre 0,03 y 0,3%. La absorción en todos los casos fue limitada, siendo las concentraciones en sangre muy bajas. Como consecuencia, no se observaron acontecimientos adversos sistémicos asociados a la administración de este fármaco, sino únicamente alteraciones locales en la zona de aplicación de la pomada. En general, fueron efectos transitorios que mejoraban de forma paralela a la dermatitis. Sí se observó algún caso de foliculitis o de herpes simple en el lugar de aplicación.

La mejoría de las lesiones se produce rápidamente, observándose evidente a la semana del inicio del tratamiento. Hasta el momento, los estudios comparativos con corticoesteroides muestran resultados al menos similares.

Pypoderma gangrenoso

Es una enfermedad crónica de la piel, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de úlceras necrotizantes, muy dolorosas, predominantemente en tronco y extremidades inferiores. La enfermedad progresa rápidamente y, con frecuencia, se acompaña de otras manifestaciones como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o alteraciones de las inmunoglobulinas.

El primer estudio que evaluó la eficacia de tacrolimus en pacientes con pypoderma gangrenoso resistente a otros tratamientos, incluyó a 4 pacientes que recibieron una dosis de 0,3 mg/kg/día. Se observó una respuesta inicial espectacular, con una reducción del dolor y curación de las úlceras en 4-8 sema-

nas. Dos de estos pacientes presentaban además lesiones fistulosas perianales como consecuencia de una enfermedad de Crohn. En ambos casos también estas lesiones remitieron con el tratamiento⁴⁸. Posteriormente se han descrito nuevos casos confirmando la eficacia de este fármaco, incluso a dosis inferiores, entre 0,1-0,15 mg/kg/día y manteniendo concentraciones sanguíneas pre-dosis entre 1 y 3,8 ng/ml^{49-51,3}. Con valores sanguíneos por debajo de 1 ng/ml, se ha observado una recaída de las lesiones cutáneas, que remitieron al incrementar la dosis del fármaco. Además de las lesiones cutáneas desaparecieron los signos de afectación articular⁴⁹.

También se han observado resultados positivos en la administración tópica cutánea, tanto en combinación con tacrolimus por vía sistémica como en monoterapia. Jolles *et al.*⁵², describieron la respuesta de las lesiones cutáneas en una paciente que presentaba pioderma gangrenoso asociado a enfermedad de Crohn. Esta mujer recibió tratamiento sistémico con 0,3 mg/kg/día, consiguiéndose la resolución del cuadro. En un segundo episodio fue necesario además la aplicación tópica oclusiva de tacrolimus al 0,1% para obtenerse el cierre de las lesiones en 3 meses.

Por su parte, Schuppe *et al.*⁵³, utilizaron una solución de tacrolimus al 0,5% para tratar las lesiones cutáneas en una paciente con pioderma gangrenoso, durante 12 semanas. Con este tratamiento consiguieron que cicatrizaran las lesiones, lo que no se había conseguido previamente con la administración de corticoesteroides. Reich *et al.*⁵⁴, describieron la respuesta a la administración de tacrolimus tópico, al 0,1% en dos pacientes. En ambos casos los pacientes recibían ciclosporina A por vía oral, y la administración de tacrolimus tópico aceleró la evolución de las úlceras cutáneas, que cerraron a las 10 semanas de iniciado tratamiento.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad frecuente, que afecta al 1-2% de la población y cursa con la presencia de lesiones cutáneas eritematosas y escamosas en localizaciones típicas. La citoquina IL-8 ejerce un papel relevante en el desarrollo de esta enfermedad, su receptor está hiperexpresado en la epidermis, lo cual se asocia a una proliferación de queratinocitos y a un importante infiltrado de leucocitos (neutrófilos y linfocitos T), responsables de las manifestaciones cutáneas⁶.

Los primeros datos sobre la utilidad de tacrolimus en el tratamiento de la psoriasis mostraron una buena respuesta en 7 pacientes, cuatro de ellos habían recibido un trasplante renal. Tras una semana con 0,15 mg/kg cada 12 horas de tacrolimus se observó una mejoría significativa de las lesiones, que remitieron completamente a las tres semanas de tratamiento (55). Jegasothy *et al.*⁵⁶, mostraron la remisión de las lesiones recalcitrantes en 7 pacientes con psoriasis tras la administración de 0,15 mg/kg, cada 12 horas, durante 4 semanas. Con posterioridad se mostraron resultados similares en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, en el que se incluyeron 50 pacientes; de ellos 27 recibieron tacrolimus a dosis entre 0,05 y 0,15 mg/kg, el resto placebo. Después de 9 semanas de tratamiento, en las que se mantuvieron concentraciones sanguíneas de tacrolimus en torno a 10 ng/ml, se observó una importante reducción de la sintomatología, de acuerdo con la escala PASI (Psoriasis area and severity index). El 83% de los

pacientes tratados con tacrolimus evolucionaron favorablemente, frente al 43% de los tratados con placebo ($p < 0,02$)⁵⁷.

También se ha utilizado tacrolimus en administración tópica en el tratamiento de las lesiones cutáneas de la psoriasis, aunque los resultados en este caso son contradictorios. Zonneveld *et al.*⁵⁸, estudiaron la respuesta a la administración de una preparación de tacrolimus al 0,3%, comparándola con placebo, viendo que no había diferencias entre ambas estrategias en el tratamiento de placas crónicas de psoriasis. En cambio, Remitz *et al.*⁵⁹, utilizaron diferentes productos con curas oclusivas, después de descamar las lesiones con vaselina salicilica al 2%. Tacrolimus fue estadísticamente mejor que el placebo en la reducción de la infiltración, eritema y grosor epidérmico, y mejor que calcipotriol en la reducción de la infiltración y el eritema de las placas.

Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria cutánea que cursa con la aparición de pápulas poligonales, pruriginosas, de color púrpura. Las manifestaciones erosivas en la mucosa son especialmente resistentes al tratamiento tópico, que requieren con frecuencia la administración de corticoesteroides o retinoides de forma crónica. Otros inmunosupresores pueden ser eficaces en el tratamiento de esta enfermedad.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de una solución de tacrolimus al 1% en el tratamiento de lesiones erosivas en la mucosa oral, después de la aplicación 2-4 veces al día, durante 4 semanas ó 6 meses. Este tratamiento mejora tanto el dolor como la sensación de quemazón, además de conseguir la curación de las erosiones⁶⁰⁻⁶². Resultados similares se han descrito en pacientes con liquen plano vulvo-vaginal⁶³, pero la remisión de los síntomas no es permanente, dado que aparecen recaídas después de la suspensión del tratamiento.

Alopecia areata

Esta enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la pérdida de pelo localizada, está producida por la presencia de un infiltrado mononuclear alrededor de los folículos pilosos. La experiencia en personas con esta alteración es reducida, limitada a unos pocos casos, la mayoría de ellos pacientes en los que otros tratamientos ya habían fracasado. Tampoco con la administración tópica de tacrolimus se ha observado crecimiento de pelo, tal como se esperaba después de los datos observados en animales⁶⁴⁻⁶⁷, aunque se ha descrito el caso de algún paciente que dejó de presentar alopecia después de un trasplante hepático y de recibir tacrolimus como fármaco inmunosupresor de base⁶⁸.

Enfermedad de Behçet

Esta enfermedad autoinmune se caracteriza por la presencia de úlceras recurrentes en boca y genitales, uveitis, retinitis vascular y lesiones cutáneas como eritema nodoso, nódulos acneiformes o lesiones papulopustulosas.

Koga *et al.*⁶⁹, publicaron la evolución de una paciente diagnosticada de enfermedad de Behçet con afectación pulmonar, renal, neurológica, panuveitis, aftas orales y genitales y foliculitis. La administración de 0,1 mg/kg, durante 8 semanas, resolvió la afectación pulmonar y mejoró tanto la afectación ocular como la cutánea. También Sakane *et al.*⁷⁰, describieron una mejoría

importante, dosis-dependiente, de las lesiones cutáneas con tacrolimus en pacientes con esta enfermedad, aunque este estudio prospectivo, abierto, iba dirigido a conocer la dosis inicial adecuada para controlar las lesiones oculares de estos pacientes.

Esclerodermia

Morton y Powell⁷¹ describieron la evolución de 8 pacientes diagnosticados de esclerodermia que no habían respondido a ciclosporina A. Estos pacientes recibieron una dosis de tacrolimus entre 0,03 y 0,1 mg/kg diarios. La mitad de los pacientes debieron suspender este tratamiento, tres de ellos porque no obtuvieron un beneficio terapéutico, el otro por intolerancia debido al desarrollo de un proceso diarreico. Los pacientes que respondieron lo hicieron en diferente forma, dos de ellos evolucionaron favorablemente, tanto en las manifestaciones cutáneas como en otras alteraciones (artritis, disfagia). Otro paciente se estabilizó, de forma que no evolucionaron las alteraciones cutáneas, en el último se observó una ligera mejoría tanto en la piel como en las artralgias que presentaba. Steen⁷² observó una buena evolución en los cinco pacientes que mantuvieron el tratamiento con tacrolimus, al menos 6 meses, en los que la piel recuperó sus características normales. Los otros cinco pacientes incluidos en su estudio tuvieron que suspender la administración de tacrolimus, en dos casos por una recaída.

Vitíligo

Esta enfermedad cutánea idiopática cursa con despigmentación de la piel y el pelo. Aunque son muchas las hipótesis sobre su etiopatogenia, existe evidencia experimental de que está implicada en cierta medida una alteración de la respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. Por ello, se ha intentado la utilización de tacrolimus en el tratamiento de este proceso.

Travis *et al.*⁷³, comentan tres casos en los que la aplicación de tacrolimus por vía tópica consigue repigmentar todas las lesiones completamente, en un plazo entre 2 y 4 meses, sin observarse recaídas después de 9 meses de seguimiento, a pesar de haberse suspendido la administración del inmunosupresor. Plettenberg *et al.*⁷⁴, describieron otro caso en el que la administración de tacrolimus por vía tópica, durante 3 meses, consiguió una repigmentación completa de las lesiones que presentaba en la barbilla y en el cuello.

Además, se han publicado los resultados de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con la administración tópica de clobetasol, en el que se incluyeron 20 niños. En este estudio se observaron resultados similares tras la administración de tacrolimus y del corticoesteroide tópico, de forma que el 90% de los pacientes tuvo algún grado de repigmentación de sus lesiones. El porcentaje medio de repigmentación de las lesiones fue de 49,3% con clobetasol y de 41,3% con tacrolimus, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. Los autores destacan que la pigmentación conseguida con tacrolimus fue homogénea, sin presentar la hiperpigmentación en los bordes frecuente en la administración de corticoesteroides. Además, no se observó atrofia cutánea⁷⁵.

Otras alteraciones dermatológicas

Allen *et al.*⁴¹, describieron la evolución de tres niños que presentaban el síndrome de Netherton, una eritrodermia con-

génita asociada a retraso en el crecimiento y defectos en el crecimiento del pelo. Estos tres niños respondieron al tratamiento con tacrolimus tópico al 0,1%, dos veces al día en las lesiones cutáneas.

En un paciente que presentaba lesiones dérmicas en el contexto de una dermatomiositis amioipática (eritema malar, en espalda y cuello, pápulas de Gottron) tacrolimus también ha mostrado utilidad por vía tópica durante 4 semanas⁷⁶.

Jorizzo *et al.*⁷⁷, también comentó el caso de un paciente con dermatomiositis sin manifestaciones musculares, cuyas lesiones cutáneas respondieron a la administración de tacrolimus por vía tópica.

Carrol *et al.*⁷⁸, han descrito la respuesta de un niño con epidermolisis bullosa distrófica al tratamiento con tacrolimus por vía oral. Fue posible una reducción de las lesiones cutáneas que ocupaban el 84% del cuerpo hasta una afectación durante el tratamiento del 15%. Las lesiones antes ampollas, pasaron a tener un aspecto seco, y la incidencia de infecciones se redujo, así como el absentismo escolar del paciente.

La administración por vía tópica ha obtenido buenos resultados en el tratamiento de diferentes manifestaciones cutáneas de otras enfermedades autoinmunes, como el caso de una paciente que presentaba una úlcera en la pierna como consecuencia de una vasculitis, en el curso de una artritis reumatoide. La administración de tacrolimus tópico consiguió cerrar una úlcera que no había respondido a ningún otro tratamiento⁷⁹. En el tratamiento de las lesiones cutáneas asociadas al lupus eritematoso sistémico la administración tópica de tacrolimus se ha recogido en un mayor número de publicaciones, en las que muchos de sus autores son favorables a considerar la utilidad de este fármaco en esta indicación⁸⁰⁻⁸¹.

Tacrolimus también se ha usado en el tratamiento tópico de lesiones orales o en el periné asociadas a la enfermedad de Crohn⁸², rosácea o en la dermatitis de contacto⁸³.

Utilización de tacrolimus en nefrología

Además de su utilidad en los trasplantes renales, indicación más que probada, tacrolimus puede tener utilidad en algunas lesiones glomerulares en las que interviene algún mecanismo inmunológico (hialinosis focal y segmentaria, glomerulonefritis mesangial, membranosa o con lesiones mínimas). Ya se han publicado datos en un número considerable de pacientes, generalmente refractarios a otros tratamientos. En general la respuesta al tratamiento con tacrolimus es adecuada, con una reducción significativa de la proteinuria. Pero con los datos publicados todavía quedan algunas dudas, sobre la duración del tratamiento, dado que con demasiada frecuencia se han observado recaídas tras la retirada del mismo. Lo que parece claro es que la duración de la remisión de la proteinuria es un buen indicador de la prevención de deterioro renal.

Muchas enfermedades renales tienen su origen en una respuesta inmunitaria tanto celular como humoral, ya sea en la circulación sistémica o en el parénquima renal. El depósito de anticuerpos así como la inmunidad mediada por células son dos de los procesos más característicos productores de daño tisular que causan lesión glomerular.

Como consecuencia, se han utilizado diferentes inmunosupresores en el tratamiento de estos procesos, como los

corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina o clorambucilo y recientemente se han incorporado otros fármacos inmunosupresores, inicialmente ciclosporina A y posteriormente tacrolimus. Estudios *in vitro* y en animales han mostrado la eficacia de tacrolimus en diferentes modelos de glomerulonefritis⁸⁴⁻⁸⁷.

McCauley *et al.*⁸⁸, describieron los primeros resultados del uso de tacrolimus en dos pacientes que presentaban un síndrome nefrótico corticorresistente. Posteriormente realizaron un estudio abierto en 7 pacientes que presentaban un síndrome nefrótico corticorresistente debido a la presencia de alguna glomerulopatía (esclerosis focal y segmentaria, mesangial o membranosa). Se observó una reducción de un 50% en la proteinuria en todos los pacientes y en tres de ellos la remisión se consideró completa⁸⁹. El mismo grupo estudió una serie de pacientes con trasplante renal y en los que había reaparecido la enfermedad de base, y observaron resultados favorables tras la administración de tacrolimus. Dado el escaso número de pacientes, no demostraron diferencias estadísticamente significativas con la situación basal. En cualquier caso, 6 de los 10 pacientes en los que reapareció una glomeruloesclerosis focal en el nuevo órgano y un paciente que presentó una glomerulonefritis membranosa de *novo*, presentaron una reducción significativa de la proteinuria de 24 horas, mostrando tras el tratamiento con tacrolimus cifras inferiores en un 50% a las previas⁹⁰. Estos resultados fueron mejores en pacientes que no presentaban un rechazo crónico del injerto, en los que la insuficiencia renal no estaba muy avanzada y en los que la reparación de la glomerulopatía no había sido demasiado rápida. En general el control del síndrome nefrótico se produjo en pocas semanas, aunque algunos pacientes necesitaron un tratamiento más prolongado⁹¹.

Schweda *et al.*⁹², describieron el caso de una mujer que presentaba un síndrome nefrótico como consecuencia de una glomerulonefritis de cambios mínimos, resistente tanto a corticoesteroides como a ciclosporina A. Tras un año de tratamiento con tacrolimus se objetivó la remisión de las lesiones histológicas. Se mantuvieron concentraciones mínimas del inmunosupresor en sangre en torno a 5 ng/ml, con buena tolerancia, después de 20 meses de tratamiento. El mismo grupo describió el caso de un paciente de 59 años con glomeruloesclerosis focal corticorresistente, que mejoró tras la administración de tacrolimus⁹³.

Segarra *et al.*⁹⁴, analizaron la evolución de 25 enfermos con un síndrome nefrótico como consecuencia de la hialinosis focal y segmentaria que sufrían. La administración de tacrolimus asociado a prednisona consiguió una remisión completa del cuadro, en el 40,9% de los pacientes, resultado esperanzador si se considera que todos los pacientes habían presentado resistencia a otros fármacos como corticoesteroides, ciclosporina A o clorambucilo. Un 28% más de pacientes presentó una remisión parcial. El tiempo medio en observarse la respuesta al tratamiento fue de 112 días. La remisión de la proteinuria no se asoció con ninguna de las características de la enfermedad estudiadas como proteinuria basal, fibrosis intersticial o síndrome nefrótico; tampoco con las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre.

Entre 1 y 4 meses después de la suspensión del tratamiento, tanto de tacrolimus como de prednisona, se observó que el 76% de los pacientes habían recaído. Una segunda tanda de

tratamiento consiguió algún tipo de remisión del cuadro en todos los pacientes. En el seguimiento de estos pacientes durante dos años, se observó que, en los que habían presentado alguna respuesta al tratamiento con tacrolimus, el deterioro de la función renal era menor.

Los autores concluyen que una remisión mantenida de la enfermedad sólo puede conseguirse con tratamientos prolongados y que la mejoría renal depende fundamentalmente de que la remisión de la proteinuria sea prolongada. Los resultados globales mostraron que se obtuvo una remisión estable de la proteinuria tras la administración de tacrolimus y prednisona en el 28% y el 48% de los pacientes tras 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente. Un número importante de estos pacientes había desarrollado resistencia al tratamiento con ciclosporina A.

Szeto *et al.*⁹⁵, describen la evolución de tres pacientes diagnosticados de glomerulopatía membranosa idiopática, causante de un síndrome nefrótico, con resistencia a otros inmunosupresores. Tras la administración de 0,2 mg/kg/día de tacrolimus, durante 6 meses, en asociación a corticoesteroides, experimentaron una clara mejoría; uno de ellos presentó una remisión completa, en los otros dos la proteinuria se redujo en más del 50%. Aunque tras la suspensión de la medicación dos de los pacientes empeoraron, en ningún caso se llegó a la situación de deterioro basal.

Mendizabal *et al.*⁹⁶⁻⁹⁷, comunicaron la utilización de tacrolimus en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en niños. La reducción en el número de recaídas de uno de los pacientes, la posibilidad de reducir la dosis de corticoesteroides en otro y la remisión completa en un tercero son resultados esperanzadores, que deberán confirmarse en estudios más amplios a largo plazo. Pennesi *et al.*⁹⁸, han descrito el caso de un paciente de 17 años que padecía un síndrome nefrótico como consecuencia de una glomerulonefritis de mínimos cambios, resistente a los diferentes tratamientos utilizados, pero que remitió completamente tras la administración de tacrolimus. En este paciente fue posible suspender el tratamiento con corticoesteroides y la evolución y tolerancia han sido adecuadas después de 28 meses de tratamiento. Sin embargo, también se encuentran casos que no han respondido a este tratamiento o que han desarrollado la enfermedad glomerular previa en el órgano trasplantado cuando recibían tratamiento con tacrolimus⁹⁹.

En los pacientes con glomerulonefritis que no responden al tratamiento convencional, la utilización de inmunosupresores como tacrolimus puede resultar beneficiosa, aunque todavía queda camino que recorrer para tener la evidencia de su utilidad¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Utilización del tacrolimus en enfermedades reumáticas

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, de origen multifactorial, dado que sobre una predisposición genética parece que existen otros estímulos capaces de poner en marcha una respuesta autoinmune que se perpetúa. Por ello, tacrolimus es un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de este proceso. Así lo muestran los resultados obtenidos en animales, en diferentes modelos, en los que es capaz de prevenir el desarrollo de artritis inducidas por diferentes antígenos y

además presenta un efecto antiinflamatorio potente, asociado con la supresión de la producción de IL-6 y de óxido nítrico, así como por la reducción en la expresión de los receptores de la IL-2 en los linfocitos¹⁰².

Hasta el momento se dispone de información sobre algunos casos de pacientes que han recibido este tratamiento, la mayoría presentaban formas de la enfermedad refractarias a otros tratamientos.

Goel *et al.*¹⁰³, expusieron la evolución de 4 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide juvenil refractaria, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 6,4 años. Se administró tacrolimus durante una media de 10,8 meses, manteniendo concentraciones mínimas en sangre entre 10 y 20 ng/ml. Todos los pacientes respondieron favorablemente, de forma que fue posible reducir la dosis de corticoesteroides y el número de ingresos hospitalarios. En todos los pacientes mejoraron los marcadores de enfermedad (VSG, hematocrito, número de plaquetas, albúmina sérica, receptores de IL-2), con una mejoría clínica y reducción del dolor articular.

Posteriormente, Gremillon *et al.*¹⁰⁴, describieron la evolución de 12 pacientes con una artritis reumatoide refractaria a otros tratamientos. Cinco de los pacientes no pudieron mantener la administración de tacrolimus por intolerancia (náuseas, cefalea, diarrea, dolor torácico) o empeoramiento. El resto de pacientes recibió dosis crecientes de tacrolimus, entre 2 y 6 mg diarios, durante seis meses. Todos ellos mostraron una mejoría entre el 20% y el 50% en los parámetros definidos por el ACR (American College Rheumatology).

Un año más tarde, este grupo publicó los resultados, añadiendo a los datos anteriores una descripción de la evolución de los 7 pacientes, durante dos años de tratamiento con tacrolimus. Todos ellos mantuvieron la respuesta, con la excepción de uno de ellos, que presentó una recaída a los 9 meses de tratamiento¹⁰⁵.

Furst *et al.*¹⁰⁶, efectuaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en el que incluyeron 268 pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide refractaria al tratamiento con metotrexate. El estudio comparó cuatro grupos según el tratamiento; un grupo placebo y tres grupos con diferentes dosis de tacrolimus (1, 3 y 5 mg diarios). Todos los pacientes habían presentado resistencia a dosis medias de metotrexate de 15,2 mg/semana o bien no toleraban esta medicación. La respuesta, observada según los criterios del ACR, fue dosis dependiente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en conseguir una mejoría del 20% en estos parámetros entre la dosis más baja y el placebo. Pero las otras dos dosis sí mostraron diferencias. El grado de mejoría de la capacidad funcional medida por estándares definidos (HAQ) fue significativo a partir de la administración de 3 mg/día, se observó menos tensión articular, disminución del número de articulaciones inflamadas, reducción del dolor y mejoría funcional en los pacientes. Los efectos en la analítica mostraron una reducción de los valores de marcadores inflamatorios, VSG y proteína C reactiva. Debido a la toxicidad renal dosis dependiente, postularon que la administración de 3 mg diarios sería la pauta recomendable, sin olvidar que hay pacientes que responden a dosis inferiores que, individualmente, habría que considerar.

Arnal *et al.*¹⁰⁷, describen dos series de pacientes. Una de ellas con 5 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, que habían presentado alguna intolerancia a ciclosporina A. En

estos enfermos se mantuvo la administración de metotrexate, dosis bajas de prednisona y de forma esporádica, algún AINE. La administración de 4-5 mg diarios de tacrolimus consiguió una mejoría objetiva de los parámetros clínicos a partir de las 8 semanas de tratamiento y respuesta mantenida después de 4-8 meses. Uno de los pacientes debió suspender la administración del fármaco por presentar un cuadro de aplasia de la serie roja que desapareció tras la retirada.

La segunda serie incluyó 8 pacientes con artritis crónica juvenil que intoleraron ciclosporina A o no la absorbían de forma adecuada. La administración de 0,1-0,2 mg/kg de tacrolimus al día mantuvo concentraciones mínimas entre 5 y 10 ng/ml, lo cual permitió que estos pacientes presentaran una mejoría clínica y biológica. En dos de los pacientes fue posible reducir de forma importante la dosis de corticoesteroides.

También se ha utilizado tacrolimus en el tratamiento de vasculitis, como la granulomatosis de Wegener, con buenos resultados, aunque no se han publicado de forma pormenorizada¹⁰⁸.

Se han descrito pacientes afectados de polimiosistis inflamatoria idiopática, que respondieron al tratamiento con tacrolimus. Incluso se observó mejoría en las manifestaciones extramusculares, como es el caso de las lesiones intersticiales pulmonares que respondieron al tratamiento en cuatro de los cinco pacientes que las presentaban¹⁰⁹. Algunos autores consideran que el tratamiento con tacrolimus es prometedor en estos procesos musculares y realmente es una opción en pacientes con miopatías inflamatorias que no responden a otros tratamientos¹¹⁰⁻¹¹², pero también hay autores que consideran necesario comprobar con estudios controlados la utilización de este fármaco de forma regular, en las etapas iniciales del tratamiento y no sólo cuando han fracasado otros fármacos. Cada vez está más aceptada la idea de que el tratamiento inicial debe ser más agresivo, incluyendo desde el principio tratamientos combinados¹¹³.

El lupus eritematoso es una enfermedad crónica autoinmune que puede presentarse con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas. Este proceso se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos y de la membrana celular. Existe una hiperactividad de las células T y una producción de autoanticuerpos dependientes de la activación T, que produce lesiones en diferentes tejidos. Puede afectar a cualquier órgano, aunque las manifestaciones más frecuentes son las alteraciones musculoesqueléticas, incluyendo la artritis, y las lesiones cutáneas¹¹⁴. La evolución de este cuadro se caracteriza por la alternancia de remisiones y exacerbaciones.

Su heterogeneidad hace que la evolución sea impredecible. De hecho, el pronóstico en un paciente concreto es incierto y por ello, es complicada la elección del tratamiento adecuado. Dentro de los fármacos que pueden utilizarse para combatir esta enfermedad, existen abundantes datos sobre la utilidad de tacrolimus. En estudios experimentales se ha observado su capacidad para inhibir de forma dosis dependiente la proliferación de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos, reducir los síntomas y aumentar la supervivencia global de los animales¹¹⁵⁻¹¹⁶.

Kilian *et al.*¹¹⁷, describieron el caso de una paciente que presentaba una forma atípica de lupus, de 27 años de evolución, manifestada en forma de infecciones recurrentes, alergias múltiples y alteraciones analíticas. Después de recibir diferen-

tes tratamientos a lo largo del proceso, había desarrollado hipersensibilidad a la ciclosporina A. La administración de 0,13 mg/kg de tacrolimus al día durante ocho meses consiguió reducir el número de reagudizaciones⁷. Duddridge y Powell¹¹⁸ publicaron la evolución de tres pacientes que presentaban un cuadro severo de lupus eritematoso sistémico que no había podido controlarse con la administración de ciclosporina A y ciclofosfamida. Dos de los pacientes respondieron a la administración de tacrolimus, con dosis entre 0,06 y 0,18 mg/kg/día. Uno de ellos presentó mejoría de las alteraciones analíticas (leucopenia, hipocomplementemia, incremento de la VSG), tras 5 meses de tratamiento. Otro mejoró el cuadro de vasculitis digital y artritis y el tercero no respondió a la administración de tacrolimus, después de dos meses de tratamiento, con 0,17 mg/kg/día.

Datos prometedores respecto a la utilidad de los inmunosupresores en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico se han observado también en pacientes trasplantados. Una de las manifestaciones de esta enfermedad es la afectación renal que, en ocasiones, conduce a un trasplante renal. Grimbert *et al.*¹¹⁹, describen en 1998 una serie de 53 pacientes que recibieron un trasplante renal como consecuencia de una nefritis lúpica terminal. Este grupo describió que la supervivencia de estos pacientes y de los órganos trasplantados no era diferente a la de un grupo control de pacientes que no padecían lupus eritematoso sistémico. Además, únicamente un paciente desarrollo una nefritis lúpica en el riñón trasplantado y otros tres pacientes mostraron manifestaciones extrarrenales del lupus.

Los datos comentados permiten considerar que tacrolimus puede ser útil en el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, el lupus o las miositis. Es probable que si el tratamiento inicial es más agresivo, incluyendo tacrolimus asociado a otros fármacos, los resultados serán mejores.

Indicaciones del tacrolimus en oftalmología

Ya se ha comentado con anterioridad la utilidad de tacrolimus en algunos pacientes que presentaban uveitis asociada a la enfermedad de Behçet⁶⁹.

Carrol *et al.*³, describieron la evolución de un paciente con escleritis resistente a ciclosporina A que respondió a la administración de tacrolimus.

En 1991, Mochizuki *et al.*¹²⁰, llevaron a cabo un estudio abierto prospectivo para evaluar la eficacia de tacrolimus en el tratamiento de la uveitis refractaria, incluyendo pacientes que presentaban una enfermedad de Behçet. De los 30 pacientes estudiados, se observó una evolución adecuada dosis dependiente, con un valor medio final de un 62% que presentaron una mejoría clínica de los síntomas y una reducción de la actividad inflamatoria en el ojo. Los autores recomendaron mantener las concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre por debajo de 20 ng/ml, lo cual se conseguía con dosis entre 0,1 y 0,15 mg/kg/día. Por encima de este valor la toxicidad renal era importante.

Ishioka *et al.*¹²¹, por su parte, estudiaron la evolución de 16 pacientes. Siete presentaban uveitis asociada a enfermedad de Behçet, cinco de los cuales mejoraron tras iniciar tratamiento con tacrolimus. La mejoría se manifestó tanto en el grado de inflamación como en la reducción de las recaídas. Los pacientes que respondieron al tratamiento con tacrolimus pre-

sentaron una concentración sanguínea media pre-dosis de 10,34 ng/ml. De los seis pacientes que presentaban uveitis asociada al síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, cinco evolucionaron favorablemente, dos de los pacientes presentaron síntomas óticos, que también mejoraron con tacrolimus. En estos pacientes no se encontró una relación entre las concentraciones pre-dosis de tacrolimus y la evolución posterior.

Mochizuki *et al.*¹²², mostraron la evolución de 53 pacientes, en los cuales se volvieron a observar resultados similares en pacientes que presentaban uveitis refractarias a otros fármacos. La eficacia fue dosis dependiente. De nuevo, recomiendan como dosis inicial 0,15 mg/kg, ajustándola posteriormente dependiendo de la evolución y la tolerancia, y aconsejan mantener unas concentraciones sanguíneas mínimas entre 15 y 25 ng/ml. En 12 de los pacientes que, presentando una enfermedad de Behçet habían respondido al tratamiento con tacrolimus, se realizó un estudio sobre la función de los linfocitos T. Se observó, como era de esperar, una reducción de la síntesis de IL-2. Además, se constató que en algunos pacientes la administración de tacrolimus producía una reducción de la cantidad de la inmunofilina FKBP, lo cual se relacionó con la pérdida de eficacia del fármaco con el tiempo¹²³⁻¹²⁴.

Sloper *et al.*¹²⁵, presentaron resultados similares, en 6 pacientes que presentaban uveitis refractarias a ciclosporina A, aunque recibieron dosis más bajas de tacrolimus, para mantener las concentraciones mínimas en sangre entre 1 y 15 ng/ml. La evolución fue buena en cinco de los seis pacientes, a los que también se les administraron dosis bajas de prednisolona.

Ogawa *et al.*¹²⁶, describieron la evolución de dos pacientes con una enfermedad de injerto contra huésped, tras un trasplante de médula ósea. Ambos pacientes presentaban el síndrome del ojo seco, que respondió a la administración de tacrolimus por vía oral únicamente cuando las concentraciones sanguíneas pre-dosis se mantenían por encima de 10 ng/ml.

Roat *et al.*¹²⁷, expusieron el caso de una paciente diagnosticada de síndrome de Cogan, debido a la presencia de un proceso inflamatorio ocular derecho (escleritis, uveitis anterior, queratitis intersticial), pérdida de audición y artralgias en las rodillas. La administración de 0,15 mg/kg, cada 12 horas, consiguió una mejoría de la inflamación en tres semanas, y la remisión completa a los 3 meses. Fue posible suspender la administración de corticosteroides sin que reaparecieron los síntomas. Además, la paciente se encontró estable en su audición, sin sufrir más pérdidas, y mejoró considerablemente las artralgias.

Aunque no se ha realizado ningún ensayo clínico, se han descrito numerosos casos sobre la utilidad de tacrolimus en el tratamiento de las uveitis, generalmente asociada a la enfermedad de Behçet. Los resultados son prometedores, por lo que no debe olvidarse esta opción terapéutica.

Otras enfermedades

Existen otras enfermedades en las que se considera que en su desarrollo está implicada una alteración de la respuesta inmunitaria, lo que ha hecho que se utilicen fármacos inmunosupresores para su control.

En la bibliografía hay varios casos descritos de pacientes con afectación generalizada de miastenia gravis, resistente a la administración de otros fármacos, que han respondido al trata-

miento con tacrolimus. En la mayoría de estos pacientes se utilizaron dosis bajas del inmunosupresor, observándose en sangre concentraciones mínimas de tacrolimus por debajo de 10 ng/ml. En estos pacientes no solo se observó una mejoría clínica importante, con recuperación de la fuerza muscular y la movilidad normal de los músculos de los ojos, sino que también se constató una reducción e incluso desaparición de las cifras de anticuerpos anti-receptor de la acetilcolina y de las cifras de IL-2¹²⁸⁻¹³¹.

Diferentes publicaciones han demostrado la capacidad neuroregenerativa de tacrolimus, por lo que es lógico esperar que pueda utilizarse en procesos neurológicos, como la esclerosis múltiple¹³² o en la encefalomiелitis¹³³. En cualquier caso esta es una indicación controvertida, dado que también es conocida la neurotoxicidad de tacrolimus.

Existen datos en modelos animales que sugieren que tacrolimus puede ser eficaz en el tratamiento de miocardiopatías autoinmunes o de las tiroiditis autoinmunes, datos que deberán ser confirmados con estudios clínicos¹³⁴⁻¹³⁶.

Carroll *et al.*^{3,137}, describieron la utilidad de tacrolimus en el tratamiento de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 de reciente aparición. Incluyeron en el estudio 13 pacientes; un 31% dejó la insulina para controlar su glucemia, después de 4-6 meses de tratamiento. Aunque los resultados fueron buenos, la remisión tuvo una duración inferior a cuatro meses, por lo que la utilización de tacrolimus en esta indicación todavía necesita un estudio profundo, máxime cuando es un fármaco potencialmente diabetógeno. Pero tiene su fundamento, en los estudios realizados en animales, tacrolimus se ha mostrado capaz de prevenir la aparición de diabetes espontánea o recurrente en ratones¹³⁸.

Conclusiones

Los fármacos con propiedades inmunomoduladoras pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes que presentan enfermedades autoinmunes, sobre todo cuando no es posible reducir ni retirar los corticosteroides. Hasta ahora el uso de tacrolimus se ha realizado únicamente en pacientes en los que no había muchas más opciones terapéuticas. Queda el reto de investigar su uso en fases más iniciales, cuando la respuesta inmunológica anormal todavía no ha lesionado demasiado los diferentes tejidos.

Su biodisponibilidad independiente de la indemnidad de la mucosa gastrointestinal, la rapidez de acción, la ausencia de interferencia con la síntesis de colágeno y la posibilidad de monitorizar las concentraciones sanguíneas hacen que este fármaco presente características interesantes para el tratamiento de estos pacientes.

No hay que olvidar que tacrolimus también puede tener problemas de toxicidad, por tanto, sería razonable que, a la posibilidad de la monitorización sanguínea para mejorar el manejo de este fármaco, se añadiera su utilización en regímenes combinados, como ocurre en los trasplantes, con la idea de mejorar la eficacia con el menor riesgo posible.

Bibliografía

1. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, Northrop J, Graef I, Fiorentino D, *et al.* The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:S40-45.

2. Cos MA, Merino J. Fármacos estimuladores e inmunomoduladores. En: Florez J, director Farmacología Humana. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003;409-34.
3. Carroll PB, Thomson AW, McCauley J, Abu-Elmagd, Rilo HR, Irish W, *et al.* Tacrolimus and therapy of human autoimmune disorders. En: Ronald Lieberman, Asoke Mukherjee editores. *Principles of Drug Development in Transplantation and Autoimmunity*. Austin: RG Landes Company and Chapman & Hall, 1996;211-20.
4. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63-83.
5. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000;59:323-89.
6. Assmann T, Homey B, Ruzicka T. Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology* 2000; 47:203-13.
7. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
8. Hanauer SB, Present DH. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3:81-92.
9. Travis S. Recent advances in immunomodulation in the treatment of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:215-8.
10. Reynolds JC, Trellis DR, Abu-Elmagd K, Fung J. The rationale for Fk 506 in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1993;7:208-10.
11. Hisamatsu T, Watanabe M. Tacrolimus (FK506), a novel immunosuppressive drug for inflammatory bowel disease? *J Gastroenterol* 2000;35:655-7.
12. 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.
13. 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;93:1860-6.
14. Fellermann K, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Ludwig D, Stange EF. Tacrolimus: a new immunosuppressant for steroid refractory inflammatory bowel disease. *Transplant Proc* 2001; 33:2247-8.
15. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, *et al.* Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-24.
16. 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.
17. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Panella C, *et al.* Long-term tacrolimus: a promising therapeutic approach for Crohn's disease. *Transplant Proc* 2001;33: 2107-9.
18. Ierardi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrosso 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.
19. Amo V, Jiménez M, Cruz MM, Olmedo R, Minguez JM, Lozano JM, *et al.* Tacrolimus en el tratamiento de la EII. VI Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:175-226.
20. 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.
21. De Oca J, Sanchez R, Martí J, Parés D, Biondo S, Osorio A, *et al.* Resultados preliminares del uso de tacrolimus (FK 506) en

- secuelas quirúrgicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Cir Esp* 2001;70(Supl 1):27.
22. Gonzalez Lama Y, Tabertero S, Fernandez Puga N, Pons F, Velayos B, Vera M, Abreu L. *Oral tacrolimus therapy: experience in refractory to anti-TNF fistulizing Crohn's disease. 10th United European Gastroenterology Week*. Genova, 2002.
 23. Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, Shigeoka A, Bilodeau J, Semeao E, *et al.* Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 1996;111:237-43.
 24. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, *et al.* Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000;137:794-9.
 25. Stephens J, Goldstein R, Crippin J, Husberg B, Holman M, Gonwa TA, *et al.* Effects of orthotopic liver transplantation and immunosuppression on inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis patients. *Transplant Proc* 1993;25:1122-3.
 26. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenber E, Hanauer SB, *et al.* Tacrolimus (FK506) for the treatment of perianal and enterocutaneous fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2002;122:A-81 (abstract 670 AGA).
 27. Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1224-31.
 28. Van Den Berg AP. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;225:66-9.
 29. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57:49-68.
 30. Heneghan MA, Rizzi P, McFarlane IG, Portmann B, Harrison PM. Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis: potential role in remission induction. *Gut* 1999;44 (Supl 1):A61.
 31. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:365-78.
 32. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, *et al.* Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-6.
 33. Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:455-9.
 34. McMichael J, Lieberman R, McCauley J, Irish W, Marino I, Doyle H. Computer-guided randomized concentration-controlled trials of tacrolimus in autoimmunity: multiple sclerosis and primary biliary cirrhosis. *Ther Drug Monit* 1996;18:435-7.
 35. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22-7.
 36. Jain A, Pokharna R, Eghtesad B, Potdar S, Kashyap R, Kingery L, Fung J. Steroid withdrawal under tacrolimus for primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis after liver transplantation and long-term survival. *Transplant Proc* 2002;34:1524-5.
 37. Jain A, Kashyap R, Marsh W, Rohal S, Khanna A, Fung JJ. Reasons for long-term use of steroid in primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 2001;71:1102-6.
 38. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999;135:574-80.
 39. Allen BR, Luger TA. Risk: benefit ratio is important in treating atopic dermatitis. *BMJ* 2002;26,325:970.
 40. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol* 2002;12:618-22.
 41. Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK, Korman NJ. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001;137:747-50.
 42. Allen BR. Tacrolimus ointment: its place in the therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:401-3.
 43. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, *et al.* Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
 44. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, *et al.* A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
 45. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, *et al.* European /Canadian Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539-46.
 46. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, *et al.* European Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
 47. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):637-44.
 48. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N, *et al.* Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991;23:3328-9.
 49. Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, Jacobs JC, Carroll P, Rodriguez-Rilo H, *et al.* Resolution of severe pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993;119:595-8.
 50. D'Inca R, Fagioli S, Sturniolo GC. Tacrolimus to treat pyoderma gangrenosum resistant to cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998;128:783-4.
 51. Lyon CC, Kirby B, Griffiths CE. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999;140:562-4.
 52. Jolles S, Niclasse S, Benson E. Combination oral and topical tacrolimus in therapy-resistant pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1999;140:564-5.
 53. Schuppe HC, Homey B, Assmann T, Martens R, Ruzicka T. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:832.
 54. Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1998;139:755-7.
 55. Abu-Elmagd K, Van Thiel D, Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, *et al.* FK 506: a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Transplant Proc* 1991;23:3322-4.
 56. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506)-a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:781-5.
 57. European FK 506 Multicenter Psoriasis Study Group. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996;132:419-23.
 58. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective

- in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134:1101-2.
59. Remitz A, Reitamo S, Erkko P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141:103-7.
 60. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999;140:338-42.
 61. Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001;137:419-22.
 62. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1335-8.
 63. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ. Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002;147:625-6.
 64. Sainsbury TSL, Duncan JI, Whithing PH, Hewick DS, Johnson BE, Thomson AW, Oliver RF. Differential effects of FK506 and cyclosporin in the DEBR model of alopecia areata. *Transplant Proc* 1991;26:3332-4.
 65. Thiers BH. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000;136:124.
 66. Feldmann KA, Kunte C, Wollenberg A, Wolfe H. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis? *Br J Dermatol* 2002;147:1031-2.
 67. Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506): treatment failure in four cases of alopecia universalis. *Acta Derm Venereol* 2002;82:387-8.
 68. Rodriguez Rilo HL, Subbotin VM, Selby RR, Thomson AW. Rapid hair regrowth in refractory alopecia universalis associated with autoimmune disease following liver transplantation and tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 1995;59:1350-3.
 69. Koga T, Yano T, Ichikawa Y, Oizumi K, Mochizuki M. Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behcet's disease. *Chest* 1993;104:309-11.
 70. Sakane T, Mochizuki M, Inaba G, Masuda K. A phase II study of FK506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behcet's disease and allied conditions. *Ryumachi* 1995;35: 802-813.
 71. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39:865-9.
 72. Steen V. An open trial on FK506 in the of early difusse scleroderma. *Arthr Rheum* 1998;41(Supl):S103.
 73. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139:571-4.
 74. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus: immunomodulating treatment for an autoimmune disease. *Arch Dermatol* 2003;139:651-4.
 75. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139: 581-5.
 76. Ueda M, Makinodan R, Matsumura M, Ichihashi M. Successful treatment of amyopathic dermatomyositis with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2003;148:595-6.
 77. Jorizzo JL. Dermatomyositis. Practical aspects. *Arch Dermatol* 2002;138:114-6
 78. Carroll PB, Rilo HL, Abu Elmagd K, Johnson N, Carter C, Wright H, et al. Effect of tacrolimus (FK506) in dystrophic epidermolysis bullosa: rationale and preliminary results. *Arch Dermatol* 1994;130:1457-8.
 79. Schuppe H, Richter-Hintz D, Stierle HE, Homey B, Ruzicka T, Lehmann P. Topical tacrolimus for recalcitrant leg ulcer in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:105-6.
 80. Walker SL, Kirby B, Chalmers RJ. The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002;147:405-6.
 81. Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2003;148:353-6.
 82. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000;47:436-40.
 83. Assmann T, Ruzicka T. New immunosuppressive drugs in dermatology (mycophenolate mofetil, tacrolimus): unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002;20:505-14.
 84. Maruyama K, Tomizawa S, Seki Y, Arai H, Ogawa T, Kuroume T. FK 506 for vascular permeability factor production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1994;66:486-7.
 85. Nakahama H, Obata K, Matsuyama T, Sugita M, Horio M, Oka K, Moriyama T. Effect of a novel immunosuppressant, FK 506, on autoimmune glomerulonephritis in Brown Norway rats. *Nephron* 1999;81:215-20.
 86. Nakahama H, Obata K, Sugita M, Horio M, Oka K, Moriyama T. Effect of FK 506 in the treatment of autoimmune glomerulonephritis in Brown Norway rats. *Nephron* 1999;81:421-7.
 87. Ikezumi Y, Kanno K, Koike H, Tomita M, Uchiyama M, Shimizu F, Kawachi H. FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1-22-3. *Kidney Int* 2002;61:1339-50.
 88. McCauley J, Tzakis AG, Fung JJ, Todo S, Starzl TE. FK 506 in steroid-resistant focal sclerosing glomerulonephritis of childhood. *Lancet* 1990;335:674.
 89. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, Igdal H, Tzakis A, Starzl TE. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1286-90.
 90. McCauley J, Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, Jensen C, et al. FK 506 in the management of nephrotic syndrome after renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25:1351-4.
 91. McCauley J, Shapiro R, Scantlebury V, Gilboa N, Jordan M, Jensen C, et al. FK 506 in the management of transplant-related nephrotic syndrome and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Transplant Proc* 1991;23:3354-6.
 92. Schweda F, Liebl R, Riegger GA, Kramer BK. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2433-5.
 93. Kramer BK, Schweda F. Differing proteinuria control with cyclosporin and tacrolimus. *Lancet* 1997;349:953-4.
 94. Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T, Piera LL. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:655-62.
 95. Szeto CC, Leung CB, Lai FM, Li PK. Tacrolimus in resistant primary membranous nephropathy--a report of 3 cases. *Clin Nephrol* 2003;59:293-6.
 96. Mendizabal S, Zamora I, Martínez F, Sanahuja MJ, Simón J. Posibilidades terapéuticas: FK506 en el síndrome nefrótico corticodependiente/resistente. XVI Reunión de la Sociedad Valenciana de Nefrología. 27-28 nov 1998. Castellón. Abstract.
 97. Mendizabal S, Zamora I, Martínez F, Simón J. FK506: alternativa de tratamiento en el síndrome nefrótico corticodependiente/resistente. XXV Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. 3-6 junio 1998. Salamanca. Abstract.

98. Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S. Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:477-8.
99. Kessler M, Champigneulle J, Hestin D, Frimat L, Renoult E. A renal allograft recipient with late recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis after switching from cyclosporine to tacrolimus. *Transplantation* 1999;67:641-63.
100. Passerini P, Ponticelli C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:189-93.
101. Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12 (Supl 17):S44-47.
102. Drosos AA. Newer immunosuppressive drugs: their potential role in rheumatoid arthritis therapy. *Drugs* 2002;62:891-907.
103. Goel A, Londino A. FK506 in severe treatment of resistant juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39(Supl 9):S58.
104. Gremillion RB, Posever JO, Manek N, West JP, van Vollen-Hoven RF. The use of FK506 in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41 (Supl):S154.
105. Gremillion RB, Posever JO, Manek N, West JP, van Vollen-Hoven RF. Tacrolimus (FK506) in the treatment of severe, refractory rheumatoid arthritis: initial experience in 12 patients. *J Rheumatol* 1999;26:2332-6.
106. Furst DE, Saag K, Fleischmann MR, Sherrer Y, Block JA, Schnitzer T, et al. Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate: a six-month, double-blind, randomized, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2020-8.
107. Arnal C. Tacrolimus en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Artritis reumatoide. En: Brunet M, Campistol JM, Rimola A. Tacrolimus. Madrid: Drug Farma, 2000;249-54.
108. Thomas-Golbanov C, Sridharan S. Novel therapies in vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1279-89.
109. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
110. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003;27:407-25.
111. Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci* 2003;10:99-101.
112. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:492-7.
113. Fam AG. Recent advances in the management of adult myositis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1265-77.
114. Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003;63:167-80.
115. Furukawa F, Imamura S, Takigawa M. FK506: therapeutic effects on lupus dermatoses in autoimmune-prone MRL/Mp-lrp/lrp mice. *Arch Dermatol Res* 1995;287:558-63.
116. Sugiyama M, Yoo BS, Hasimoto K, Ikoma S, Ohno M, Kinoshita K, et al. Effect of FK506 on lupus nephritis developed in New Zealand black/white F1 mice in the view from cytokine expression. *J Am Nephrol* 2000;11:482A.
117. Kilian K, Banyai A, Karadi A, Miklos K, Patranyi GG, Paloczi K. FK-506 (tacrolimus) therapy for an unusual SLE-like disease. *Transplant Proc* 1998;30:4130-1.
118. Duddridge M, Powell RJ. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:690-2.
119. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, Legendre C, Antoine C, Hiesse C, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. *Transplantation* 1998;66:1000-3.
120. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, Inaba G, Ito K, Kogure M, et al. A multicenter clinical open trial of FK 506 in refractory uveitis, including Behcet's disease. Japanese FK 506 Study Group on Refractory Uveitis. *Transplant Proc* 1991;23:3343-6.
121. Ishioka M, Ohno S, Nakamura S, Isobe K, Watanabe N, Ishigatsubo Y, Tanaka S. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994;118:723-9.
122. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, Ito K, Kogure M, Sugino N, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:763-9.
123. Suzuki N, Kaneko S, Ichino M, Mihara S, Wakisaka S, Sakane T. In vivo mechanisms for the inhibition of T lymphocyte activation by long-term therapy with tacrolimus (FK-506): experience in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1997;40:1157-67.
124. Singer NG, McCune WJ. Update on immunosuppressive therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:169-73.
125. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106:723-8.
126. Ogawa Y, Okamoto S, Kuwana M, Mori T, Watanabe R, Nakajima T, et al. Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids. *Cornea* 2001;20:430-4.
127. Roat MI, Thoft RA, Thomson AW, Starzl TE. Treatment of Cogan's syndrome with FK506: a case report. *Transplant Proc* 1991;23:3347.
128. Ponseti JM, Fort JM, Espin E, Armengol M. Tacrolimus (FK506) in the treatment of prednisone-resistant myasthenia gravis. Preliminary results of 20 cases. *Med Clin* 2002;118:117.
129. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2002;9:627-8.
130. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25:111-4.
131. Utsugisawa K, Nagane Y, Yonezawa H, Obara D, Kondoh R, Tohgi H. Effects of FK506 on myasthenia gravis patients with high interleukin-2 productivity in peripheral blood mononuclear cells. *Muscle Nerve* 2003;27:245-8.
132. Gold BG. Neuroimmunophilin ligands: evaluation of their therapeutic potential for the treatment of neurological disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2331-42.
133. Deguchi K, Takeuchi H, Miki H, Yamada A, Touge T, Terada S, Nishioka M. Effects of FK506 on acute experimental allergic encephalomyelitis. *Transpl Proc* 1991;26:3360-2.
134. Kodama M, Hanawa H, Zhang S, Saeki M, Koyama S, Hosono H, et al. FK506 therapy of experimental autoimmune myocarditis after onset of the disease. *Am Heart J* 1993;126:1385-92.
135. Kanda T, Nagaoka H, Kaneko K, Wilson JE, McManus BM, Imai S, et al. Synergistic effects of tacrolimus and human interferon-alpha A/D in murine viral myocarditis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:487-93.
136. Tamura K, Woo J, Murase N, Carrieri G, Nalesnik MA, Thomson AW. Suppression of autoimmune thyroid disease by FK-506: influence on thyroid-infiltrating cells, adhesion molecule expression and anti-thyroglobulin antibody production. *Clin Exp Immunol* 1993;91:368-75.
137. Carroll PB, Tzakis AG, Ricordi C, Rilo HR, Abu-Elmagd K, Murase N, et al. The use of FK506 in new-onset type I diabetes in man. *Transplant Proc* 1991;26:3351-3.
138. Shapiro AM, Suarez-Pinzon WL, Power R, Rabinovitch A. Combination therapy with low dose sirolimus and tacrolimus is synergistic in preventing spontaneous and recurrent autoimmune diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 2002;45:224-30.