



CARTA CIENTÍFICA

Tofacitinib como tratamiento de brote grave de colitis ulcerosa refractario a infliximab

Tofacitinib for the treatment of acute severe ulcerative colitis refractory to infliximab

En la actualidad, ciclosporina e infliximab constituyen las únicas alternativas a la colectomía en los brotes graves corticorrefractarios de colitis ulcerosa (CU), siendo su eficacia a corto y largo plazo muy similares¹. La elección entre uno u otro depende de la tolerancia a tiopurinas (necesarias como tratamiento de mantenimiento en caso de utilizar ciclosporina), la disponibilidad de determinar niveles de ciclosporina o las preferencias de paciente y médico. En casos seleccionados, se ha sugerido que puede considerarse el tratamiento secuencial con infliximab tras ciclosporina (si esta fracasó), antes de plantear la colectomía. Tofacitinib es un inmunosupresor selectivo de síntesis química que inhibe de forma selectiva las Janus cinasas 1 y 3, cuyo uso está aprobado en la CU sin respuesta a tratamiento convencional. Los datos disponibles demuestran una eficacia comparable a la de infliximab². Exponemos el caso de un paciente con un brote grave corticorrefractario de CU, y sin respuesta a infliximab, en el que se realizó terapia de rescate con tofacitinib.

Caso clínico. Hombre de 21 años con CU distal de un año de evolución y en tratamiento con mesalazina, que consultó por brote moderado de actividad, según índice de Mayo completo (subíndice endoscópico de 2). Se pautó tratamiento con corticoides orales (1 mg/kg/día), sin mejoría clínica tras dos semanas, por lo que se decidió iniciar infliximab 5 mg/kg en combinación con azatioprina. Tras constatarse mejoría clínica inicial, antes de la primera administración de la pauta de mantenimiento reaparecieron síntomas de brote moderado acompañados de fiebre 39 °C y malestar general. En el despistaje infeccioso inicial se diagnosticó infección por SARS-CoV-2 por frotis nasofaríngeo positivo. Analíticamente destacaba proteína C reactiva (PCR) de 72 mg/L. Ante el diagnóstico de COVID-19 y empeoramiento clínico de la CU, se decidió ingreso hospitalario, detener el tratamiento con infliximab e iniciar granulocitoaféresis, consiguiéndose la mejoría clínica (alcanzando actividad leve) y biológica (PCR al alta < 2 mg/L y calprotectina fecal [CF] 690 mg/kg). Dos semanas más tarde presentó empeoramiento clínico (10–12 deposiciones al día, > 50% con sangre) y analítico (PCR 78

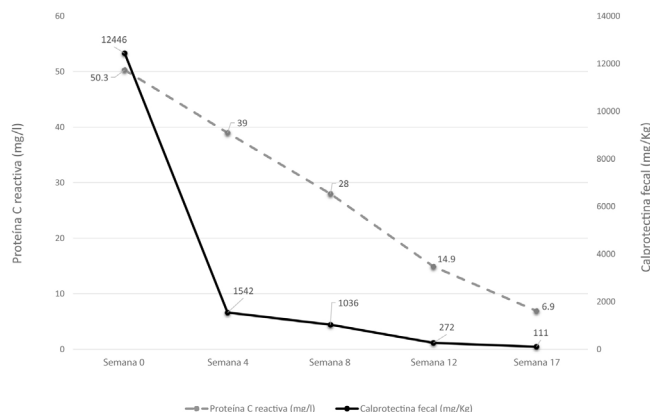


Figura 1 Evolución de los marcadores biológicos de inflamación tras el inicio de tofacitinib.

mg/L, CF 12.000 mg/kg, hemoglobina 12,2 g/dL), asociado a pérdida ponderal que motivó un nuevo ingreso hospitalario. La colonoscopia realizada en ese momento mostraba actividad grave (índice Mayo 3 endoscópico), con progresión proximal hasta más allá de ángulo esplénico. La tomografía computarizada abdominal descartó complicaciones intraabdominales. En esta situación se optó por administrar una infusión de infliximab a dosis de 10 mg/kg; sin embargo, ante la falta de respuesta a las 72 horas, se orientó como brote grave de CU refractario a infliximab y se decidió tratamiento de rescate con tofacitinib 10 mg cada 12 h por vía oral, con la consecuente suspensión de infliximab y azatioprina. El paciente presentó una mejoría lenta, pero progresiva, reduciéndose en un 50% el número de deposiciones diarias tras cuatro semanas y estabilizándose con cuatro a cinco deposiciones/día, sin sangre, a partir de las 12 semanas de tratamiento. La figura 1 muestra la evolución de los marcadores de inflamación, llegando a su normalización tras 17 semanas.

Alrededor del 15–25% de los pacientes con CU desarrollan brotes graves de actividad que requieren ingreso hospitalario y tratamiento con corticoides endovenosos. Sin embargo, hasta un 40% de estos pacientes no responden favorablemente³ y precisan de tratamiento de rescate con infliximab, ciclosporina o incluso tratamiento secuencial. A pesar de ello, alrededor del 30% de estos pacientes precisará colectomía en el año posterior¹. Por este motivo resulta fundamental disponer de alternativas terapéuticas

que permitan eludir la cirugía en estos pacientes. Ante la ausencia de estudios controlados que comparen la eficacia de tofacitinib vs. fármacos biológicos, un metaanálisis en red sugirió recientemente que tofacitinib e infliximab ofrecían las mayores tasas de eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave⁴. Por otra parte, datos de práctica clínica en nuestro medio sugieren que tofacitinib puede ser eficaz para obtener la remisión clínica en pacientes con CU refractaria a tratamiento biológico, con tasas de respuesta y remisión del 60 y 30%, respectivamente, tras ocho semanas de tratamiento. Además, aquellos pacientes que presentan respuesta tras cuatro a ocho semanas tienen una mayor probabilidad de alcanzar a remisión clínica a las 16 semanas⁵. Con el presente caso planteamos la posibilidad de utilizar tofacitinib en casos muy seleccionados, como terapia de rescate en pacientes corticorrefractarios sin respuesta a infliximab.

Conflicto de intereses

MC ha recibido honorarios por la realización de conferencias o consejo de experto, se le ha facilitado la asistencia a cursos o congresos de Takeda, Janssen, Faes Farma y MSD. FC ha recibido honorarios por la realización de conferencias o consejo de experto, se le ha facilitado la asistencia a cursos o congresos de Takeda, Janssen, MSD y Ferring. ED ha recibido honorarios por la realización de conferencias o consejo de experto, se le ha facilitado la asistencia a cursos o congresos, o ayudas para la realización de eventos o para proyectos de investigación, de las siguientes empresas: AbbVie, Adacyte Therapeutics, Biogen, Celltrion, Gilead, Janssen, Kern Pharma, MSD, Pfizer, Roche, Samsung, Takeda, Tillots, Thermofisher. El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

1. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut*. 2018;67:237–43, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313060>.
2. Panés J, Gisbert JP. Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:403–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.03.002>.
3. Seah D, De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:482–513, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13491>.
4. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:1411–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>.
5. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-De Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15:35–42, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa145>.

Marta Fortuny Bauzá^a, Fiorella Cañete Pizarro^{a,b}, Anna Calm Salvans^a, Margalida Calafat Sard^{a,b} y Eugeni Domènech Morral^{a,b,*}

^a *Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^b *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eugenidomenech@gmail.com (E. Domènech Morral).