

Tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa: casos clínicos

RODRIGO QUERA¹, LILIAN FLORES^{1,a},
PAULINA NÚÑEZ², PATRICIO IBÁÑEZ¹

Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. Report of two cases

Biological therapy dramatically changed the management of Ulcerative Colitis (UC). However, a significant number of these patients fail to respond or have secondary loss of response to this strategy. In this clinical situation, the options include intensification of anti-TNF therapy, the use of a second anti-TNF or being switched to another drug class. Among the later, tofacitinib, an oral small molecule directed against the JAK/STAT pathway, is safe and effective in inducing and maintaining remission in patients with moderate-severe UC. We report two patients with UC refractory to conventional treatment and biological therapy, who responded successfully to the use of tofacitinib.

(Rev Med Chile 2020; 148: 1039-1043)

Key words: Ulcerative colitis; Inflammatory Bowel Diseases; Janus Kinases; Therapeutics.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que compromete la mucosa del recto y del colon y que se presenta con alternancia de períodos de actividad y remisión¹. Su patogénesis es multifactorial, e incluye factores genéticos, defectos en la barrera intestinal, trastornos en la regulación de la respuesta inmune, alteraciones en la microbiota intestinal y factores ambientales^{1,2}. Su incidencia y prevalencia ha ido aumentando a nivel mundial y en Latinoamérica^{3,4}, publicaciones en nuestro país evidencian esta misma tendencia^{5,6}.

Los objetivos del tratamiento de la CU son controlar los síntomas y lograr la curación de la mucosa evidenciada por vía endoscópica e idealmente la histológica^{7,8}. Sin embargo, las terapias (aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores como azatioprina/mercaptipurina y ciclosporina/tacrolimus) no son efectivas en todos los pacientes con CU, siendo necesaria la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas. En este sentido, la incorporación de la terapia biológica como anti-TNF (infliximab, adalimumab y goli-

mumab), antiintegrinas (vedolizumab) y anti-p40 IL-12/23 (ustekinumab) en la práctica clínica han permitido aumentar las posibilidades de alcanzar estos objetivos⁹. Sin embargo, aproximadamente, 30%-40% de los pacientes tratados con un anti-TNF no responderán a la terapia de inducción y hasta 50% perderán respuesta durante la fase de mantención, siendo necesario intensificar el tratamiento, cambiar de anti-TNF o de tipo de biológico o usar moléculas pequeñas^{10,11}. Entre estos fármacos está tofacitinib, un inhibidor de las quinasas Jano (JAK) tipo 3 y 1 y, en menor medida, del tipo 2 y la tirosin quinasa 2¹². Estudios han demostrado que este fármaco es efectivo en inducir y mantener la remisión en pacientes con CU¹³⁻¹⁵.

El objetivo de este artículo es comunicar la experiencia de nuestro centro en dos casos con el uso de tofacitinib en pacientes con CU.

Casos clínicos

Paciente 1

Hombre de 50 años con antecedentes de CU

¹Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.
^aEnfermera.

Recibido el 22 de octubre de 2019, aceptado el 23 de junio de 2020.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:
Dr. Patricio Ibáñez
Clínica Las Condes, Estoril 450,
Las Condes. Santiago, Chile.
pibanez@clc.cl

extensa diagnosticada en 2014 quien, estando en tratamiento con azatioprina 2 mg/kg/día durante 8 meses e infliximab dos dosis, desarrolló un linfoma células grandes B difuso en recto, en septiembre de 2016. Se inició quimioterapia por 6 meses con evolución favorable desde el punto de vista oncológico, destacando una remisión completa clínica, endoscópica y radiológica¹⁶. Desde el punto de vista de la CU, quedó en tratamiento con mesalazina 4,5 g/día oral y supositorio 500 mg/noche, alcanzando remisión clínica con calprotectina fecal (CF) < 200 ug/g. En enero de 2019, presentó actividad de la CU con un *score* de Mayo parcial (*score* de Mayo sin el valor de Mayo endoscópico) 4 y endoscópico 3 a nivel de recto (Figura 1A-B). Se decidió agregar mesalazina en espuma, logrando remisión clínica.

En junio de ese año, presentó nuevamente sangrado digestivo bajo con coágulos (Mayo parcial 2) y CF > 200 ug/g, por lo que se realizó colonoscopia que mostró una CU izquierda Mayo endoscópico 2 (Figura 1C-D). Se vacunó contra varicela zoster y 4 semanas después inició tofacitinib 10 mg dos veces/día. Perfil lipídico normal. A las 8 semanas de tratamiento, aunque el paciente se encontraba en remisión clínica (Mayo parcial 0), CF 105 ug/g, la colonoscopia mostraba una respuesta parcial, manteniendo una proctitis Mayo endoscópico 3 (Figura 1E-H). Se decidió mantener tofacitinib 10 mg dos veces/día por 8 semanas, logrando tras 16 semanas de tratamiento una remisión profunda

(Mayo parcial 0 y endoscópico 1). Se disminuyó la dosis a 5 mg dos veces/día, manteniendo después de 5 meses una remisión clínica con CF < 50 ug/g y perfil lipídico normales.

Paciente 2

Hombre de 45 años con antecedentes de CU izquierda diagnosticada en 2013, quien evolucionó con corticodependencia, refractariedad a mesalazina vía oral/tópica y azatioprina 2,5 mg/kg/día, por lo que se inició adalimumab en diciembre de 2015, siendo necesario optimizar por pérdida de respuesta. Dado persistencia de actividad inflamatoria, se cambió a vedolizumab en mayo de 2017, teniendo una respuesta clínica favorable, la cual mantuvo por un año, tras lo cual se activó incluso con optimización de vedolizumab 300 mg cada 4 semanas.

En octubre de 2018, se decidió inicio de tofacitinib 10 mg dos veces/día, dado actividad inflamatoria con CF 541 ug/g, colonoscopia que mostraba una CU extensa (Mayo endoscópico 2) (Figura 2A-D) e histología con acortamiento y ramificación de las glándulas y focos de criptitis y abscesos cripticos. El paciente logró remisión clínica y endoscópica, donde destacaba a los 6 meses una CF 47 ug/g, colonoscopia con un Mayo endoscópico 0 (Figura 2E-H) e histología que solo mostraba alteraciones crónicas, disminuyendo tofacitinib a 5 mg dos veces/día. Actualmente, y tras 12 meses de tratamiento, el paciente mantiene remisión

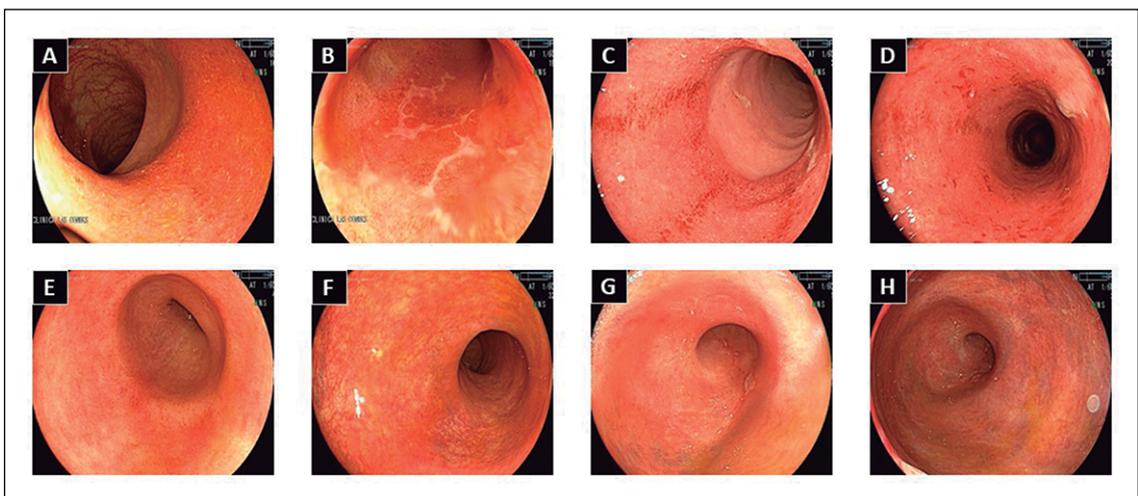


Figura 1. Colonoscopias paciente 1. **A-D** imágenes de colonoscopia previo al uso de tofacitinib. **E-H** imágenes de colonoscopia posterior a inicio de tofacitinib (8 semanas).

clínica (Mayo parcial 0) y CF 97 ug/g. Posterior al inicio de tofacitinib, presentó alteración del perfil lipídico (colesterol total 292 mg/dL, HDL 54 mg/dL, LDL 206 mg/dL y triglicéridos 179 mg/dL), el cual revirtió con atorvastatina 10 mg/día.

Discusión

El objetivo del tratamiento en CU es lograr la remisión clínica y curación de la mucosa, mejorando de esta manera la calidad de vida de los pacientes⁷. Sin embargo, las tasas de remisión alcanzadas por los diferentes fármacos biológicos (anti-TNF y antiintegras) se encuentran lejos de ser ideales¹⁷. Sin duda, los avances en el conocimiento de las vías de inflamación, del papel de las citocinas y las moléculas de adhesión en la patogénesis de la EII, han permitido el desarrollo no solo de nuevos biológicos sino también de moléculas pequeñas. En este sentido, tofacitinib ha demostrado ser un fármaco efectivo y seguro en el manejo de la CU¹³⁻¹⁵. Los resultados en nuestros dos pacientes confirman su papel en el algoritmo de tratamiento de la CU. A diferencia de los biológicos, tofacitinib no produce inmunogenicidad, por lo que no sería necesario asociar inmunomoduladores¹⁸, situación que se da en nuestros dos pacientes.

La efectividad de tofacitinib en la inducción y mantención se ha observado tanto en pacientes que no han recibido anti-TNF como en aquellos

en los que han fracasado estas terapias¹⁹. Uno de nuestros pacientes había sido tratado con adalimumab y vedolizumab previo al inicio de tofacitinib y el segundo tuvo que suspender infliximab por un linfoma rectal.

En relación a la respuesta en fase de inducción, estudios han demostrado que tofacitinib actúa rápidamente, observándose su eficacia clínica tras 2 a 8 semanas de tratamiento^{13,14}. Recientemente, se ha demostrado que incluso tendría un inicio de acción precoz, con una respuesta significativa a los tres días²⁰, pudiendo ser una opción en pacientes con CU grave corticorefractarios²¹. Los estudios OCTAVE Induction 1 y 2 son ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de idéntico diseño, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del fármaco en fase de inducción de 8 semanas¹⁴. Aquellos que respondieron en ambos estudios fueron posteriormente realeatorizados en el estudio OCTAVE Sustain, que evaluó la efectividad del fármaco a 52 semanas. Por otra parte, los pacientes que no respondieron en los estudios de inducción OCTAVE 1 y 2 fueron reclutados en el estudio OCTAVE open, que evaluó las dosis de tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día. En ambos estudios OCTAVE Induction, la remisión clínica se definió como una puntuación total de Mayo parcial ≤ 2 , sin ningún subíndice > 1 y el subíndice sangrado rectal de 0¹⁴. En nuestros dos pacientes se alcanzaron estos criterios clínicos.

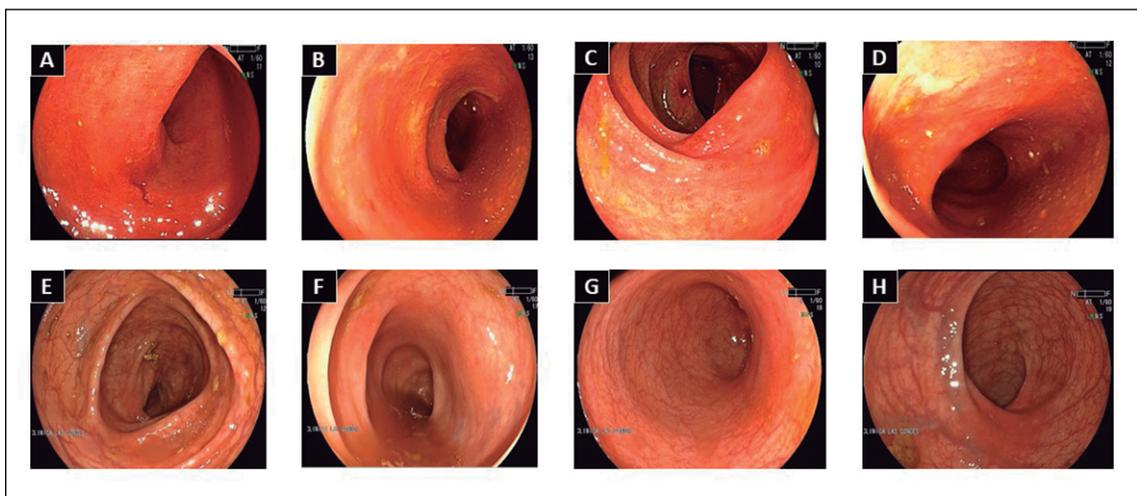


Figura 2. Colonoscopías paciente 2. A-D imágenes de colonoscopia previo al uso de tofacitinib. E-H imágenes de colonoscopia posterior a inicio de tofacitinib (6 meses).

En pacientes que no alcanzan una respuesta se recomienda mantener los 10 mg dos veces/día por 8 semanas más¹³. Esta estrategia se utilizó en el paciente que tuvo una respuesta endoscópica parcial.

En fase de mantención, el estudio OCTAVE Sustain mostró que 34,3% de los pacientes alcanzó la remisión clínica a las 52 semanas con una dosis de tofacitinib 5 mg dos veces/día¹⁴. Por otra parte, la optimización de tofacitinib también ha demostrado ser efectiva. Un aumento de la dosis de mantención a 10 mg dos veces/día permitiría alcanzar la remisión clínica en 52% de los pacientes tras una pérdida de respuesta con dosis de 5 mg dos veces/día²². En relación a nuestros dos pacientes, ambos han mantenido una remisión clínica con CF < 100 ug/g tras un año y 8 meses, respectivamente, de tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces/día. Por otra parte, en el estudio OCTAVE Sustain¹⁴, el porcentaje de remisión endoscópica a las 52 semanas con una dosis de 5 mg dos veces/día fue de 37,4%, cifras muy similares a las alcanzadas por los biológicos¹⁷. Al tener CF dentro de rangos²³, ninguno de nuestros dos pacientes ha sido evaluado con colonoscopia durante la fase de mantención.

Además, tofacitinib no solo permitiría alcanzar los objetivos de remisión clínica y endoscópica en pacientes con CU, sino también mejoraría la calidad de vida relacionada con la salud^{24,25}.

Finalmente, se ha demostrado que el perfil de seguridad de tofacitinib es muy similar a los biológicos utilizados en CU²⁶. Las excepciones serían una mayor tendencia a presentar alteraciones del perfil lipídico²⁷, desarrollar eventos trombóticos²⁸ y herpes zoster²⁹. Un paciente presentó alteraciones del perfil lipídico que se restablecieron con atorvastatina. Ninguno ha desarrollado eventos trombóticos o cuadros de herpes zoster. En relación a la vacuna varicela zoster (virus vivo), solo uno de ellos pudo ser vacunado, esta se administró 4 semanas previo al inicio de tofacitinib^{9,30}. El otro paciente no se inmunizó al no tener este período de ventana entre la suspensión de vedolizumab y el inicio de tofacitinib. En conclusión, la literatura y nuestra experiencia muestran que tofacitinib es una opción en pacientes con CU refractaria a anti-TNF/vedolizumab. Sin embargo, en la actualidad, los costos económicos del fármaco deben ser considerados al momento de su indicación.

Referencias

1. Ungaro R, Mehandr S, Allen B PB, Peyn-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-70.
2. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Chile* 2019; 147: 212-20.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systemic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390: 2769-78.
4. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Disease throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 304-12.
5. Jaime F, Riutort MC, Álvarez-Lobos M, Hoyos-Bachiloglou R, Camargo CA, Borzutzky A, et al. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 730-7.
6. Simian D, Quera R. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: a systematic review. *Value Health Reg Issues*. 2019; 20: 19-20.
7. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Pevrin-Biroulet L. A treat-to-target update in Ulcerative Colitis: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 874-83.
8. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 254-66.
9. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68 (Suppl 3): s1-s106.
10. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 429-39.
11. Reinglas J, Gonczi L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3567-82.
12. Roskoski R Jr. Janus kinasa (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res* 2016; 111: 784-803.
13. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Suc C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-24.

14. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723-36.
15. Motoya S, Watanabe M, Kim HJ, Kim YH, Han DS, Yuasa H, et al. Tofacitinib induction and maintenance therapy in East Asian patients with ulcerative colitis: subgroup analyses from three phases 3 multinational studies. *Intest Res* 2018; 16: 233-45.
16. Quera R, Flores L, Simian D, Kronberg U, Vial MT, de Guevara DL, et al. [Rectal diffuse large cell lymphoma appearing after immunosuppression for ulcerative colitis. Report of one case]. *Rev Med Chile*. 2017; 145: 1342-8.
17. Macaluso FS, Renna S, Orlando A, Cottone M, The biologics of Ulcerative Colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 175-84.
18. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for Inflammatory Bowel Disease treatment: a hub for inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G155-62.
19. Dubinsky MC, Peyrin-Biroulet L, Melmed GI, Hou JK, Wood-worth DA, Friedman GS, et al. Efficacy of Tofacitinib in patients with Ulcerative Colitis by prior tumor necrosis factor Inhibitor treatment status: Results from OCTAVE induction and maintenance studies. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 Suppl 1: S354: 640.
20. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib induction therapy reduce symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 139-47.
21. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR, Stidham RW, et al. Efficacy of induction therapy with high-intensity Tofacitinib in 4 patients with acute severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 988-90.
22. Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, et al. Efficacy and safety of dose escalation tofacitinib 10 mg bid for patients with Ulcerative Colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg bid maintenance therapy: results from OCTAVE open. *Gastroenterology* 2018; 154: S385.
23. Pérez de Arce E, Sedano R, Quera R. Biomarcadores en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. ¿Sabe cómo utilizarlos? *Rev Med Chile* 2020 (aceptado).
24. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in patients with Ulcerative Colitis: Health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 145-56.
25. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al. Tofacitinib for induction of remission in Ulcerative Colitis: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 572-82.
26. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sand BE, Su C, Moscariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of Ulcerative Colitis, based on 4,4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 123-32.
27. Sand BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib treatment is associated with modest and reversible increases in serum lipids in patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 123-132.e3.
28. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, SU C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib Ulcerative Colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1068-76.
29. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes Zoster infection in patients with Ulcerative Colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2258-65.
30. Colombel JF. Herpes zoster in patients receiving JAK inhibitors for Ulcerative Colitis: Mechanism, epidemiology, management, and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2173-82.