

Tofacitinib como tratamiento de rescate en una paciente con colitis ulcerosa aguda grave refractaria a corticoides e infliximab. Reporte de un caso

Camila Briz  · Agustín Di Santo  · Federico Cassella 

Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Sanatorio Güemes.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2024;54(4):336-340

Recibido: 14/04/2024 / Aceptado: 25/11/2024 / Publicado online: 30/12/2024 / <https://doi.org/10.52787/agl.v54i4.406>

Resumen

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica que puede presentarse con diferentes grados de severidad. La forma aguda grave ocurre hasta en el 25% de los pacientes y su diagnóstico es importante para el tratamiento oportuno y la identificación de las complicaciones. Hasta el momento, las guías de práctica clínica sugieren el tratamiento con corticoides como primera línea, infliximab o ciclosporina como segunda línea y, en el caso de falla terapéutica, resolución quirúrgica. Presentamos el caso clínico de una paciente de 22 años con colitis ulcerosa aguda grave como debut de la enfermedad, refractaria al tratamiento con corticoides e infliximab, en la que se realizó tratamiento con tofacitinib como terapia de rescate.

Palabras claves. Colitis ulcerosa aguda grave, tofacitinib, corticoides, infliximab, colectomía.

Tofacitinib as Rescue Therapy in a Patient with Severe Acute Ulcerative Colitis Refractory to Corticosteroids and Infliximab: A Case Report

Summary

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease that can present with varying degrees of severity. The severe acute form occurs in up to 25% of patients, and its diagnosis is important for timely treatment and detection of complications. To date, clinical practice guidelines suggest first-line treatment with corticosteroids, second-line treatment with infliximab or cyclosporine, and surgical resolution in case of therapeutic failure. We present the clinical case of a 22-year-old female patient with severe acute ulcerative colitis as disease debut, refractory to treatment with corticosteroids and infliximab, who was treated with tofacitinib as rescue therapy.

Keywords. Severe acute ulcerative colitis, tofacitinib, corticosteroids, infliximab, colectomy.

Abreviaturas

CU: Colitis ulcerarosa.

Correspondencia: Camila Briz
Correo electrónico: camilabriz1992@gmail.com

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral, por sus siglas en inglés.

ASUC: Colitis ulcerosa aguda grave, por sus siglas en inglés.

JAK: Quinasas janus, por sus siglas en inglés.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede presentarse en individuos de cualquier edad, desde niños hasta adultos mayores. La severidad del cuadro clínico varía desde un cuadro leve a una forma fulminante, capaz de comprometer la vida del paciente. La colitis ulcerosa aguda grave (ASUC) ocurre hasta en el 25% de los pacientes con colitis activa.¹ El diagnóstico del brote grave de colitis ulcerosa continúa realizándose según los criterios de Truelove y Witts, que establecen variables clínicas y de laboratorio fácilmente evaluables, con foco tanto en la evaluación clínica como en la detección temprana de las complicaciones.² Si bien la mortalidad del brote grave de colitis ulcerosa ha ido disminuyendo en el tiempo, continúa siendo alta en presencia de complicaciones como la perforación colónica y el megacolon tóxico.^{1,3}

Los pacientes que presentan brotes graves de CU deben ser manejados en un ámbito hospitalario por un equipo interdisciplinario para iniciar un tratamiento de sostén y farmacológico específico lo más temprano posible. El tratamiento farmacológico específico del brote grave se basa en la administración de corticoides como primera línea, ya que han demostrado claramente una reducción de la mortalidad.^{4,5} En caso de falla al tratamiento con corticoides, se debe evaluar una segunda línea de tratamiento para lo cual se dispone de ciclosporina, infliximab o tratamiento quirúrgico. Los estudios realizados con ciclosporina e infliximab muestran eficacia similar para el tratamiento del brote grave de CU y la elección de uno u otro fármaco dependerá de factores individuales, contraindicaciones, disponibilidad y experiencia del centro hospitalario.^{6,7} En caso de empeoramiento o falta absoluta de mejoría, el tratamiento de elección basado en recomendaciones de las guías de práctica clínica es el quirúrgico hasta el momento, y consiste en la colectomía total con ileostomía terminal.²

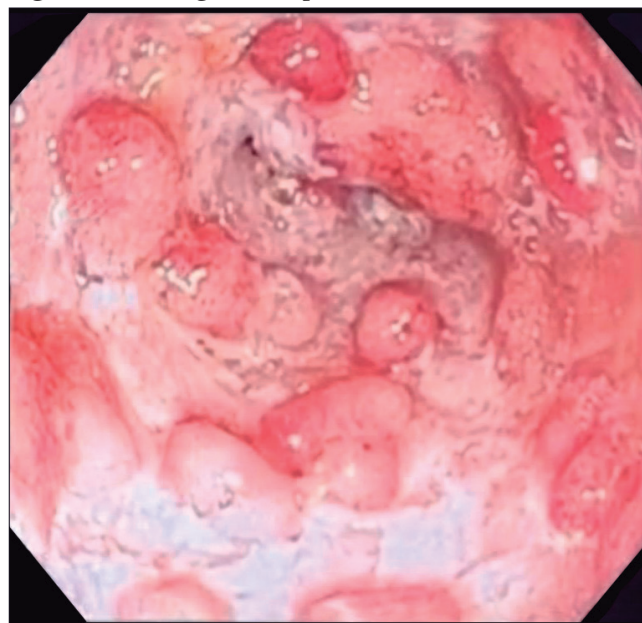
Tofacitinib es un inhibidor panJAK aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa, como terapia en pacientes dependientes o refractarios a corticoides. Existen escasas publicaciones sobre su eficacia como terapia de rescate en ASUC.^{1,8,9,10,11}

Se presenta una paciente con un brote de CU grave como debut de la enfermedad, refractaria al tratamiento con corticoides e infliximab, con inicio de tofacitinib como terapia de rescate.

Caso clínico

Paciente femenina de 22 años de edad con diagnóstico reciente de anemia microcítica, en seguimiento por el servicio de Hematología. Ingresó debido a un cuadro clínico compatible con diarrea crónica, sanguinolenta, asociada a dolor abdominal, síntomas rectales y registros febriles aislados de un mes de evolución. Al ingreso se encontraba hemodinámicamente estable, con 25-30 deposiciones sanguinolentas al día y dolor abdominal en el marco colónico. Se realizaron pruebas de laboratorio que mostraron anemia ferropénica (Hb 6.9 mg/dL.) y aumento de reactantes de fase aguda (PCR 102 mg/dL, VSG 24 mm/h), con tomografía de abdomen y pelvis contrastada que descartaba una patología abdominal aguda. Se realizó rectosigmoidoscopia con sospecha endoscópica de colitis ulcerosa UCEIS 8/Mayo 3 (Figura 1) y anatomía patológica que confirmó la presencia de colitis crónica difusa en actividad con proceso infeccioso sobreagregado, sin cuerpos de inclusión viral. El coprocultivo fue negativo y se encontró toxina positiva para *Clostridioides difficile*, cumpliendo tratamiento con vancomicina y metronidazol durante 14 días. El cuadro clínico se interpretó como un debut de colitis ulcerosa con brote grave score Truelove y Witts 23 puntos, indicándose tratamiento con hidrocortisona 100 mg cada 6 horas. Se evaluó la respuesta clínica a las 72 horas; la paciente continuaba con múltiples deposiciones con sangrado y reactantes de fase aguda elevados, considerándose una colitis ulcerosa corticorresistente.

Figura 1. Rectosigmoidoscopia



En el décimo día de internación recibió infliximab 5mg/kg en infusión. Por la falta de respuesta clínica y reactantes de fase aguda altos se realizó una nueva rectosigmoidoscopia, donde se evidenció la persistencia de actividad grave de la enfermedad (UCEIS 8 Mayo 3), por lo que se decidió realizar esquema acelerado de infliximab con nueva dosis a la semana. Evolucionó con persistencia de registros febriles y aumento de reactantes de fase aguda, por lo que se realizó tomografía de abdomen y pelvis contrastada con evidencia de engrosamiento mural desde el colon transverso hasta el recto, sin líquido libre ni adenomegalias y nueva toxina de *Clostridioides difficile* negativa.

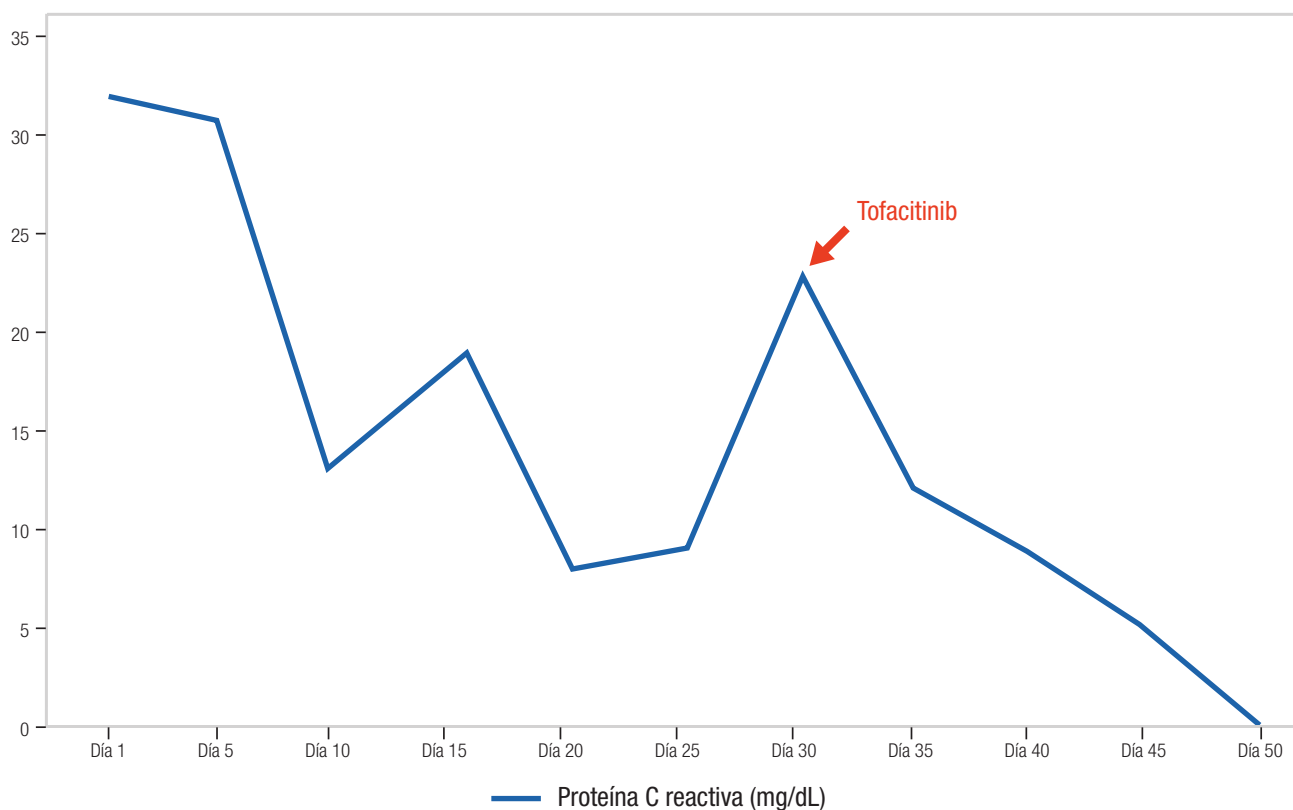
Ante la falla del tratamiento médico e indicación de colectomía total, se discutió el caso clínico en el ateneo de servicio multidisciplinario. En conjunto con la paciente y los familiares se decidió iniciar un tratamiento de rescate con tofacitinib a dosis de 10 mg vía oral cada 8 horas, de acuerdo con la evidencia publicada en casos similares. Tras 7 días de tratamiento se observó una disminución del número de las deposiciones, mejoría de la consistencia y ausencia de sangrado, con normalización progresiva de los parámetros bioquímicos (Figura 2). La dosis de 10 mg

cada 8 horas se mantuvo por un total de 14 días; luego se descendió a la dosis habitual de 10 mg cada 12 horas por 8 semanas.

Durante la internación se utilizó el esquema de tromboprofilaxis habitual en pacientes con ASUC, con enoxaparina 40 mg/día por vía subcutánea. Dado que la paciente no presentaba otros factores de riesgo para eventos trombóticos más allá de la inflamación intestinal activa, dicho esquema se suspendió en el momento del alta al evidenciarse mejoría de los parámetros inflamatorios objetivos (PCR, eritrosedimentación). A su vez, como en todos los casos de pacientes en edad fértil con tratamiento con un fármaco inhibidor de JAK, se explicaron los riesgos que podrían surgir en caso de embarazo y se recomendó el uso de métodos anticonceptivos, preferentemente de barrera.

Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio, continuando el tratamiento con tofacitinib en dosis de mantenimiento. Se realizó una videocolonoscopia 10 semanas después del alta que evidenció enfermedad leve a nivel rectal Mayo 1. El último dosaje de PCR fue menor a 0.4mg/dL y la última calprotectina 30 ug/g de materia fecal. Clínicamente se encuentra asintomática.

Figura 2. Valores de Proteína C reactiva durante la internación



Discusión

El algoritmo de tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa se ha mantenido sin cambios desde hace décadas, con altas tasas de pacientes con fracaso al tratamiento con infliximab y ciclosporina que llevan a la necesidad de realizar una colectomía en un 30% de los casos según lo reportado en las guías ECCO¹² y hasta un 28% a los 3 meses y 42% a los 12 meses posterior al tratamiento secuencial (ciclosporina/infliximab) en un metaanálisis realizado en 2015.¹³

En base a esto, en el último tiempo se ha propuesto el uso de tofacitinib como tratamiento de rescate en pacientes con brote grave de CU expuestos a tratamiento previo con anti TNF-alfa o con falla al infliximab durante la internación. Hasta el día de hoy la evidencia es escasa, basada principalmente en reportes de casos y estudios observacionales realizados en base a los mismos.

El tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de las quinasas de Janus (JAK), con acción principalmente JAK1 y JAK3, extendiéndose también a JAK2. Al inhibir los receptores JAK, interfiere con la señalización JAK-STAT compitiendo con el ATP por la unión del dominio de la cinasa de JAK. De esta forma, evita la fosforilación y la activación de STAT y la posterior transcripción génica, provocando una menor producción de citoquinas y una modulación de la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa.¹⁴ Se caracteriza por su potencia, rápido mecanismo de acción, administración por vía oral y rápida eliminación. Dentro de los principales efectos adversos, se destaca su efecto protrombótico, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda como tromboembolismo pulmonar, principalmente en pacientes con factores de riesgo adicionales. Presenta efecto inmunodepresor asociado, aumentando el riesgo de infecciones severas, considerando herpes zóster dentro de las más frecuentes.¹⁴

En 2017 se publicaron los primeros resultados de ensayos clínicos controlados con tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa con actividad moderada a grave. Entre ellos el ensayo clínico de fase 2 y los estudios de fase 3 de inducción OCTAVE-induction 1 y OCTAVE-induction 2, de mantenimiento OCTAVE-Sustain en los que se estudió tofacitinib vs placebo en pacientes con actividad moderada-severa de CU con falla terapéutica a los corticoides o biológicos (infliximab o adalimumab) con una dosis de 10 mg dos veces al día por 8 semanas en los trabajos de inducción y 5 mg dos veces al día por 24 - 56 semanas en el de mantenimiento.^{15,16}

Sin embargo, la evidencia sigue siendo escasa en relación a su uso en el brote grave agudo de CU. En marzo del 2023, Casper Steenholdt y colaboradores⁹ realizaron

una revisión sistemática basada en 148 reportes de casos en pacientes con brote grave agudo de colitis ulcerosa refractaria al tratamiento con corticoides y/o biológicos, que recibieron tratamiento con tofacitinib en dosis de 10 mg tres veces al día, y posterior descenso de dosis a 10 mg dos veces al día, con resultados de 85% de pacientes libres de colectomía al día 90 y 69% al día 180 de seguimiento. La terapia continua con dicho fármaco demostró remisión clínica en el 35-69% de los casos y remisión endoscópica en aproximadamente la mitad de los pacientes. El 22% de los pacientes presentaron efectos adversos, muchos de los cuales discontinuaron el tratamiento, entre ellos por complicaciones infecciosas, principalmente por herpes zóster.

Robert Gilmore y colaboradores¹⁷ describen en 2022 su experiencia en Australia con el uso de tofacitinib en 5 pacientes con brote grave agudo de CU y falla a la terapia con infliximab, con dosis de 10 mg tres veces al día. Cuatro pacientes presentaron respuesta clínica favorable, con un seguimiento a los 90 días sin requerimiento de colectomía. Un paciente no presentó mejoría con el tratamiento instaurado y requirió colectomía. Ninguno de los cinco pacientes presentó efectos adversos al tofacitinib.

Jeffrey A. Berinstein y colaboradores en USA,¹⁸ publicaron en 2021 un estudio observacional de casos y controles, retrospectivo, en el que evaluaron el uso de tofacitinib en pacientes con brote grave de CU, que habían recibido previamente corticoides en comparación a otras terapias de rescate, determinando como objetivo principal la cantidad de pacientes libres de colectomía al día 90, con una disminución del riesgo estadísticamente significativa en el grupo que recibió tofacitinib 10 mg tres veces al día.

En cuanto a nuestra paciente, se inició el tratamiento con tofacitinib 10 mg tres veces al día posterior al fracaso del tratamiento con corticoides e infliximab, como lo descrito por Casper Steenholdt y Robert Gilmore en Australia, obteniendo resultados clínicos y bioquímicos favorables. Actualmente, transcurrieron más de 90 días del inicio de tratamiento con dicho fármaco, manteniendo la remisión clínica, sin requerimiento de tratamiento quirúrgico ni efectos adversos a la medicación.

Conclusión

En conclusión, se presenta el caso de una paciente de 22 años con respuesta exitosa a la terapia de rescate con tofacitinib en un brote agudo grave de CU, refractario a corticoides e infliximab, logrando evitar el tratamiento quirúrgico. Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes para determinar la eficacia y la

seguridad de tofacitinib para su eventual inclusión dentro del algoritmo de tratamiento del brote agudo grave de colitis ulcerosa.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2024 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Briz C, Di Santo A y Cassella F. Tofacitinib como tratamiento de rescate en una paciente con colitis ulcerosa aguda grave refractaria a corticoides e infliximab. Reporte de un caso. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2024;54(4):336-340. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i4.406>

Referencias

1. Calmèjane Louis, Laharie David, Kirchgessner Julien and Uzzan Mathieu. Review article: Updated management of acute severe ulcerative colitis: From steroids to novel medical strategies. *United European Gastroenterol J.* 2023;11:722-732.
2. Fuxmana Claudia, Siciliab Beatriz, Linaresc María Eugenia, *et al.* Guía GADECCU 2022 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Adaptación y actualización de la Guía GETECCU 2020. *Guía de Práctica Clínica. Gastroenterología y Hepatología* 46 (2023) S1-S56.
3. Dong Catherine, Metzger Marie, Holsbø Einar *et al.* Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:8-33.
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Medical Journal.* 1955;2 (4947):1041-8.
5. Turner Dan, Walsh Catharine M, Steinhart A. Hillary, Griffiths Anne. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5 (1):103-10.
6. Laharie David, Bourreille Arnaud, Branche Julien, Allez Mathieu, Bouhnik Yoram, Filippi Jerome, *et al.* Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909-15.
7. Williams John G, Alam M. Fasih, Alrubaiy Laith, Arnott Ian, Clement Clare, Cohen David, *et al.* Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomized trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):15-24.
8. Beatriz Gros, MD; Gilaad G. Kaplan, MD, MPH. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA* September 12, 2023; Volume 330, Number 10.
9. Steenholdt Casper, Dige Ovesen Pernille, Brynskov Jørn, Seidelin Jakob Benedict. Tofacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2023. Volume 17, I 8, P 1354-1363.
10. Jeffrey A. Berinstein, Calen A. Steiner, Randolph E. Regal *et al.* Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:988-990
11. Uzzan Mathieu, Bresteau Clément, Laharie David *et al.* Tofacitinib as salvage therapy for 55 patients hospitalized with refractory severe ulcerative colitis: A GETAID cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:312-319.
12. Spinelli Antonino, Bonovas Stefanos, Burisch Johan, Kucharzik Torsten *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022; 179-189.
13. Neeraj Narula, MD, Michael Fine, MD, Jean-Frederic Colombel, MD & Col. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks?. *Inflamm Bowel Dis* July 2015; Volume 21, Number 7.
14. Antonio López-Sanromána, Juan V. Esplughes b, Eugeni Domènechc. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterología y Hepatología* 44 (2021) 39-48.
15. Sandborn William J., Su Chinyu, Sands Bruce E., *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine.* Mayo 2017; 376:1723-36.
16. Sandborn William J., Peyrin-Biroulet Laurent, Quirk Daniel *et al.* Efficacy and Safety of Extended Induction With Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022;20:1821-1830.
17. Gilmore Robert, Hilley Patrick, Srinivasan Ashish, Choy Matthew, De Cruz Peter. Sequential Use of High-Dose Tofacitinib After Infliximab Salvage Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022, 166-168.
18. Berinstein Jeffrey A., Sheehan Jessica L., Dias Michael, *et al.* Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2021;19:2112-2120.