

Casos Clínicos

# EXPERIENCIA CLÍNICA CON TOFACITINIB EN LA PRÁCTICA DIARIA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Fernando Dal Pra

Médico Reumatólogo, Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires, Argentina

## RESUMEN

**Fecha de envío**  
11/09/2015  
**Fecha de aprobación**  
05/11/2015

**Palabras claves**  
Artritis Reumatoidea,  
Tofacitinib, Casos  
Clínicos

El tofacitinib es una droga modificadora de la artritis reumatoidea (DMAR) de tipo sintética dirigida, que ha demostrado seguridad y eficacia en múltiples estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego, en diferentes escenarios clínicos, para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) moderada a severa. Es la primera de este tipo en aprobarse para su uso en AR y su mecanismo de acción se ejerce a través de la inhibición de las enzimas Janus kinasas (JAK), encargadas de la transmisión de la señal hacia el medio intracelular de múltiples receptores de citoquinas que median la respuesta inmune e inflamatoria. El tofacitinib ha sido aprobado en la Argentina en septiembre de 2013, con lo cual se cuenta ya en este país con importante experiencia clínica y de fármaco-vigilancia en pacientes de la vida real. El objetivo de este artículo es presentar 2 casos clínicos del uso de tofacitinib en la práctica clínica diaria, que pueden ser representativos de escenarios frecuentes de observar.

## CLINICAL EXPERIENCE WITH TOFACITINIB IN DAILY PRACTICE: 2 CASE REPORTS.

### ABSTRACT

**Keywords**  
Rheumatoid Arthritis,  
Tofacitinib, Clinical  
Cases

Tofacitinib is a synthetic targeted disease modifying antirheumatic drug (DMARD), which has demonstrated safety and efficacy in multiple randomized, double-blind, controlled clinical trials, in different settings, for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis (RA). Is the first drug of this type to be approved for the treatment of RA and its mechanism of action is exerted through inhibition of the enzyme Janus kinases (JAK), which mediate signal transmission to the intracellular environment of multiple cytokine receptors involved in the immune and inflammatory response. Tofacitinib has been approved in Argentina in september 2013, providing already important experience in clinical aspects and pharmacovigilance in patients of real life in this country. The aim of this paper is to present 2 clinical cases of tofacitinib use in daily clinical practice, which may be representative of common clinical scenarios.

**Autor para correspondencia**  
Correo electrónico:  
ferdalpra@gmail.com  
(F. Dal Pra)

## INTRODUCCIÓN

Las enzimas Janus kinasas (JAK) son una familia de tirosina-kinasas asociadas a receptores de citoquinas de tipo I y II, que les permiten a estos transmitir señales al medio intracelular, principalmente en células mieloides y linfoides. Existen 4 tipos de JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2), que se asocian en diferentes combina-

ciones dimericas a distintas familias de receptores involucrados en la respuesta inmune, hematopoyesis y señalización de factores de crecimiento.

El tofacitinib es una pequeña molécula de corta vida media, que se administra vía oral y que actúa como

inhibidor reversible preferente de JAK1 y JAK3<sup>1</sup>. La inhibición de JAK1 y JAK3 interfiere con la señalización de múltiples citoquinas como interferón alfa, beta y gamma, e interleuquina (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9 e IL-21, muchas de las cuales juegan roles importantes en la fisiopatogenia de la AR. De esta forma el tofacitinib inhibe la respuesta inflamatoria sinovial y esa es la base de su efecto terapéutico en el control de la enfermedad<sup>2</sup>.

El tofacitinib ha demostrado seguridad y eficacia en múltiples estudios clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego, en diferentes escenarios clínicos, para el tratamiento de AR moderada a severa<sup>3-8</sup>.

El tofacitinib ha sido aprobado en Argentina a fines de 2013 para el tratamiento de AR, en pacientes que han fallado a metotrexato u otras DMARs biológicas o no biológicas. De esta forma se cuenta con 2 años de experiencia clínica y de fármaco-vigilancia en pacientes de la práctica reumatológica habitual. A continuación se describen dos casos clínicos representativos, donde se consideró al tofacitinib como opción válida para el manejo del paciente.

## CASOS CLÍNICOS

**Caso 1.** Se trata de una paciente de sexo femenino de 47 años de edad, ama de casa con dos hijos, con diagnóstico de AR de 13 años de evolución. Comenzó su enfermedad con poliartritis simétrica con mayor compromiso de manos, muñecas y tobillos. Presentó desde el inicio enfermedad severa, seropositiva para factor reumatoideo, erosiva, con temprano daño articular y limitación de la movilidad del carpo derecho, sin respuesta efectiva luego del tratamiento con múltiples DMARs convencionales, incluyendo hidroxicloroquina, sulfasalazina y metotrexato, a dosis y tiempos adecuados. Requirió en forma continua tratamiento concomitante con meprednisona oral entre 4 y 12 mg diarios y múltiples infiltraciones articulares. Presentó además derrame pleural en el año 2005, con diagnóstico por biopsia de pleuritis reumatoidea, donde se descartó infección tuberculosa. Dado el difícil control de la enfermedad se decidió iniciar tratamiento anti-factor de necrosis tumoral, con etanercept, en noviembre de 2004, combinado con metotrexato, con buena respuesta inicial, pasando de una actividad por DAS28 de 6,94 y discapacidad por HAQ-DI de 1,75 a valores de 2,68 y de 0,5 respectivamente luego del tratamiento instaurado. Mantuvo su respuesta hasta fines de 2010, momento en que comenzó a observarse falla secundaria al tratamiento, con moderada actividad inflamatoria a pesar de tratamiento concomitante con corticoides

(DAS28: 3,82). Dada esa situación se decidió rotar el tratamiento a otro mecanismo de acción mediante inhibición de la coestimulación con abatacept a dosis de 750 mg cada/4 semanas I.V., en enero de 2011. Presentó una leve respuesta inicial con este nuevo tratamiento pero nuevamente en abril de 2013 vuelve a presentar moderada actividad de la enfermedad (DAS28: 4,59) con marcada discapacidad (HAQ-DI: 1,825), por lo que nuevamente se vuelve a plantear un cambio de tratamiento y mecanismo de acción, mediante inhibición de la IL-6 con tocilizumab a dosis de 640 mg I.V. cada/4 semanas. La paciente no presentó respuesta luego de 6 meses de tratamiento, persistiendo activa y requiriendo corticoides sistémicos para el control de sus síntomas.

Se decidió entonces indicar tratamiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día. Para ello se solicitaron los estudios habituales previos al inicio del tratamiento, incluyendo hemograma y hepatograma normales, reacción de tuberculina negativa, serologías de hepatitis B y C negativas y radiografía de tórax sin infiltrados patológicos. Comenzó a recibir el tofacitinib en octubre de 2013, combinado con metotrexato, con una buena y progresiva respuesta clínica, logrando la remisión a los 6 meses de tratamiento (DAS28: 2,2, HAQ-DI: 1). No presentó efectos adversos significativos ni alteraciones de laboratorio como anemia, leucopenia, dislipidemia o elevación de transaminasas, como esta descrito para tofacitinib en algunos casos de los estudios clínicos. La buena evolución permitió un descenso progresivo de la dosis de corticoides hasta su suspensión, y luego de 18 meses de tratamiento continua con un excelente control de la enfermedad (DAS28: 2,48, HAQ: 0,75) y una calidad de vida que no había logrado con los tratamientos anteriores.

**Caso 2.** Se trata de una mujer de 50 años, psicóloga y madre de 2 hijos, con diagnóstico de AR de 10 años de evolución. En su curso presentó mayor compromiso de manos y muñecas, sin otras co-morbilidades. Desde el inicio de la enfermedad recibió en otro centro sales de oro e hidroxicloroquina durante 2 años, sin respuesta al tratamiento. En la evaluación inicial en nuestro centro la paciente presentaba moderada actividad de la enfermedad (DAS28: 3,74) y leve discapacidad (HAQ-DI: 0,5), mostrando reactantes de fase aguda elevados, seropositividad para factor reumatoideo y para anticuerpos anti-CCP, así como pinzamiento de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y ausencia de erosiones en las radiografías. En noviembre de 2012 inició tratamiento con metotrexato a dosis crecientes con control parcial de la enfermedad. En mayo de 2013 presentó brote de su enfermedad que obligó a intensificar el tratamiento

con la asociación de leflunomida al metotrexato. Logró buena respuesta clínica bajo esta combinación, pero en diciembre de 2013 presentó elevación de transaminasas hepáticas que obligaron a suspender la leflunomida, con consiguiente reactivación de su enfermedad. Se planteó entonces el inicio de terapia biológica para el control de la actividad, pero la paciente refirió entonces que no quería inyectarse medicación por historia personal de fobia a las agujas. Se le ofreció entonces la opción de la vía oral con tofacitinib a lo que la paciente accedió, y una vez obtenidos los resultados normales de los exámenes habituales pretratamiento se inició tofacitinib 5 mg dos veces al día asociado con metotrexato 15 mg/semana, en febrero de 2014. No presentó efectos adversos significativos a la combinación de medicación, ni alteraciones de laboratorio. La paciente logró a los 6 meses de tratamiento un excelente control de la enfermedad (DAS28: 1,36, para previo de 3,46 y HAQ-DI de 0,25 para previo de 0,5), que logró mantener en el tiempo.

## DISCUSIÓN

En el primer caso de una paciente con enfermedad severa que fracasó a múltiples tratamientos convencionales y biológicos, incluyendo diferentes mecanismos de acción, se decidió el uso de tofacitinib con el fundamento de aprovechar una nueva modalidad terapéutica, como es el bloqueo de vías de transmisión intracelulares. El sustento científico para esta decisión es provisto por el estudio Oral Step, en donde se utilizó tofacitinib en pacientes que habían fallado a uno o más tratamientos previos anti-factor de necrosis tumoral<sup>6</sup>. En este estudio de 6 meses de duración, en pacientes con enfermedad particularmente severa, se alcanzaron resultados estadísticamente significativos con una respuesta ACR20 del 41,7% para tofacitinib 5 mg 2 veces al día comparado a 24,4% del placebo, y una disminución del HAQ-DI de -0,46 versus -0,18 para placebo. Resultados similares se observaron en nuestro caso.

En el segundo caso prevaleció para la decisión sobre el tratamiento la preferencia del paciente, quien no deseaba tratamiento inyectable. La evidencia científica fue provista en este caso por el estudio Oral Standard, estudio pivote del desarrollo clínico del tofacitinib, sobre pacientes que presentaron falla a tratamiento con metotrexato<sup>4</sup>. En este estudio 717 pacientes fueron aleatorizados a recibir 2 dosis de tofacitinib, adalimumab o placebo, en combinación con metotrexato. La respuesta ACR20 a los 6 meses fue de 51,5% para tofacitinib a 5 mg dos veces al día, comparable al 47,2% del adalimumab, y ambas superiores al 28,3% del placebo. La remisión por DAS28 se logró en un 6,2% de los pacien-

tes de este estudio con el tofacitinib a la dosis mencionada, comparadas al 6,7% del adalimumab y 1,1 % del placebo. Si bien la chance de remisión no es alta en el caso de pacientes con enfermedad severa, logramos alcanzar fácilmente este objetivo en el caso de nuestra paciente quien presentaba actividad moderada de su enfermedad.

## CONCLUSIONES

El tofacitinib es una nueva opción terapéutica en AR, con un nuevo mecanismo de acción y la ventaja de la administración oral, que ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad similar al de los tratamientos biológicos, tanto en monoterapia como en combinación con otras DMARs y en un amplio abanico de escenarios clínicos. Aquí se han descrito dos casos de la vida real representativos de esos escenarios donde el tratamiento con tofacitinib ha sido eficaz y seguro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox D a. Kinase Inhibition. A New Approach to the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):565-567.
2. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon- $\gamma$  and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1790-1798.
3. Strand V, Zerbini CAF, Connell CA, Gruben D, Riese R, Wallenstein G VDHD. Oral scan: Effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib in combination with methotrexate on patient reported outcomes in a 24-month phase 3 trial of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S996.
4. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-519.
5. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
6. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451-460.
7. Kremer J, Li Z, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-261.
8. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-2386.