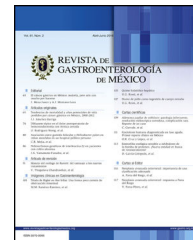




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



CARTA CIENTÍFICA

Terapia combinada avanzada: inhibidores janus kinasas y anti-TNF en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Advanced combination therapy: Janus kinase inhibitors and TNF inhibitors in the treatment of patients with inflammatory bowel disease

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se han convertido en uno de los principales fármacos biológicos para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con posterior desarrollo de nuevas terapias con mecanismos de acción distintos. A pesar de la eficacia demostrada en monoterapia, existe el escenario de pacientes con EII refractaria, con manifestaciones extraintestinales u otras enfermedades inmunomediadas que requiere combinación de terapias biológicas y/o moléculas pequeñas¹.

Actualmente en Latinoamérica no hay experiencia en la combinación de inhibidores de las janus kinasas (iJAK) y anti-TNF. Se presenta la evolución de tres pacientes que iniciaron esta estrategia (tabla 1).

Caso 1. Hombre de 40 años con enfermedad de Crohn (EC) de colon de 14 años de evolución, fenotipo inflamatorio, enfermedad perianal y pioderma gangrenoso. Inicialmente con terapia combinada con adalimumab y metotrexato, logrando remisión sintomática, calprotectina fecal (CF) y endoscópica. Evoluciona con pérdida de respuesta y reactivación del compromiso intestinal y dermatológico (fig. 1A). Recibe infliximab y luego ustekinumab, cada uno en monoterapia, sin respuesta. En conjunto con el paciente, se decide inicio de terapia combinada avanzada con adalimumab y upadacitinib. Tras la inducción, logra respuesta clínica con un índice de Harvey-Bradshaw (IHB) de 7 (previo 12) y regresión del compromiso dermatológico (fig. 1B). Por persistencia de la actividad endoscópica, se prolonga la dosis de inducción de upadacitinib por 24 semanas.

Caso 2. Hombre de 32 años, con EC de colon fenotipo inflamatorio, de 2 años de evolución. Inicialmente con terapia combinada infliximab y azatioprina, con pérdida de respuesta secundaria. Ingresa a protocolo estudio con etrasimod, pese a tener respuesta sintomática inicial, desarrolla una enfermedad perianal que requiere drenaje e instalación de setones, y reactivación clínica (IHB de 13 puntos), CF de 660 µg/g y endoscópica (SES-CD 13). En este contexto, se

reinicia infliximab en dosis optimizada 10 mg/kg semana 0, 1 y 4, en conjunto con upadacitinib. Tras completar inducción de upadacitinib de 12 semanas, evoluciona con respuesta clínica, CF de 120 µg/g y respuesta endoscópica (SES-CD 6 puntos).

Caso 3. Mujer de 32 años con diagnóstico de colitis ulcerosa (CU) extensa grave, índice de Mayo endoscópico 3 (fig. 1C,D). Evoluciona con corticorefractaria, hipoalbuminemia y anemia moderada, por lo que se inicia infliximab 5 mg/kg semana 0, 1 y 4, logrando niveles subóptimos de 2.46 µg/ml. Se agrega tofacitinib en dosis de inducción de 20 mg/día por 8 semanas. Evoluciona en forma favorable, logrando remisión sintomática, CF 54 µg/g y remisión endoscópica (IMp0) (fig. 1D,E). Se decide continuar terapia con infliximab optimizado y suspender tofacitinib.

La combinación de terapias avanzadas es una estrategia emergente en pacientes con EII de difícil manejo, descrito hasta en un 25% en centros terciarios^{1,2}. Esta combinación ha demostrado inducir una mayor reducción de la inflamación y mejoría de la homeostasis epitelial en comparación con la monoterapia. Incluye distintos esquemas, como terapias aditivas, simultáneas o secuenciales³. Los tres casos presentados muestran que la terapia combinada avanzada es una opción en pacientes con EII de difícil manejo.

La evidencia de la efectividad de la terapia combinada avanzada se basa en estudios retrospectivos, reporte de casos y estudios de cohorte de pacientes refractarios al manejo inicial⁴.

El primer estudio aleatorizado controlado que evaluó la terapia combinada avanzada fue publicado por Sands et al.⁵, en el cual 79 pacientes con EC fueron aleatorizados a terapia combinada de infliximab con natalizumab versus infliximab monoterapia. Aunque una mayor proporción de pacientes en terapia combinada logró remisión clínica, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos (46% vs 41%). Recientemente el estudio VEGA mostró que la terapia combinada de golimumab (anti-TNF) y guselkumab (anti-p19 interleucina 23) fue más efectiva en el manejo de CU que cada una como monoterapia, siendo el único estudio aleatorizado y controlado de terapia dual en CU⁶. Las combinaciones más usadas son anti-TNF con vedolizumab o ustekinumab, o bien la combinación de estos dos^{7,8}. La combinación de iJAK también ha sido planteada en la literatura, ya se sea con ustekinumab, vedolizumab o infliximab⁹. En un estudio de Alayo et al.¹⁰ se mostró que en 35 pacientes con EII tratados con terapias avanzadas, solo el 17% (6 pacientes) recibió la combinación de tofacitinib e infliximab, con una

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.06.015>

0375-0906/© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: F. Carvajal, P. Núñez, R. Quera et al., Terapia combinada avanzada: inhibidores janus kinasas y anti-TNF en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, Revista de Gastroenterología de México, <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.06.015>

Tabla 1 Resumen de los tres pacientes en terapia combinada avanzada

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	40 años	32 años	32 años
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino
Tipo de EII	Enfermedad de Crohn de ileocolónica • Fenotipo inflamatorio • Compromiso perianal	Enfermedad de Crohn de colon Fenotipo inflamatorio Compromiso perianal	Colitis ulcerosa extensa
Años de evolución	14 años	2 años	Debut
MEIS	Pioderma gangrenoso	No	Articular
Exposición a terapias previas	Adalimumab con PRS Infliximab - azatioprina (NRP) Ustekinumab (NRP)	Infliximab (PRS) Etrasimod (NRP)	Corticoides y mesalazina Inicia infliximab
Tipo de terapia avanzada utilizada	Adalimumab con inducción Upadacitinib 45 mg/día vía oral	Infliximab 10 mg/kg con Upadacitinib 45 mg al día vía oral	Infliximab 5 mg/kg más tofacitinib 20 mg/día (3 días con tofacitinib 30 mg/día) IMp 8 puntos
Actividad clínica previa a terapia	IHB 12 puntos	IHB 13 puntos	IMp 8 puntos
CF previa a la terapia combinada	–	660 µg/g	798 µg/g
Colonoscopia previa a la terapia	SES-CD 23 puntos	SES-CD 13 puntos	Mayo endoscópico 3 puntos
Actividad clínica postinducción	IHB 7 puntos	IHB 6 puntos	IMp 0 puntos
CF postinducción	–	120 µg/g	54 µg/g
Colonoscopia postinducción	SES-CD 30 puntos	SES-CD 6 puntos	Mayo endoscópico 0 puntos
Terapia postinducción	Upadacitinib 45 mg al día vía oral más adalimumab 40 mg/semanal subcutáneo Prolongación de inducción	Upadacitinib en monoterapia 30 mg/día vía oral	Infliximab 10 mg/kg cada 4 semanas intravenoso

CF: calprotectina fecal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IHB: índice de Harvey-Bradshaw; IMp: índice de Mayo parcial; MEIS: manifestaciones extraintestinales; NRP: no respuesta primaria; PRS: pérdida de respuesta secundaria; SES-CD: *simple endoscopic score for Crohn's disease*.

respuesta clínica en cinco de ellos a las 8 semanas. En el estudio de Glassner et al.,⁹ de un total de 50 pacientes, el 19% (9 pacientes) recibió terapia combinada con tofacitinib y anti-TNF (4 con infliximab, 4 con golimumab y uno con certolizumab). Los autores no mencionan en su estudio la efectividad según el esquema de terapia combinada avanzada utilizado.

Un factor importante a considerar al iniciar una terapia combinada avanzada es el desarrollo de eventos adversos. Estudios han demostrado un bajo porcentaje de eventos adversos, incluyendo eventos graves o con necesidad de suspender la terapia⁶. En nuestra experiencia, ningún paciente

desarrolló un evento adverso durante el tratamiento con esta estrategia.

En conclusión, la terapia combinada avanzada con un enfoque personalizado es una opción efectiva y segura en el manejo de pacientes con EII de difícil manejo o que presenten manifestaciones extraintestinales o enfermedades inmunomediadas asociadas.

Financiación

Este artículo no cuenta con financiamiento.

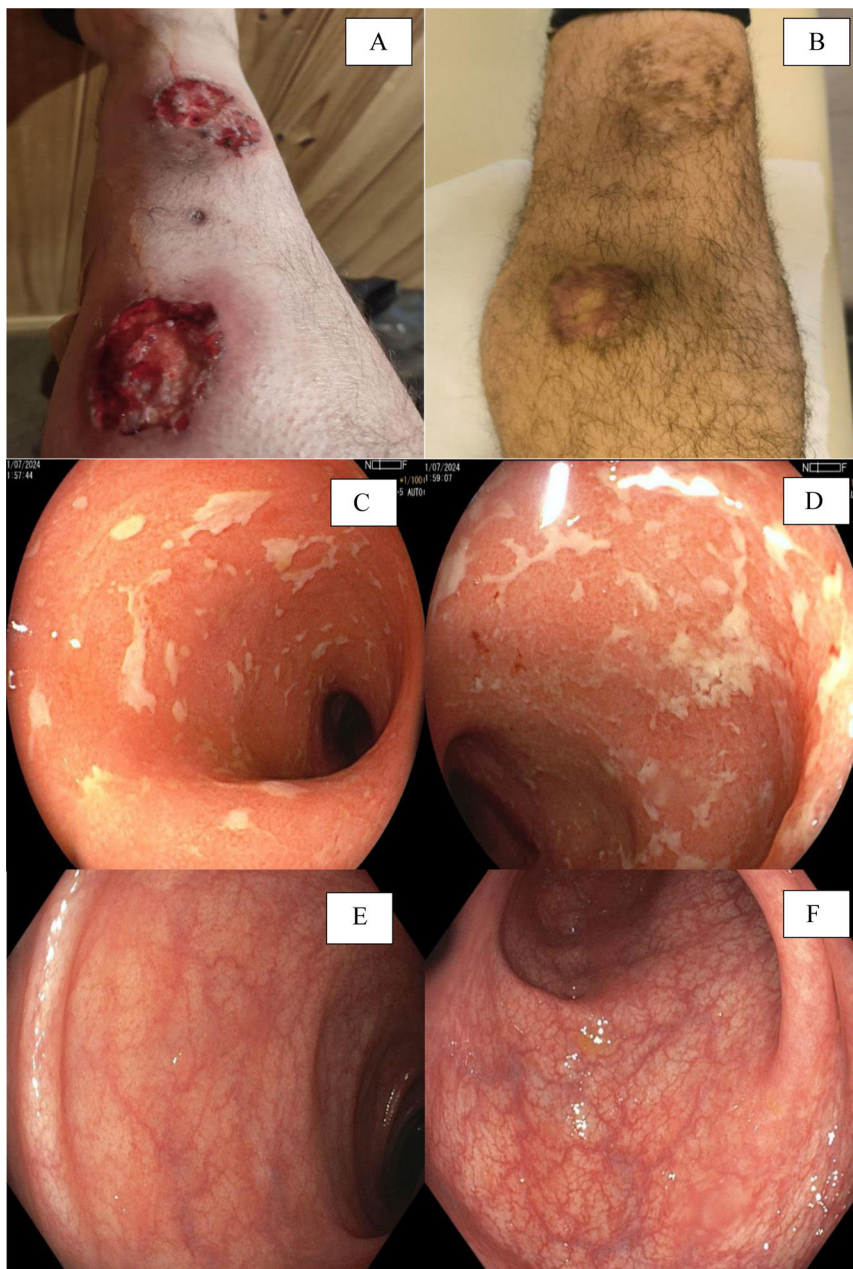


Figura 1 A) Imagen del caso 1, previo a la terapia combinada. B) Caso 1, posterior a la inducción de terapia combinada. C,D) Caso 3: compromiso colónico previo al inicio de la terapia combinada avanzada (tofacitinib - infliximab). E,F) Caso 3 en remisión endoscópica postinducción con terapia combinada avanzada (tofacitinib - infliximab).

Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado y aprobado por el comité de ética de la Universidad de Los Andes, bajo el número de registro CEC2024094, siguiendo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975. Cada paciente incluido en este estudio fue informado y firmó un consentimiento informado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la realización de este artículo.

Referencias

1. McCormack MD, Wahedna NA, Aldulaimi D, et al. Emerging role of dual biologic therapy for the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases*. 2023 26;11:2621-30, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v11.i12.2621>.
2. Parigi Tommaso L, Massimino L, Carini A, et al. Prevalence, characteristics, management, and outcomes of difficult-to-treat inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2025;19:jjae145, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae145>.
3. Li M, You R, Su Y, et al. Characteristic analysis of adverse reactions of five anti-TNF α agents: A descriptive analysis from WHO-VigiAccess. *Front Pharmacol*. 2023;14:1169327, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1169327>.

4. Solitano V, Ma C, Hanžel J, et al. Advanced combination treatment with biologic agents and novel small molecule drugs for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19:251–63. PMID: 37799456; PMCID: PMC10548249.
 5. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:2–11, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20014>.
 6. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): A randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:307–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00427-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00427-7).
 7. Eronen H, Kolehmainen S, Koffert J, et al. Combining biological therapies in patients with inflammatory bowel disease: A Finnish multi-centre study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57:936–94, <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2022.2045350>.
 8. Privitera G, Onali S, Pugliese D, et al. Dual targeted therapy: A possible option for the management of refractory inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2020;15:335–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa149>.
 9. Glassner K, Oglat A, Duran A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *J Dig Dis*. 2020;21:264–71, <http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.12867>.
 10. Alayo QA, Khatiwada A, Patel A, et al. Effectiveness and safety of combining tofacitinib with a biologic in patients with refractory inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1698–702, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izab112>.
- F. Carvajal, P. Núñez, R. Quera*, G. Pizarro y L. Flores
Universidad de los Andes. Centro Enfermedades Digestivas, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile
- * Autor para correspondencia. Dr. Rodrigo Quera. Clínica Universidad de los Andes, Santiago, Chile.
Correo electrónico: rquera@clinicaauandes.cl (R. Quera).