

Taquicardia y dolor centro-torácico asociado a filgotinib en enfermedad de Crohn: a propósito de un caso

GALINDO GARCÍA C¹, GÓMEZ LLUCH MT¹, CABELLO RAMÍREZ M², FOBELO LOZANO MJ¹

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. España.

2. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. España.

Fecha de recepción: 09/10/2023 - Fecha de aceptación: 02/11/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400015>

RESUMEN

Los inhibidores de JAK, indicados para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, se han visto afectados por alertas tras los últimos estudios de seguridad sobre los posibles riesgos asociados a una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad. Por ello, se considera esencial el seguimiento estrecho de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos para detectar los posibles efectos adversos (EA).

Se describe el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Crohn en tratamiento con filgotinib, como uso fuera de ficha técnica tras refractariedad a otros tratamientos, que presentó EA relacionados con el medicamento. Se recomienda por tanto realizar una estrecha vigilancia post-comercialización y la importancia de su comunicación al Sistema Español de farmacovigilancia para el seguimiento del perfil de seguridad de medicamentos de reciente comercialización.

Palabras clave: **filgotinib, enfermedad de Crohn, farmacovigilancia, caso clínico.**

Tachycardia and centro-thoracic pain associated with filgotinib in Crohn's disease: a case report

SUMMARY

Janus kinase inhibitors, indicated for the treatment of different chronic inflammatory diseases, have been affected by alerts following the latest safety studies about the possible risks associated with a higher incidence of malignancies, major cardiovascular adverse events, serious infections, ve-

nous thromboembolism and mortality. Therefore, close monitoring of patients treated with these medications is considered essential to detect possible adverse effects (AEs).

We present the case of a patient diagnosed with Crohn's disease treated with filgotinib, as off-label use after re-

fractoriness to other treatments, who presented AEs related to the drug. It is therefore recommended to carry out close post-marketing surveillance and communicate it to the Spanish pharmacovigilance system to monitor the safety profile of recently marketed medicines.

Keywords: **filgotinib, Crohn's disease, pharmacovigilance, case report.**

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de JAK (iJAK) están indicados para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas. Filgotinib (inhibidor competitivo y reversible para adenosín trifosfato) inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/JAK3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune. Actualmente está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con res-

puesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.¹

Desde la comercialización de los iJAK, la AEMPS ha emitido varias alertas y comunicaciones basadas en los resultados de estudios de seguridad sobre los posibles riesgos asociados a una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), infecciones graves, tromboembolismo venoso (TEV) y mortalidad.^{2,3} Este aumento del riesgo se considera ya un efecto de clase de los iJAK tras la evaluación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, EMA), siendo además aplicable a todas las indicaciones inflamatorias y dermatológicas.⁴

✉ María Teresa Gómez Lluch · Servicio de Farmacia. Hospital de Valme · Avda Bellavista, s/n 41014 Sevilla. España.

✉ Correo electrónico: tgomezlluch@gmail.com

Según lo indicado en las notas de seguridad, para el inicio de estos medicamentos se deben tener en cuenta algunos factores de riesgo del paciente y, durante el tratamiento, hacer seguimiento estrecho de los mismos para detectar de forma ágil los posibles efectos adversos (EA) y tomar las medidas adecuadas en caso necesario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 20 años, no hábitos tóxicos ni factores de riesgo cardiovasculares. Diagnosticada con 13 años de enfermedad de Crohn ileocólica con afectación perianal; tratada desde entonces con inmunomoduladores clásicos (azatioprina y metotrexato sc) y biológicos (infliximab IV, adalimumab sc, ustekinumab sc y vedolizumab IV). Tratamientos concomitantes: metotrexato SC, ácido fólico VO, Carbonato de calcio VO. Tras continuar con actividad clínica importante y estenosis de colon transversal y ciego y ante la refractariedad a los diferentes tratamientos, desde el servicio de Digestivo se solicita el uso fuera de indicación de filgotinib, con el objetivo de intentar controlar la enfermedad y plantear posteriormente una posible cirugía. Tras la evaluación del caso por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital se acepta su uso en base a la evidencia publicada en el ensayo clínico (EC) FITZROY.⁵

Tras evaluar la ausencia de factores de riesgo en la paciente, se inicia filgotinib 200 mg vía oral una vez al día; tras 35 días del inicio, acudió a consulta de revisión refiriendo taquicardia y dolor centrotorácico relacionados con el medicamento; además, para corroborarlo, ella misma había suspendido el tratamiento unos días desapareciendo completamente los síntomas y volviendo a aparecer tras la reintroducción del medicamento.

Para conocer la relación causal entre filgotinib y el EA detectado, se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.⁶ La relación de causalidad fue de probable (puntuación 7).

Tras la evaluación clínica y clara sospecha de probable EA, se retira definitivamente el tratamiento con filgotinib.

El EA fue notificado a través de la tarjeta amarilla electrónica al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de los iJAK en las distintas indicaciones está basada en numerosos EC a corto y a largo plazo, pero desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente financiados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.⁷

En el EC FITZROY (fase II, randomizado, doble ciego y controlado con placebo de la terapia de inducción en la enfermedad de Crohn activa), filgotinib demostró beneficio en la eficacia frente a placebo; de 174 pacientes, las tasas de remisión clínica fueron significativamente mayores en los que recibieron 200 mg de filgotinib por vía oral al día en comparación con aquellos que recibieron placebo durante 10 semanas de terapia de inducción (47 % frente a 23 %, $P = 0,0077$); en un análisis de todos los períodos de exposición a filgotinib y placebo durante 20 semanas, efectos adversos graves emergentes del tratamiento se informaron en 14 (9 %) de 152 pacientes tratados con filgotinib y en tres (4 %) de 67 pacientes tratados con placebo.

Hoy en día, el impacto en la morbilidad cardio-

vascular de filgotinib y la relación entre el EA y el perfil de riesgo del paciente no han sido determinados, por lo que se deberán realizar evaluaciones post-autorización a largo plazo. No obstante, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha respaldado las medidas recomendadas por el PRAC para minimizar el riesgo, estableciendo que estos medicamentos solo deben utilizarse si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas en pacientes: o de 65 años y mayores; o fumadores o exfumadores que fumaron durante un largo periodo de tiempo; o con otros factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias malignas.⁴

En el caso descrito, filgotinib fue empleado fuera de indicación en una paciente con falta de alternativas, pero sin ser considerada de riesgo para el desarrollo de EA. Aun así, se sospecha que el EA sufrido es atribuible al fármaco. Esto sugiere la importancia de la vigilancia post-comercialización y su comunicación al Sistema Español de farmacovigilancia para el seguimiento del perfil de seguridad de medicamentos de reciente comercialización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica filgotinib (Jyseleca®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_en.pdf (Acceso 12/08/2023)
2. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Cibinqo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) y Xeljanz® (tofacitinib): Recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad con el uso de inhibidores de Janus quinasa (JAK). AEMPS. [Internet]. 17 marzo 2023. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHPC-Kinase-inhibitors-2023.pdf> (Acceso 12/08/2023)
3. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Xeljanz® (tofacitinib): Aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas con el uso de tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa. 6 julio 2021. [Internet]. Disponible en:
4. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. PRAC. [Internet]. 23 enero 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (Acceso 12/08/2023)
5. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehnbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389:266-275.
6. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):461-464.
7. AEMPS (2022). Informe de Posicionamiento Terapéutico de filgotinib (Jyseleca®) en artritis reumatoide. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x57618#:~:text=Filgotinib en combinaci3n con MTX se recomienda como,m3s de 5%2C1\) y no pueden usar rituximab](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x57618#:~:text=Filgotinib en combinaci3n con MTX se recomienda como,m3s de 5%2C1) y no pueden usar rituximab) (Acceso 11/09/2023)



Esta obra est3 bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.