



ORIGINAL

Tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave en Colombia: experiencia en mundo real



Viviana Parra-Izquierdo^{a,b,c}, Juan Sebastián Frías-Ordoñez^{d,*},
Juan Ricardo Márquez^e, Fabián Juliao-Baños^f, Pablo Galindo^g, Carlos Cuadros^h,
Carlos Rojasⁱ, Nelson Rojasⁱ, Oscar Ardila^j, German Tovar-Fierro^k,
Rafael García-Duperly^l, Melquicedec Vargas^m y Cristian Flórez-Sarmiento^{b,c,n}

^a Gastroenterología y Reumatología, Fundación Cardiovascular-Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia

^b Grupo de Inmunología Celular y Molecular (INMUBO), Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

^c Gastroadvanced IPS, Bogotá, Colombia

^d Medicina interna, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

^e Instituto de Coloproctología, Clínica las Américas, Medellín, Colombia

^f Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^g Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Clínica Sebastián de Benalcázar, Cali, Colombia

^h Gastroenterología Pediátrica, Fundación Cardiovascular-Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia

ⁱ Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^j Gastroenterología, Clínica CES, Medellín, Colombia

^k Gastroenterología, Gastrocal, Bucaramanga, Colombia

^l Coloproctología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

^m Gastroenterología Pediátrica, GastroKids, Pereira, Colombia

ⁿ Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Fundación Cardiovascular-Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 18 de julio de 2022; aceptado el 30 de octubre de 2022

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;
Inhibidores de las
quinasas Janus;
Tofacitinib;

Resumen

Introducción: No hay estudios sobre eficacia de tofacitinib para colitis ulcerosa (CU) en Latinoamérica. Se plantea como objetivo describir la eficacia y seguridad, en mundo real, de pacientes con CU moderada-grave tratados con tofacitinib en nuestro medio.

Materiales y métodos: Estudio observacional descriptivo multicéntrico, en pacientes con CU que recibieron tratamiento con tofacitinib en fase de inducción por 8 semanas y luego, terapia de mantenimiento, entre junio de 2019 y junio de 2022.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsfrias@unal.edu.co (J.S. Frías-Ordoñez).

Enfermedades
inflamatorias del
intestino;
Terapéutica;
Manejo de la
enfermedad

Resultados: Treinta y cuatro pacientes adultos, 50% mujeres, edad media 38,1 (rango 22–72) años. El 76,5% presentó pancolitis y el 20,6% colitis izquierda; el 79,4% fallo a inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y el 35,3% a vedolizumab; el 14,7% era naïve a terapia biológica; el 23,5% presentó previamente manifestaciones extraintestinales. Durante la inducción, el 58,8% de los pacientes alcanzaron remisión clínica, bioquímica y endoscópica. En el mantenimiento, el 76,9% de los pacientes a las 26 semanas, y el 66,6% a las 52 semanas, presentaron remisión clínica; 8 pacientes presentaron eventos adversos, ninguno cardiovascular ni tromboembólico. El 44,1% fueron dependientes de esteroides, y el 23,5% requirieron esteroides como terapia de rescate. El 38,3% requirió aumento de tofacitinib a 10 mg cada 12 h durante el mantenimiento. En el 17,6% se suspendió tofacitinib por ausencia de eficacia. Se incluyeron 3 pacientes en edad pediátrica, femeninas, edad media 15,3 (rango 14–17) años, 2/3 con pancolitis y 1/3 con colitis izquierda, todas con exposición previa a terapia biológica, quienes presentaron remisión clínica, biológica y endoscópica en la inducción.

Conclusiones: En este primer estudio latinoamericano con tofacitinib en CU se demuestra eficacia y seguridad en el tratamiento de nuestros pacientes con actividad moderada a grave.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Ulcerative colitis;
Janus kinase
inhibitors;
Tofacitinib;
Inflammatory bowel
diseases;
Therapeutics;
Disease management

Tofacitinib in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Colombia: Real world experience

Abstract

Introduction: There are no studies on efficacy of tofacitinib for ulcerative colitis (UC) in Latin America. The aim of this study was to describe the efficacy and safety, in the real world, of patients with moderate-severe UC treated with tofacitinib in our setting.

Materials and methods: Multicenter descriptive observational study, in patients with UC who received treatment with tofacitinib in induction phase for 8 weeks and then, maintenance therapy, between June 2019 and June 2022.

Results: Thirty-four adult patients, 50% female, mean age 38.1 (range 22–72) years. 76.5% pancolitis, and 20.6% left colitis. 79.4% failure to tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNFs), and 35.3% to vedolizumab. 14.7% naïve to biologic therapy. 23.5% had previous extraintestinal manifestations. During induction, 58.8% of patients achieved clinical, biochemical and endoscopic remission. During maintenance, 76.9% of patients at 26 weeks and 66.6% at 52 weeks presented clinical remission. Eight patients presented adverse events, none of them cardiovascular or thromboembolic. 44.1% were steroid-dependent, and 23.5% required steroids as rescue therapy. 38.3% required an increase in tofacitinib to 10 mg every 12 h during maintenance. In 17.6% tofacitinib was discontinued due to lack of efficacy. We included three pediatric-aged female patients, mean age 15.3 (range 14–17) years, 2/3 with pancolitis and 1/3 with left colitis, all with prior exposure to biologic therapy, who had clinical, biologic and endoscopic remission at induction.

Conclusions: In this first Latin American study with tofacitinib in UC, efficacy and safety are demonstrated in the treatment of our patients with moderate to severe activity.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica multifactorial de fisiopatogenia aún no muy comprendida¹. A pesar del arsenal terapéutico disponible, el fracaso terapéutico sigue siendo común y existen muchas necesidades insatisfechas en el tratamiento de pacientes con CU².

Dentro de la amplia gama de tratamientos disponibles, los inhibidores JAK representan uno de los tratamientos innovadores en enfermedades inmunitarias e inflamatorias. Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos

que se unen a JAK-3 y/o JAK-1, con una selectividad funcional superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK-2, y está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para tratamiento de adultos con CU moderada-grave con respuesta inadecuada o intolerantes a anti-TNF³. En el programa de ensayos clínicos, pivotal de fase 3, OCTAVE, se demostró eficacia dosis-dependiente para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en CU activa moderada a grave. Para inducción (8 semanas), en el OCTAVE I con 10 mg se encontró remisión clínica del 18,5% y mejoría endoscópica del

31,3%; en el OCTAVE 2 remisión clínica del 16,6%, mejoría endoscópica del 28,4%, mientras que para mantenimiento (52 semanas), en OCTAVE Sustain se demostró remisión clínica y endoscópica, con 5 mg y 10 mg, del 34,3% y 37,4%, y del 40,6% y 45,7%, respectivamente⁴. Tiene aceptable perfil de seguridad, y cada vez hay mayor información sobre su utilización en la práctica clínica⁵⁻⁸.

En Latinoamérica, estudios poblacionales han mostrado un incremento en la incidencia y prevalencia de CU⁹. Colombia se encuentra catalogada como país con prevalencia intermedia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y concretamente en CU, su incidencia y prevalencia aumentaron, pasando de 5,59/100.000 y 37,63/100.000 en 2010, a 6,3/100.000 y 58,14/100.000 en 2017, respectivamente¹⁰. Desde 2019 tofacitinib está aprobado en Colombia, por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), como terapia de inducción y mantenimiento en adultos con CU moderada-grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticoides, azatioprina, 6-mercaptopurina o anti-TNF (INVIMA 2019M-0014423-R1)¹¹. La información acerca del uso de tofacitinib para CU moderada-grave en mundo real sigue siendo limitada; a nivel mundial, hay información de diferentes regiones del mundo: en la literatura anglosajona se cuenta con el estudio TOUR¹², en el que se encontró remisión libre de esteroides a las semanas 2, 4 y 8, en el 25%, 30,2% y 29,2% de los pacientes, respectivamente; mientras que, en la literatura europea, se cuenta con la experiencia del registro ENEIDA⁷, en el que se documentó remisión clínica del 31% y 32%, a las semanas 8 y 16, respectivamente, y específicamente en Latinoamérica, no hay datos. Por tanto, el objetivo principal de este estudio es describir la eficacia y seguridad de tofacitinib en el manejo de pacientes con CU moderada a grave tanto naïve como en expuestos a terapia biológica y experiencia inicial en población pediátrica.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y extracción de datos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y multicéntrico; mediante muestreo por conveniencia, se incluyeron pacientes con CU moderada-grave, tanto adultos como pediátricos atendidos en consulta externa y hospitalización desde junio de 2019 hasta junio de 2022 en 10 centros de referencia de EII de Gastroenterología y Coloproctología, en diferentes ciudades de Colombia.

La actividad de la CU fue definida por el índice del Colegio Americano de Gastroenterología (American College of Gastroenterology [ACG])¹³. Se consideraron adultos los pacientes de 18 años o mayores, y se definió población pediátrica como aquella de 2 a 17 años. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn o colitis indeterminada. La decisión de usar tofacitinib fue fundamentada en criterio clínico y decisión compartida con el paciente.

Esquema terapéutico

Tofacitinib se utilizó a dosis de 10 mg vía oral dos veces al día, durante 8 semanas para inducción de remisión. En casos

seleccionados con respuesta incompleta a la terapia inicial de 8 semanas, definida como puntaje de Mayo ≥ 3 puntos o la reducción ≤ 3 puntos en el puntaje de Mayo o en el puntaje parcial de Mayo¹⁴, se consideró extender el tiempo de inducción a 16 semanas. Para el mantenimiento a largo plazo, se consideró tofacitinib 5 mg dos veces día^{3,4,13,15}. A los pacientes que presentaban recaída posterior a la disminución de la dosis de tofacitinib se les aumentaba la dosis a 10 mg cada 12 h.

Recolección de datos

Se usó como fuente de información primaria las historias clínicas. Se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas previamente al inicio del tofacitinib, tales como sexo, edad, distribución de CU (E1: proctitis, E2: lado izquierdo, y E3: extensa o pancolitis) según la clasificación de Montreal¹⁶, edad de diagnóstico de CU, edad al momento del inicio de tofacitinib, tiempo transcurrido entre el inicio de CU e inicio de tofacitinib, medición de la extensión según la escala Montreal¹⁶, uso previo de anti-TNF y/o anti-integrina $\alpha 4\beta 7$, clasificación de la severidad de la CU según el ACG, escala Mayo endoscópica¹⁷, así como valores bioquímicos (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], calprotectina fecal, hemoglobina [Hb]). Se evaluó la respuesta terapéutica en diferentes períodos de tiempo, que incluyeron al completar la inducción, y en dos períodos del mantenimiento, 26 y 52 semanas. Se consideraron términos clínicos (ausencia dolor abdominal, diarrea y rectorragia), en remisión clínica y bioquímica; así como remisión endoscópica, incluyendo las variables que componen la escala Mayo endoscópica¹⁷, y UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)¹⁸. Adicionalmente, se midieron la frecuencia de eventos adversos, el uso de esteroides, la presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI), el requerimiento quirúrgico para EII, las hospitalizaciones o los cambios en el esquema terapéutico de tofacitinib.

Definiciones

Se consideró remisión endoscópica como subpuntuación endoscópica Mayo 0 o 1¹⁹; remisión bioquímica como presencia de parámetros normales de PCR (menor de 5 mg/L), VSG (menor de 20 mm/h) y calprotectina (menor de 150 $\mu\text{g/g}$), sin anemia (definida en mujeres: hemoglobina $< 11,9 \text{ g/dL}$ [119 g/L] o hematocrito $< 35\%$; hombres: hemoglobina $< 13,6 \text{ g/dL}$ [136 g/L] o hematocrito $< 40\%$)¹⁹; y remisión clínica como puntuación total de Mayo ≤ 2 , sin ninguna subpuntuación > 1 y subpuntuación de sangrado rectal de 0¹⁴. Aquellos pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento con tofacitinib debido a eventos adversos antes de la semana 8 se consideraron no respondedores¹⁴.

Análisis estadístico

Se elaboró la base de datos en Excel versión 2019. Se garantizó la confidencialidad de la información y ningún registro contenía información sensible sobre la identidad de los pacientes. Se realizaron revisiones de información obtenida por 3 personas distintas. Se procedió al procesamiento

de información en el programa para ciencias sociales SPSS versión 25.0. Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizó promedio aritmético, mínimo, máximo y desviación estándar; para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. En su diseño fueron tenidos en cuenta los requerimientos establecidos en la declaración de Helsinki, versión 2013, en Fortaleza, Brasil²⁰, y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio Nacional de Salud de Colombia²¹, de manera que se consideró una investigación sin riesgo, y se garantizó la confidencialidad y reserva de la información recolectada, por lo que no requirió de consentimiento informado. Durante la aplicación del instrumento, se les explicó a los participantes en qué consistía la investigación. Esta investigación fue revisada y aprobada por el Comité de Ética en Investigación de cada institución participante.

Resultados

Características basales

Treinta y cuatro sujetos cumplieron los criterios de selección. El 50% fueron mujeres, con un promedio de edad de 38,1 (DE 12,9) años (rango 22–72). Todos tenían CU moderada-grave; 76,5% pacientes pancolitis y 20,6% colitis izquierda. Y la media de tiempo entre el diagnóstico de CU y el inicio de tofacitinib fue de 5,3 años (DE 4,9) (rango 0–23,8). Las características basales desde el punto de vista clínico, biológico y endoscópico se muestran en la [tabla 1](#).

En cuanto a la terapia biológica, 27/34 (79,4%) pacientes habían fallado previamente a anti-TNF, y entre estos sujetos, se encontró que el 40,7% utilizaron dos anti-TNF, y solo un paciente recibió tres anti-TNF. Respecto al anti-TNF utilizado, 17 (50%) utilizaron adalimumab, 18 (52,9%) infliximab y 1 (2,9%) golimumab. Adicionalmente, 12 (35,3%) requirieron uso de anti-integrina alfa-4-beta-7 (vedolizumab). Cinco pacientes (14,7%) eran naïve a terapia biológica; 8/34 (23,5%) pacientes presentaron MEI antes del inicio de tofacitinib.

Eficacia en general, expuestos a terapia biológica y naïve a terapia biológica

Posteriormente a la fase de inducción, el 58,8% de los pacientes lograron remisión clínica y biológica. Según el score ACG, el 61,7% alcanzaron actividad leve o remisión. A nivel endoscópico, el 53% de los pacientes presentaron puntuación de Mayo 1 y el 8,8%, puntuación de Mayo de 0. En la [tabla 2](#) y [figura 1](#) se reportan resultados en fase de inducción; 15/34 (44,1%) pacientes presentaron uso de corticosteroides durante la fase de inducción, y de estos, el 53,3% lograron suspenderlo, el 40% disminuir dosis, y solo un paciente requirió un aumento en la dosificación. No se documentaron casos de no respondedores.

Durante la fase de mantenimiento a 26 semanas, se obtuvo información de 13 pacientes, de los cuales el 76,9% reportaron remisión clínica, biológica y endoscópica, según el score de ACG, el 30,8% lograron actividad leve y el 38,5% alcanzaron remisión. A nivel endoscópico, 4/13 (30,8%) presentaron score de Mayo de 1 punto, y 6/13 (46,2%) score de

Tabla 1 Descripción clínica de los pacientes con diagnóstico de CU tratados con tofacitinib

<i>Características, n = 34</i>	
Hombre, n (%)	17 (50)
Edad de diagnóstico, promedio (DE)	32,68 (10,48)
<i>Clasificación de Montreal de CU</i>	
Edad, n (A2:A3)	22: 12
Extensión, n (E1:E2:E3)	1: 7: 26
IMC (kg/m ²), media ± DE (rango)	21,55 ± 6,25 (15,9–31,9)
Previo uso anti-TNF, n (%)	27 (79,4)
Previo uso anti-integrina, n (%)	12 (35,3)
<i>Exposición previa a biológicos</i>	
0 biológicos, n (%)	5 (14,7)
1 biológico, n (%)	15 (44,1)
2 biológicos, n (%)	11 (32,4)
3 biológicos, n (%)	1 (2,9)
<i>Motivo de uso de tofacitinib</i>	
Falla primaria anti-TNF, n (%)	5 (14,7)
Falla secundaria anti-TNF, n (%)	10 (29,4)
Falla anti-integrina, n (%)	1 (2,9)
Falla anti-TNF y anti-integrina, n (%)	9 (26,5)
Primera línea tratamiento, n (%)	3 (8,8)
Otras, n (%)	3 (8,8)
Naïve a terapia biológica, n (%)	5 (14,7)
<i>Clasificación ACG</i>	
Leve, n (%)	3 (8,8)
Moderada, n (%)	17 (50)
Grave, n (%)	14 (41,2)
<i>Puntaje Mayo</i>	
Leve, n (%)	4 (11,8)
Moderado, n (%)	11 (32,4)
Grave, n (%)	18 (52,9)
Sin dato, n (%)	1 (2,9)
<i>Paraclínicos</i>	
PCR, promedio (DE)	14,5 (19,6)
VSG, promedio (DE)	29,1 (15,8)
Hemoglobina, promedio (DE)	11,5 (2,2)
Calprotectina elevada (> 150 µg/g), n (%)	20 (58,8)

ACG: American College of Gastroenterology Ulcerative Colitis Activity Index; Anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; n: número de pacientes; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

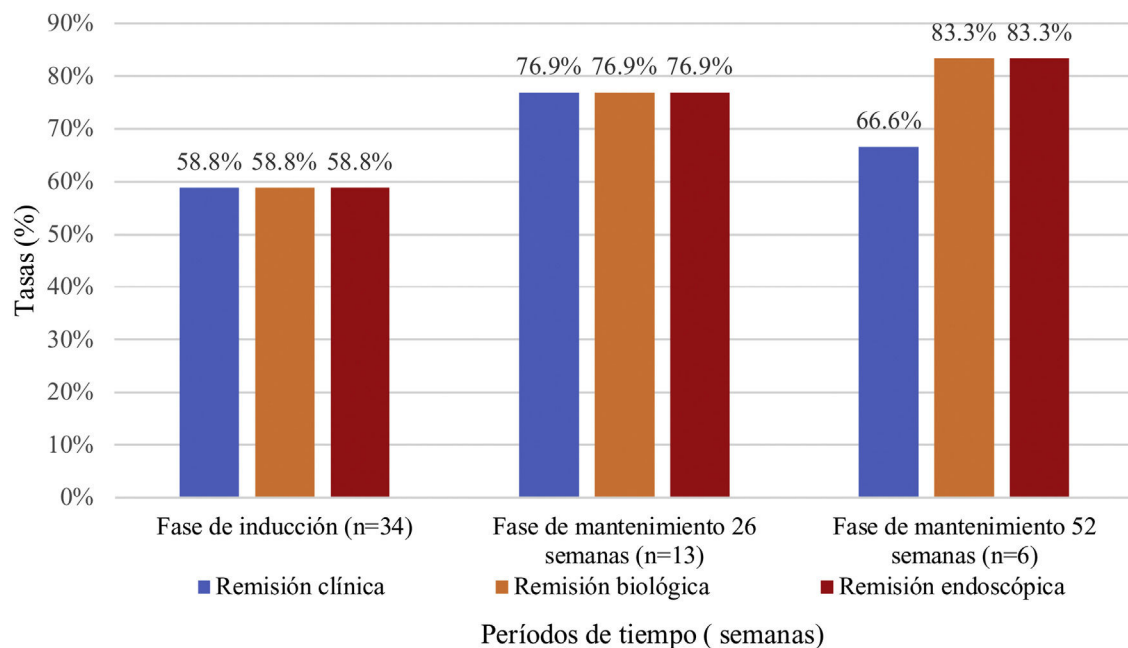
0. En la [tabla 2](#) y [figura 1](#) se reportan los resultados en fase de mantenimiento a 26 semanas.

Se obtuvo información de la fase de mantenimiento a 52 semanas en 6 pacientes ([tabla 2](#) y [figura 1](#)), 5/6 (83,3%) sujetos reportaron remisión bioquímica y endoscópica, y 4/6 (66,7%) remisión clínica. Según el score ACG, 3/6 (50%) de ellos alcanzaron actividad leve y 3/6 (50%) remisión. A nivel

Tabla 2 Clasificación del ACG, puntaje endoscópico de Mayo y paraclínicos durante las diferentes fases de tratamiento evaluadas

	Inducción (n = 34)	Mantenimiento a 26 semanas (n = 13)	Mantenimiento a 52 semanas (n = 6)
Clasificación ACG			
Remisión, n (%)	6 (17,6)	5 (38,5)	3 (50)
Leve, n (%)	15 (44,1)	4 (30,8)	3 (50)
Moderado, n (%)	10 (29,4)	4 (30,8)	0
Grave, n (%)	0	0	0
Puntaje Mayo			
Normal, n (%)	3 (8,8)	6 (46,15)	3 (50)
Leve, n (%)	18 (52,9)	4 (30,8)	3 (50)
Moderado, n (%)	3 (8,8)	2 (15,4)	0
Grave, n (%)	3 (8,8)	1 (7,7)	0
Paraclínicos			
PCR, promedio (DE)	4 (8,9)	3,4 (5,7)	7,9 (14,8)
VSG, promedio (DE)	21,5 (20,9)	16,6 (8,5)	19,6 (1,7)
Hemoglobina, promedio (DE)	12,8 (2,1)	13,4 (1,28)	13,45 (1)
Calprotectina, promedio (DE)	311,93 (284,3)	147,8 (103,9)	260 (365)

ACG: American College of Gastroenterology Ulcerative Colitis Activity Index; DE: desviación estándar; n: número de pacientes; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Figura 1** Remisión clínica, bioquímica y endoscópica en las diferentes fases de tratamiento evaluadas.

endoscópico, 3/6 (50%) presentaron score de Mayo de 1 punto, y 3/6 (50%) score de 0.

Ocho (23,5%) pacientes precisaron corticoesteroide durante las fases de mantenimiento, y de estos, 2/8 (25%) lograron suspenderlo, 5/8 (62,5%) disminuir la dosis, y 1/8 (12,5%) requirió de aumento en su dosificación. En 6/34 (17,6%) casos se tuvo que retirar tofacitinib debido a la falta de eficacia, 13/34 (38,3%) pacientes requirieron continuar con dosis de 10 mg cada 12 h durante el mantenimiento, y de

estos, el 69,2% no logró reducirlo; 6/34 (17,6%) sujetos presentaron hospitalizaciones por EII durante el tratamiento. Un paciente (2,9%) requirió cirugía para CU, había presentado falla a anti-TNF y anti-integrina, y requirió la suspensión de tofacitinib en fase de mantenimiento ante la ausencia de respuesta.

En sujetos previamente expuestos a biológicos (85,3% de la muestra), en la fase de inducción, el 55,6% de los pacientes lograron remisión clínica y bioquímica. Según el score ACG,

el 58,6% alcanzaron actividad leve o remisión. A nivel endoscópico, un 44,8% de pacientes presentaron puntuación de Mayo 1, y un 10,3% puntuación de Mayo 0. Para la fase de mantenimiento a 26 semanas, se obtuvo información de 10 pacientes, de los cuales 8/10 (80%) reportaron remisión clínica, biológica y endoscópica. A nivel endoscópico, el 30% de los pacientes presentaron puntuación de Mayo 1, y el 50% puntuación de Mayo de 0. Según el marcador de ACG, el 40% lograron actividad leve y el 40% alcanzaron remisión. Se obtuvo información de la fase de mantenimiento a 52 semanas en 5 pacientes: 4/5 (80%) sujetos reportaron remisión bioquímica, clínica y endoscópica. Según el score ACG, 3/5 (60%) de ellos alcanzaron actividad leve y 2/5 (40%) remisión. A nivel endoscópico, 2/5 (40%) presentaron score de Mayo de 0 puntos, y 2/5 (40%) score de 1. El 51,7% de pacientes previamente expuestos a biológicos precisaron el uso de corticoesteroides durante la fase de inducción; de estos, 6/15 (40%) lograron suspenderlo, 4/15 (26,7%) disminuir la dosis, y 1/15 (6,7%) requirió aumento en su dosificación. El 20,7% de pacientes previamente expuestos a biológicos precisaron el uso de corticoesteroides en el mantenimiento, 1/6 (16,7%) logró suspenderlo, 4/6 (66,7%) disminuir la dosis, y 1/6 (16,7%) requirió de aumento en su dosificación.

En sujetos naïve a terapia biológica (14,7% de la muestra), en la fase de inducción todos los pacientes lograron remisión clínica y biológica. Según el score ACG, 4/5 sujetos alcanzaron actividad leve o remisión. A nivel endoscópico, los 5 pacientes presentaron puntuación de Mayo 1. Para la fase de mantenimiento a 26 semanas, se obtuvo información de 2 pacientes, de los cuales ambos reportaron remisión clínica, biológica y endoscópica; según el marcador de ACG, un sujeto se encontró en actividad leve y otro alcanzó remisión. Para la fase de mantenimiento a 52 semanas, solamente se obtuvo información de un paciente, el cual reportó remisión clínica, biológica y endoscópica, y según el marcador de ACG alcanzó remisión. De los pacientes naïve a terapia biológica, 4/5 pacientes precisaron el uso de corticoesteroides durante la fase de inducción, en 2/4 se logró la suspensión, y en los otros 2/4 se disminuyó la dosis. Y 2/5 pacientes naïve a terapia biológica requirieron corticoesteroide en el mantenimiento, en uno se logró la suspensión y en otro se disminuyó la dosis.

Perfil de seguridad

De los 34 pacientes, 8 (23,5%) presentaron eventos adversos (1 caso cefalea intensa, 1 con alopecia areata, 1 con herpes zoster, 3 infecciones diferentes a herpes zoster no graves y en 2 pacientes se informó de alteración en el perfil lipídico no significativas). Ningún paciente requirió de retiro de tofacitinib de modo permanente con relación a eventos adversos. Tanto el caso de alopecia areata como el de herpes zoster, los casos de hiperlipidemia y los 3 casos de infecciones no graves ocurrieron en pacientes con exposición previa a terapia biológica. Y un paciente naïve fue el que presentó cefalea intensa. En cuanto a alteración del perfil lipídico, ambos pacientes lo reportaron en la fase de inducción, ninguno requirió de manejo hipolipemiente. En el único caso que se produjo infección por herpes zoster, lo presentó en la semana 6 de tratamiento, con compromiso solo de un dermatoma, se suspendió la terapia mientras recibió el

valganciclovir por 10 días, con reinicio de la terapia sin complicaciones; 4/34 (11,8%) pacientes fueron vacunados para herpes zoster antes del inicio del tratamiento, un caso con vacuna recombinante, y 3 de estos pacientes con vacuna de virus vivo atenuado, por disponibilidad a nivel nacional. No se reportaron eventos tromboembólicos o cardiovasculares, ni leucopenia.

Pacientes con manifestaciones extraintestinales

El 23,5% de los pacientes tenían antecedente de MEI antes del inicio del tofacitinib; de estos sujetos, 4/8 (50%) presentaron 2 o más MEI de modo concomitante, y 1/8 (12,5%) presentó 3 conjuntamente. Las entidades más frecuentes fueron 3/8 (37,5%) espondiloartropatía axial (SpA) y artritis periférica (AP), cada una en 3/8 sujetos (37,5%), respectivamente; seguido de colangitis esclerosante primaria (CEP), eritema nudoso (EN) y uveítis, cada una en 2/8 sujetos (25%), respectivamente; 6/8 (75%) sujetos con MEI resolvieron estas con tofacitinib. En solamente 2 de estos casos se resolvió la MEI en la inducción, los cuales correspondieron a un caso que presentó SpA, y a un caso que presentó de modo conjunto uveítis, AP y EN. En cuanto a objetivos terapéuticos, en la inducción, 5/8 (62,5%) lograron remisión bioquímica y endoscópica, y 6/8 (75%) remisión clínica. De los sujetos con MEI que no lograron cumplir con objetivos terapéuticos en la inducción, 2/3 sujetos lograron remisión bioquímica, clínica y endoscópica, y 2/2 pacientes alcanzaron remisión clínica en la fase de mantenimiento a 26 semanas.

Paciente hospitalizado con colitis ulcerosa moderada a grave

Cinco pacientes, 3/5 hombres, edad media de 31,4 (rango 15-42; DE 11,41) años, todos los pacientes con CU moderada a grave, 2/5 pacientes con pancolitis y 2/5 con colitis izquierda. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 28,4 (DE 11) años (rango 14,3-39,8), el tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el tofacitinib fue de 2,4 (DE 2,3) años (rango 1,8-6); 3/5 no habían recibido tratamiento biológico, 1/5 había fracasado en el uso de anti-TNF y 1/5 había fracasado en el uso de anti-TNF y anti-integrina. Todos los pacientes fueron hospitalizados por actividad de la enfermedad, tenían síntomas graves, así como una elevación persistente de los marcadores inflamatorios. En la inducción hubo remisión clínica y biológica en todos los pacientes, y 3/5 pacientes con remisión endoscópica. La mediana de tiempo hasta el alta tras el inicio del fármaco fue de 6 días (DE 1,1). Tras la inducción, los parámetros bioquímicos mostraron mejoría, pero sin significación estadística, con disminución media de la PCR de 27,9 mg/L (DE 20,1), de la VSG de 24,4 mm/h (DE 14,6), de la calprotectina de 707 µg/g (DE 323,8), y un aumento de los niveles de hemoglobina de 3,8 g/dL (DE 3,5). Todos permanecieron en remisión clínica y biológica a 26 semanas. No se notificaron efectos adversos, como tromboembolismo venoso, infecciones que requirieran hospitalización, reactivación del zoster o eventos cardiovasculares importantes; 4/5 requirieron el uso de esteroides en la inducción, en 2 casos se logró la suspensión y en 2, la reducción de la dosis. No se requi-

Tabla 3 Descripción clínica de los pacientes con diagnóstico de CU aguda moderada-grave tratados con tofacitinib

Características (n = 5)	
Hombre, n (%)	3 (60)
Edad promedio, años (DE)	31,4 (11,4)
Edad de diagnóstico, promedio (DE)	28,4 (11)
Edad de inicio de tofacitinib	30,8 (10,9)
Tiempo diagnóstico de CU e inicio de tofacitinib, años (DE)	2,4 (2,2)
Extensión de la enfermedad (Montreal)	
Proctitis	1 (20)
Colitis izquierda, n (%)	2 (40)
Pancolitis, n (%)	2 (40)
Uso previo de biológico (pre-admisión)	
Ninguno, n (%)	3 (60)
1, n (%)	1 (20)
2, n (%)	1 (20)
Anti-TNF, n (%)	2 (40)
Anti-integrina, n (%)	1 (20)
Motivo de uso de tofacitinib	
Falla anti-TNF y anti-integrina, n (%)	1 (20)
Falla primaria anti-TNF, n (%)	1 (20)
Naïve a terapia biológica (%)	3 (60)
Estado clínico al ingreso	
Clasificación ACG gravedad	
Grave, n (%)	3 (60)
Moderado, n (%)	2 (40)
Score de Mayo endoscópico	
Grave, n (%)	3 (60)
Moderado, n (%)	2 (40)
Paraclínicos	
PCR, promedio (DE)	31,9 (20,1)
VSG, promedio (DE)	41,7 (12,6)
Hemoglobina, promedio (DE)	9,7 (3,4)
Calprotectina elevada (> 150 µg/g), n (%)	5 (100)

ACG: American College of Gastroenterology Ulcerative Colitis Activity Index; CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; n: número de pacientes; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

rió ningún inmunosupresor. No se documentaron casos de no respondedores. Además, a las 26 semanas, ninguno de los casos requirió manejo quirúrgico (tabla 3).

Pacientes pediátricos

Tres pacientes mujeres, edad media de 15,3 (rango 14-17; DE 1,5) años, clasificación PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) grave en 2 pacientes, y moderada en una. En cuanto a características UCEIS, 2/3 con pancolitis y 1/3 con colitis izquierda. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 14,33 (DE 0,85) años (rango 13,5-15,2), el tiempo medio entre la aparición de la enfermedad y el inicio de tofacitinib fue de 1,25 (DE 0,41) años (rango 0,8-1,6). Las 3 pacientes tenían exposición previa a terapia biológica, 2/3 con falla primaria de anti-TNF, y un

caso de falla de anti-TNF y anti-integrina. Los 3 pacientes presentaron remisión clínica, biológica y endoscópica en la inducción. Se obtuvo información de mantenimiento a 26 semanas en una paciente, la cual permaneció en remisión. No se documentaron casos de no respondedores. En la tabla 4 se resumen características y resultados. No se documentaron manifestaciones extraintestinales. No se produjeron reacciones adversas relacionadas con los fármacos, ni infecciones, ni eventos cardiovasculares o trombóticos. En un caso se requirió inmunosupresión con azatioprina, no se utilizaron esteroides en la inducción. No hubo necesidad de manejo quirúrgico, ni hospitalizaciones debido a la enfermedad. Los 3 pacientes incluidos continuaron con sus actividades escolares sin ningún inconveniente durante todo el tiempo de aplicación del fármaco; no se documentaron reacciones de ansiedad ni de rechazo al tomar el fármaco.

Discusión

En este estudio se documenta que tofacitinib es eficaz y seguro en pacientes con CU moderada a grave tanto en pacientes previamente expuestos a biológicos como en población naïve, como también en pacientes con CU moderada grave hospitalizados; adicionalmente mostró eficacia en el control de MEI. En este estudio se incluyeron pacientes pediátricos demostrando que tofacitinib es eficaz y seguro también en esta población.

Los hallazgos de este estudio merecen ser analizados a la luz de los objetivos terapéuticos actuales en CU, incluyen cumplimiento de metas terapéuticas con remisión clínica, remisión biológica y endoscópica, por lo que es una buena alternativa para tener en cuenta en nuestra población.

A pesar de que se trató de un número limitado de pacientes y que fue menor frente a otras cohortes, estos datos corroboran respuesta adecuada en la inducción, y remisión clínica libre de esteroides de modo más temprano frente a otras cohortes^{22,23}, aproximándose a los resultados obtenidos en una cohorte observacional retrospectiva multicéntrica británica, con 134 pacientes, en la que el 74% respondieron a tofacitinib a la semana 8, y hubo remisión clínica libre de esteroides en el 44% de sujetos en la semana 26²², y en una cohorte francesa con 38 pacientes, que documentó respuesta clínica en el 45% en la semana 14, y remisión libre de esteroides en el 34% en la semana 48²³, confirmando eficacia y seguridad a corto plazo, y planteando que probablemente los pacientes incluidos en este estudio sean menos refractarios a terapias inmunosupresoras respecto a lo descrito por otras cohortes internacionales.

Por otro lado, una proporción considerable de pacientes del estudio tenían historia previa de falla al tratamiento con anti-TNF y anti-integrinas, siendo del 79,4% y 35,3%, respectivamente. El tratamiento de estos pacientes es un reto, considerando que el arsenal terapéutico es reducido, y que las tasas de eficacia tras fracaso con un primer biológico disminuyen. En los casos incluidos en el presente estudio, similar a lo observado en otras cohortes²²⁻²⁴, se mostró que la historia de fracaso terapéutico previo a la terapia biológica no afecta la eficacia del tratamiento con tofacitinib al demostrarse porcentajes adecuados en cumplimiento de objetivos terapéuticos.

Tabla 4 Características clínicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de CU moderada-grave tratados con tofacitinib

Caso	Biológicos previos	Motivo de inicio tofacitinib	Fase terapéutica	Mejoría endoscópica (UCEIS)	Remisión paraclínica	Remisión clínica	Índice de actividad (PUCAI)	Eventos adversos	Alteración perfil lipídico
1	IFX	Falla primaria anti-TNF	Mantenimiento a 6 meses	Sí	Sí	Sí	Remisión	No	No
2	ADA e IFX	Falla anti-integrina	Inducción	Sí	Sí	Sí	Remisión	No	No
3	IFX	Falla primaria anti-TNF	Inducción	Sí	Sí	Sí	Remisión	No	No

ADA: adalimumab; CU: colitis ulcerosa; IFX: infliximab; PUCAI: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index; UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

Los pacientes de este estudio se caracterizaron por presentar diversas características de alto riesgo de colectomía que incluyeron, edad de diagnóstico menor de 40 años, actividad CU moderada-grave de acuerdo al puntaje de Mayo, y que el 76,5% presentaron pancolitis, pues se sabe que la extensión de la enfermedad se asocia a un aumento significativo del riesgo de colectomía²⁵, y más allá de esto, más del 80% fueron refractarios a terapia biológica (que incluyeron anti-TNF y/o vedolizumab). A pesar de que se trató de un estudio descriptivo, y que en sus objetivos no se planteó evaluar el requerimiento de colectomía a partir de la administración de tofacitinib, se encontró que solo un caso (2,9%) requirió tratamiento quirúrgico, tratándose de un sujeto que cumplía con características de alto riesgo de colectomía previamente descritas, con falla anti-TNF y anti-integrina, y que requirió el retiro de tofacitinib en la fase de mantenimiento de 26 semanas ante la ausencia de eficacia. A pesar de esta excepción, se confirma el bajo porcentaje de refractariedad terapéutica y requerimiento de colectomía, siendo un resultado muy esperanzador en la búsqueda de calidad de vida en estos pacientes.

También es necesario mencionar acerca de MEI; anteriormente se ha informado que su presencia es de peor pronóstico y nos sugieren una enfermedad más grave y de más difícil manejo²⁶. De modo general, la mayoría de MEI se resolvieron con tofacitinib, lo que posiciona aún más el uso de este medicamento para este perfil de pacientes, sobre todo cuando las MEI son de tipo articular; sin embargo, es importante tener en cuenta que estos pacientes presentaron mayor requerimiento de esteroides, aumento de dosis de tofacitinib, hospitalizaciones por EII, e infecciones no graves. Con estos resultados, se considera que se requieren estudios prospectivos que arrojen más luces acerca de la eficacia de tofacitinib en pacientes con CU moderada-grave y MEI, especialmente para períodos de tiempo más prolongados.

En cuanto a eventos adversos, a partir de ensayos clínicos con tofacitinib para artritis reumatoide se conoce que los más frecuentes son síntomas similares a la gripe, nasofaringitis y aumento de niveles de colesterol total y lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL, respectivamente), y que los factores de riesgo: edad superior a 65 años, dosis de corticosteroides superiores a 7,5 mg, diabetes y dosis de tofacitinib de 10 mg frente a 5 mg se relacio-

naron de forma independiente con el riesgo de infección grave²⁷. En este estudio descriptivo, los procesos infecciosos no graves fueron los más comunes con un solo caso de herpes zoster, seguido de alteraciones en el perfil lipídico (5,8% casos). Estos hallazgos no son inusuales; se ha descrito que la alteración del perfil lipídico es inversamente relacionada con cambios en niveles séricos de PCR²⁸, y aún no se sabe bien el mecanismo por el cual tofacitinib podría influir en el perfil lipídico, si de modo directo o solo a través de cambios inflamatorios²⁹. En ninguno de los pacientes se requirió adicionar tratamiento con hipolipemiente, ni el hallazgo de dislipidemia inducida por tofacitinib se asoció a eventos cardiovasculares. No se observó ningún caso de enfermedad tromboembólica-venosa; sin embargo, esto sigue siendo tema de controversia, considerando que la mayoría de pacientes de este estudio, a pesar de ser tratados con tofacitinib 10 mg dos veces día, fueron de edad menor de 40 años, y sin factores de riesgo cardiovascular asociados, o historia previa de enfermedad tromboembólica-venosa, lo cual difiere de estudios previos en pacientes con artritis reumatoide que han descrito presentación asociada a alguno de estos factores de riesgo^{6,30}.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían características consistentes con un curso más grave de la enfermedad, como presencia de MEI y uso frecuente de corticosteroides. Además, el 41,2% habían recibido tratamiento con ≥ 2 biológicos antes de tofacitinib (incluyendo anti-TNF y/o anti-integrina), y solo el 14,7% eran naïve a terapia biológica. En los pacientes incluidos en este estudio, tanto naïve a terapia biológica como en aquellos con uso de dos o más medicamentos biológicos previos, se observó una frecuencia adecuada de cumplimiento en metas terapéuticas en inducción y mantenimiento a 26 semanas, porcentaje bajo de eventos adversos (un caso que correspondió a cefalea intensa), sin presentar infecciones, eventos trombóticos o cardiovasculares, ni hospitalizaciones. Los resultados de este estudio son concordantes con el trabajo de Chiorean et al.³¹ en el cual la adherencia a tofacitinib fue alta, mostrando un perfil adecuado de seguridad y eficacia, con disminución del uso de corticosteroides, e independientemente de la exposición de los pacientes a biológicos.

En población pediátrica el uso de tofacitinib para CU moderada-grave es «off-label», ya la experiencia de su uso se conoce a partir de reportes y series de casos^{32,33},

que han mostrado remisión clínica completa, endoscópica y bioquímica, libre de esteroides, sin eventos adversos, ni requerimiento de colectomía y bajo porcentaje de hospitalización. En el presente estudio se incluyó la experiencia con 3 pacientes de edad pediátrica; se observó respuesta clínica rápida con eficacia sostenida, normalización temprana de biomarcadores, además de seguridad. Estos hallazgos proporcionan pruebas alentadoras de la eficacia y seguridad del tratamiento en individuos jóvenes con CU moderada-grave. Y se requieren de estudios prospectivos con mayor número de sujetos que permitan caracterizar mejor su eficacia en este grupo poblacional. También la experiencia en el paciente hospitalizado con CU aguda moderada a grave es meramente observacional³⁴; teniendo en cuenta el perfil de acción rápida de este medicamento, puede ser una opción a considerar como potencial terapia de rescate en CU aguda moderada a grave, en aquellos pacientes con fallo terapéutico previo a infliximab, o ante la no disponibilidad de infliximab o ciclosporina.

Entre las posibles limitaciones de este estudio, hay que mencionar que se trató de un estudio retrospectivo descriptivo. No obstante, fue realizado en 10 centros de referencia en EI, respaldando sus resultados. También, su tamaño muestral; estudios previos han evaluado mayor número de sujetos como muestra de estudio²²⁻²⁴, sin embargo, debe mencionarse que la EI, y particularmente la CU, tiene un comportamiento epidemiológico diferente entre los distintos países y continentes, y también, que en otras áreas geográficas se viene utilizando tofacitinib en CU moderada-grave desde antes de la fecha de su aprobación en Colombia. Otras posibles limitaciones incluyen dificultades en cuanto al seguimiento clínico y paraclínico de estos pacientes; por un lado, en algunos se presentaron limitaciones en la toma de paraclínicos control (VSG, PCR, calprotectina), lo cual esté posiblemente relacionado con factores socioeconómicos y por parte de las administradoras en salud a nivel local; por otro lado, pudo haber un seguimiento incompleto en algunos pacientes, en quienes no se obtuvo información en las fases de mantenimiento de 26 y 52 semanas, mientras que otros tenían pendiente un seguimiento ambulatorio control al momento de la recolección de datos. Sin embargo, las frecuencias de eficacia documentadas coinciden con la mejoría clínica y normalización de biomarcadores inflamatorios, y los datos disponibles del seguimiento endoscópico apoyan la curación endoscópica en pacientes tratados con tofacitinib.

Conclusiones

Este es el primer estudio de cohorte retrospectiva que evalúa la eficacia y seguridad de tofacitinib en CU en Latinoamérica, y sus resultados son consistentes con lo descrito en la literatura. En nuestra población tofacitinib es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la CU moderada-grave, siendo efectivo tanto en pacientes naïve a terapia biológica como en aquellos con uso previo de anti-TNF y anti-integrina, presentando un alto porcentaje de respuesta con el tratamiento de inducción, sostenida con el tiempo, y sin eventos trombóticos o cardiovasculares. En sujetos con MEI, tofacitinib logra eficacia con seguridad tanto para CU como para la MEI. Su uso en el paciente pediátrico no está aprobado actualmente, pero ante la necesidad

de rescatar pacientes con colitis grave y evitar colectomía, se utilizó logrando una adecuada respuesta y seguridad. Se requiere de estudios prospectivos con mayor número de pacientes que permitan caracterizar y confirmar su eficacia y seguridad en vida real en nuestra población.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Contribución de los autores

VPI, FJB y CFS: Diseño del estudio, reclutamiento de pacientes, recolección de datos y redacción del documento. JRM, PG, CC, CR, NR, OA, GTF, RGD JRM: Reclutamiento de pacientes y recolección de datos. JSFO: Diseño del estudio, análisis de datos y redacción del documento. Todos los autores realizaron aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Bibliografía

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–70.
2. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Dig Dis*. 2019;37:266–83.
3. FDA Safety Communication; 1 Sep 2021. Disponible en <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68e3d6b2-7838-4d2d-a417-09d919b43e13>
4. 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.
5. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:39–48.
6. Deepak P, Alayo QA, Khawwaja A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1592–601, e3.
7. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-De Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15:35–42.
8. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, Bodelier AGL, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:880–8.
9. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:304–12.
10. Juliao-Baños F, Kock J, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics and region using a nationally representative claims database and characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24729.
11. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Medicamentos y productos biológicos - Instituto

- Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/medicamentos-y-productos-biologicos>
12. Long MD, Afzali A, Fischer M, Hudesman D, Abdalla M, McCabe R, et al. Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis (TOUR): Early Response After Initiation of Tofacitinib Therapy in a Real-world Setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;14–5.
 13. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.
 14. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1660–6.
 15. 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:s1–106.
 16. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:16151544.
 17. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987;317:1625–9.
 18. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61:535–42.
 19. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–83.
 20. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–4.
 21. Ministerio de Salud. Resolución Número 8430 de 1993. MinSalud. 1993; 1993 (Octubre 4):1–19.
 22. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14:1385–93.
 23. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, et al. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2020;52:268–73.
 24. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, El Jurdi K, Ollech JE, Pekow J, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*. 2019;64:1945–51.
 25. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:343–56, e3.
 26. Xu W, Ou W, Guo Y, Gu Y, Cui L, Zhong J, et al. Clinical outcomes and risk factors of secondary extraintestinal manifestation in ulcerative colitis: Results of a multicenter and long-term follow-up retrospective study. *PeerJ*. 2019;7:21–2.
 27. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2924–37.
 28. Sands 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;18:123–32, e3.
 29. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, Schwartz H, Turner SM, Beysen C, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:616–25.
 30. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1400–13.
 31. Chiorean MV, Allegretti JR, Sharma PP, Chastek B, Salese L, Bell EJ, et al. Real-world characteristics, treatment experiences and corticosteroid utilisation of patients treated with tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2022;22:18–9.
 32. Moore H, Dubes L, Fusillo S, Baldassano R, Stein R. Tofacitinib Therapy in Children and Young Adults With Pediatric-onset Medically Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73:e57–62.
 33. Alajmi R, Alabdulhadi M, Alali AA, Shehab M. Tofacitinib for a child with refractory steroid-dependent ulcerative colitis: A case report and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2021;22:1–2.
 34. Xiao Y, Benoit N, Sedano R, Jairath V, Narula N, McCurdy JD, et al. Effectiveness of Tofacitinib for Hospitalized Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis: Case Series. *Dig Dis Sci*. 2022;67:5213–9.