ISSN 0120-9957
ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Suplemento 1 - Volumen 40
2025

www.revistagastrocol.com
www.gastrocol.com · www.scielo.org.co



Guía para el manejo de
COLITIS ULCERATIVA EN POBLACIÓN ADULTA
(actualización)

ASOCIACION COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
1947

ISSN 0120-9957 - ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

Revista Colombiana de Gastroenterología

Suplemento 1 Volumen 40
2025

Director - Editor

David Benigno Páramo Hernández, MD

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD† (q.e.p.d.)
Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

Everson L. A. Artifon, MD, PhD.
Universidad de Sao Paulo (Brasil)

Rosario Albis Feliz, MD, MSc.
Clínica Country, Bogotá (Colombia)

Oscar Ricardo Angarita Santos, MD.
GutMédica S.A.S. Bogotá (Colombia)

Ricardo Cepeda Vásquez, MD.
Instituto de Enfermedades Digestivas, Bogotá (Colombia)

Henry Cohen, MD, MSc.
Hospital de Clínicas de la Universidad de la República de Uruguay (Uruguay)

Guillermo de la Mora, MD, MSc.
Instituto Nacional de cancerología (México)

Sebastián Esteves, MD.
Clínica CMIC, Neuquén, Patagonia (Argentina)

Oscar Alexander Guevara Cruz, MD, MSc.
Universidad Nacional de Colombia (Colombia)

Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc.
Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)

Fauze Maluf-Filho, MD, PhD.
Instituto del cáncer de Sao Paulo (Brasil)

Carolina Olano Gossweiler, MD, MSc.
Universidad de la República (Uruguay)

Alejandro Piscoya, MD, PhD.
Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente (Perú)

Robin Germán Prieto Ortíz, MD.
Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas CEHYD (Colombia)

Comité Científico

Diego Mauricio Aponte Martín, MD.
Fundación universitaria Sanitas (Colombia)

Todd Barón, MD, MSc.
Universidad de Carolina del Norte (UNC) (USA)

Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD.
Universidad de los Andes (Colombia)

Fabiola Cabra T., MD, PHD.
Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)

Néstor Chopita, MD.
Universidad Nacional de la Plata (Argentina)

Fabián Emura, MD, PhD.
EmuraCenter Unisabana (Colombia)

Óscar Gutiérrez, MD.
Clínica de Occidente (Colombia)

Albis C. Hani de Ardila, MD.
Hospital San Ignacio y Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)

Luis Jorge Hernández, MD, PhD.
Universidad de los Andes (Colombia)

Édgar Jaramillo, MD.
Hospital Karolinska (Suecia)

Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD.
Universidad de los Andes (Colombia)

Raúl Monserat, MD.
Centro Médico de Caracas (Venezuela)

José Pinhata Otoch, MD, PhD.
Hospital Universitario de la Universidad de Sao Paulo (HU-USP) (Brasil)

Álvaro J. Ruíz MD, MSc, FACP.
Pontificia Universidad Javeriana (Colombia)

Luis Carlos Sabbagh MD, FASGE.
Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria Colombia (Colombia)

Fernando Sierra, MD, MSc.
Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá (Colombia)

Claudio Teixeira, MD, MSc.
Hospital Moinhos de Vento (Brasil)

Guido Villa-Gómez, MD.
Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés (Bolivia)

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Swap Translators

La Revista Colombiana de Gastroenterología está distribuida bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Junta Directiva 2024 - 2025

Presidente	Diego Mauricio Aponte Martín, MD (Bogotá D.C.)
Primer Vicepresidente	Alejandro Concha Mejía, MD (Bogotá D.C.)
Segundo Vicepresidente	Raúl Antonio Cañadas Garrido, MD (Bogotá D.C.)
Secretario	Juan David Linares Ramírez, MD (Bogotá D.C.)
Tesorero	Robin Germán Prieto Ortíz, MD (Bogotá D.C.)
Vocales	Fabián Juliao Baños, MD (Medellín)
	Eduardo Cuello Lacouture, MD (Barranquilla)
Editor Revista Colombiana de Gastroenterología	David Benigno Páramo Hernández, MD (Bogotá D.C.)
Editor página Web	Fabian Eduardo Puentes Manosalva, MD (Manizales)
Temas Escogidos de Gastroenterología	María Teresa Galiano de Sánchez, MD (Bogotá, D.C.)

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Presidente
Carlos Arturo González S., MD
Secretaria
Claudia Corso Bernal, MD
Representante Comité Editorial
Arecio Peñaloza, MD

Asociación Colombiana de Hepatología

Presidente
Ismael Yepes Barreto
Secretaria
Diana Escobar Cárdenas
Representante Comité Editorial
Carolina Salinas, MD

Asociación Colombiana de Coloproctología

Presidente
Carlos Edgar Figueroa Avendaño, MD
Secretario
Andrés Guillermo Barco Manrique, MD
Representante Comité Editorial
Juan Carlos Reyes Meneses, MD

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología · ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 6168315 / 5300422 / 5300423 Cel.: 3112332240.
Correo electrónico: revistagastro@gastrocol.com Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Publindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -, LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing, DOAJ y en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

- Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Gastroenterología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas como elección de productos, dosificación y métodos de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.
- Todos los textos incluidos en la **Revista Colombiana de Gastroenterología** están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

GRUPO DISTRIBUNA

Producción editorial
GRUPO DISTRIBUNA
Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia
www.libreriamedica.com

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Editorial

Palabras del editor 1

Editor's words

David B. Páramo-Hernández.

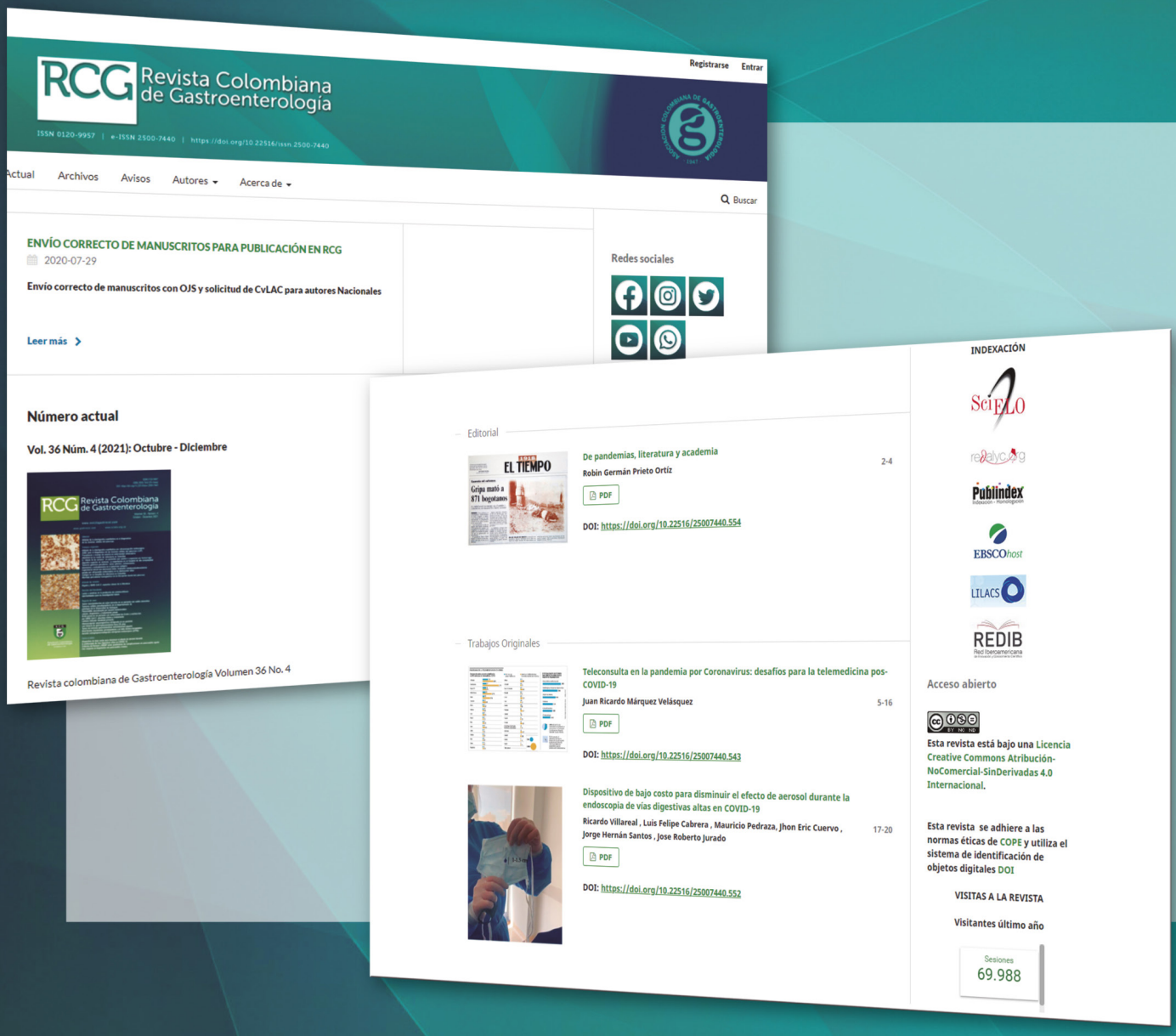
Suplemento

Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización) 3

Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis in adult patients (update)

Fabián Juliao-Baños, Marcela Torres-Amaya, María Teresa Vallejo-Ortega, Alejandro Concha-Mejía, María Teresa Galiano, Fabio Leonel Gil-Parada, Albis Cecilia Hani-de Ardila, Laura Osorio-Castrillón, William Alberto Otero-Regino, Viviana Parra-Izquierdo, Rodrigo Pardo-Turriago.

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología



Visita nuestra página y regístrate

https://revistagastrocol.com/index.php/rcg

https://doi.org/10.22516/25007440.1337

Suplemento

Palabras del editor

Editor's words

David B. Páramo-Hernández.[1]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Páramo-Hernández D. Palabras del editor. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(Supl 1):1-2. https://doi.org/10.22516/25007440.1337

[1] Médico gastroenterólogo y epidemiólogo clínico. GutMédica, Instituto de salud digestiva. Editor Revista colombiana de Gastroenterología. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** David B. Páramo Hernández. paramo.david@gmail.com

Fecha recibido: 18/09/2024
Fecha aceptado: 23/12/2024

La Asociación Colombiana de Gastroenterología y la Universidad Nacional de Colombia desarrollaron en 2015 la *Guía basada en la evidencia para el manejo de colitis ulcerativa en pacientes adultos*[1], con una actualización en 2020[2]. Nuevamente, el equipo multidisciplinario decidió trabajar en la actualización de la guía para incorporar, en especial, nuevas opciones terapéuticas. La colitis ulcerativa (CU) presenta una tendencia creciente y en Colombia se encuentra una incidencia de CU de 6,30 x 100.000 habitantes por año para 2017 y una prevalencia de 58,14 x 100.000 habitantes por año, y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la más común en el país. El impacto en la calidad de vida de los pacientes es significativo, y su diagnóstico oportuno y manejo adecuado son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y el bienestar general.

En la presente actualización se debe mencionar que se mantienen las recomendaciones vigentes de las guías de 2015 y 2020, pero se consideró necesario actualizar el apartado de nuevos tratamientos de CU en pacientes adultos, adaptando las recomendaciones al contexto colombiano en esta nueva versión. La nueva guía se basa en una revisión exhaustiva de la literatura científica más reciente, incluidos ensayos clínicos, metaanálisis y estudios observacionales. Este enfoque permite ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia que reflejan las mejores prácticas actuales en el manejo de la CU. Entre los aspectos destacados de la guía se encuentran las estrategias de tratamiento farmacológico, dado que se han aprobado nuevos biológicos para CU con diferentes vías de administración y nuevas pequeñas moléculas orales, además de que han aparecido nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, como la cicatrización mucosa e histológica. El grupo desarrollador decidió mediante consenso decidió que la presente guía incluya preguntas de la eficacia y seguridad de las nuevas moléculas y el cambio de vedolizumab e infliximab subcutáneo para el tratamiento de pacientes con CU moderada a grave.

La guía proporciona una evaluación detallada de los diferentes agentes terapéuticos disponibles, así como criterios para su selección y uso. Además, se discuten las consideraciones sobre la seguridad y los efectos secundarios, lo que les permite a los médicos tomar decisiones informadas y personalizadas para los pacientes. Estas recomendaciones enfatizan un enfoque personalizado, que considera las preferencias del paciente, la gravedad de la enfermedad y la respuesta a tratamientos previos. El uso de biomarcadores para el seguimiento y el uso estratégico de productos biológicos e inmunomoduladores son componentes clave del manejo actual de la CU.

La actualización finaliza con el aporte de algoritmos de manejo de pacientes con CU moderada a grave en pacientes ambulatorios y CU aguda a grave en pacientes hospitalizados.

© 2025 Asociación Colombiana de Gastroenterología

REFERENCIAS

1. Juliao Baños F, Grillo A CF, Galiano de Sánchez MT, García Duperly R, Bonilla GDA, Guerrero PDM, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. Rev Colomb Gastroenterol. 2015;30(supl 1):75-88.
2. Juliao Baños F, Torres Amaya M, Otero Regino W, Vallejo MT, Galiano MT, Feliciano J, et al. Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización). Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(Supl. 2):2-62.

https://doi.org/10.22516/25007440.1288

Suplemento

Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización)

Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis in adult patients (update)

Fabián Juliao-Baños,[1*] Marcela Torres-Amaya,[2] María Teresa Vallejo-Ortega,[3] Alejandro Concha-Mejía,[4] María Teresa Galiano,[5] Fabio Leonel Gil-Parada,[6] Albis Cecilia Hani-de Ardila,[7] Laura Osorio-Castrillón,[8] William Alberto Otero-Regino,[9] Viviana Parra-Izquierdo,[10] Rodrigo Pardo-Turriago.[11]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Juliao-Baños F, Torres-Amaya M, Vallejo-Ortega MT, Concha-Mejía A, Galiano MT, Gil-Parada FL, Hani-de Ardila AC, Osorio-Castrillón L, Otero-Regino WA, Parra-Izquierdo V, Pardo-Turriago R. Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización). Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(Supl 1):3-24. https://doi.org/10.22516/25007440.1288

[1] Gastroenterólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.
[2] Química farmaceuta, magíster en Epidemiología Clínica, doctorado en Salud Pública, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
[3] Médica cirujana, magíster en Epidemiología Clínica. Epidemióloga, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
[4] Gastroenterólogo. Profesor de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Clínica del Country. Bogotá, Colombia.
[5] Médica, cirujana general, gastroenteróloga y endoscopista gastrointestinal. Gastroenteróloga, Clínica del Country, Servimed S. A. S. Bogotá, Colombia.
[6] Gastroenterólogo, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.
[7] Gastroenteróloga. Profesora titular, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
[8] Gastroenteróloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
[9] Gastroenterólogo. Profesor titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
[10] Médica internista, reumatóloga, gastroenteróloga y endoscopista digestiva, Hospital Internacional de Colombia, jefe del servicio de Gastroenterología y Reumatología. Bucaramanga, Colombia.
[11] Médico neurólogo, máster en Epidemiología Clínica. Profesor, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Fabián Juliao-Baños.
fabianjuliao@hotmail.com

Fecha recibido: 18/09/2024
Fecha aceptado: 23/12/2024

Resumen

Introducción: en 2020, la Asociación Colombiana de Gastroenterología actualizó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa. Desde la publicación de esa guía, se han aprobado nuevos biológicos para colitis ulcerativa, con diferentes vías de administración y nuevas pequeñas moléculas orales, por lo cual se consideró necesaria la actualización del manejo de la condición enfocada en nuevos tratamientos. **Materiales y métodos:** esta actualización fue realizada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se realizó una revisión sistemática de la literatura de revisiones sistemáticas y estudios primarios en diferentes bases de datos con su respectiva evaluación de la calidad. Para algunos desenlaces de ensayos clínicos aleatorizados se realizaron metaanálisis. La certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se realizaron usando la metodología GRADE. El detalle de la metodología y los anexos técnicos se encuentran en la versión larga de la guía disponible en www.gastrocol.com. **Resultados:** se actualizaron las recomendaciones y algoritmos para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la colitis ulcerativa moderada a grave, y se proporcionan pautas sobre el uso de nuevos biológicos como vedolizumab, infliximab, upadacitinib, tofacitinib, ozanimod y mirikizumab, así como el cambio a vedolizumab e infliximab subcutáneo. **Conclusiones:** se estableció la importancia del uso de terapia biológica u otras pequeñas moléculas ante la falla de la terapia convencional para mejorar los desenlaces clínicos y la calidad de vida de los pacientes con colitis ulcerativa moderada y grave.

Palabras clave

Colitis ulcerosa, diagnóstico, terapia, terapia biológica, guía de práctica clínica.

Abstract

Introduction: In 2020, the Colombian Association of Gastroenterology updated the clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Since the publication of that guideline, new biologicals have been approved for ulcerative colitis, with diverse routes of administration, and new oral small molecules, so an update of the management of the disease focusing on new treatments was considered necessary. **Materials and methods:** This update was conducted by a multidisciplinary team with support of the Colombian Association of Gastroenterology and the Institute of Clinical Research of the Universidad Nacional de Colombia. A systematic literature review of systematic reviews and primary studies in different databases with their respective quality assessment was performed. For some outcomes of randomized clinical trials, meta-analyses were performed. The certainty of evidence and strength of recommendations were performed using GRADE methodology. The details of the methodology and technical annexes can be found in the long version of the guideline available at: www.gastrocol.com. **Results:** Recommendations and algorithms for induction and maintenance treatment of moderate to severe ulcerative colitis were updated, and guidelines were provided on the use of new biologicals such as vedolizumab, infliximab, upadacitinib, tofacitinib, ozanimod and mirikizumab, as well as switching to vedolizumab and subcutaneous infliximab. **Conclusions:** The importance of the use of biological therapy or other small molecules in the face of conventional therapy failure to improve clinical outcomes and quality of life in patients with moderate and severe ulcerative colitis was established.

Keywords

Ulcerative colitis, diagnosis, therapy, biological therapy, clinical practice guideline.

© 2025 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica inflamatoria, idiopática, que casi siempre afecta el recto y puede extenderse hasta comprometer todo el colon. Los síntomas más frecuentes son diarrea sanguinolenta asociada a urgencia y tenesmo rectal[1,2]. Su curso clínico es variable, y lo más frecuente es una mayor actividad al inicio de la enfermedad, después del diagnóstico, y luego la remisión clínica[3].

Como otras enfermedades inmunológicas, su prevalencia e incidencia mundial han aumentado[4], incluidos Latinoamérica y Colombia, donde se encuentra una incidencia de CU de 6,30 x 100.000 habitantes por año para 2017 y una prevalencia de 58,14 x 100.000 habitantes por año[5,6], y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la más común en Colombia[7]. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico, los hallazgos endoscópicos, los exámenes de laboratorio y las alteraciones histopatológicas, y siempre se debe descartar la etiología infecciosa[1,2].

Es importante un diagnóstico oportuno de la enfermedad debido a que un diagnóstico tardío favorece la progresión de la misma[8]. Múltiples estudios han demostrado su impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes[9], así como altas tasas de hospitalización, de 10% y 21% a uno y cinco años del diagnóstico, respectivamente[10]. El tratamiento se realiza con intervenciones farmacológicas, y los casos refractarios requieren cirugía. Con el tiempo, el riesgo de colectomía aumenta, y aproximadamente un 10%-15% de los pacientes necesitarán este procedimiento después de 10 años[11].

Desde la actualización en 2020 de la guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta por la Asociación Colombiana de Gastroenterología, se han aprobado nuevos biológicos para CU con diferentes vías de administración y nuevas pequeñas moléculas orales. Adicionalmente, han aparecido nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, como la cicatrización mucosa e histológica[12]. Por lo anterior, se mantienen las recomendaciones vigentes de la guía de 2015 y 2020[13,14], y se consideró necesario actualizar el apartado de nuevos tratamientos de CU en pacientes adultos, adaptando las recomendaciones al contexto colombiano en esta versión del 2024.

OBJETIVOS

Esta guía de práctica cínica informada en la evidencia se desarrolló con el objetivo de generar recomendaciones para el tratamiento de CU moderada a grave con nuevos biológicos y pequeñas moléculas, así como el cambio a vedolizumab e infliximab subcutáneo.

POBLACIÓN DIANA

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU moderada a grave. No se incluyeron pacientes con enfermedad de Crohn, EII, no clasificable, con complicaciones extraintestinales de CU, con efectos secundarios o adversos del tratamiento para CU, con CU en gestación o lactancia, con colitis infecciosa y pacientes sin diagnóstico definitivo o dudoso de CU.

ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU en los diferentes niveles de atención en salud. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con CU amerita recomendaciones también específicas que exceden el alcance de la presente guía.

USUARIOS DE LA GUÍA

Los usuarios de la guía son gastroenterólogos, coloproctólogos, patólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos familiares, médicos generales, pacientes y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de la CU. También puede ser usada por tomadores de decisiones tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, los pagadores del gasto en salud y quienes generan políticas en salud.

FINANCIACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA E INDEPENDENCIA EDITORIAL

Esta guía fue financiada por la Asociación Colombiana de Gastroenterología, la cual no influenció el contenido de la guía.

METODOLOGÍA

La presente guía siguió los métodos de desarrollo rápido de guías GRADE propuestos por la Organización Panamericana de Salud (OPS): *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en Las Américas*[15].

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

El grupo contó con la participación de expertos gastroenterólogos, coloproctólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos generales y pacientes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los miembros del grupo desarrollador y del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa firmaron un formato de conflicto de interés. Se realizó un análisis de los conflictos y se tomó una decisión de participación completa, parcial o exclusión en el desarrollo de la guía. El análisis se encuentra en la versión larga de la guía, disponible en www.gastrocol.com.

DECISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN

La Asociación Colombiana de Gastroenterología y la Universidad Nacional de Colombia desarrollaron en 2015 la *Guía basada en la evidencia para el manejo de colitis ulcerativa en pacientes adultos*, con una actualización en 2020. El grupo desarrollador decidió mediante consenso que la presente guía incluya preguntas de la eficacia y seguridad de las nuevas moléculas y el cambio de vedolizumab e infliximab subcutáneo para el tratamiento de pacientes con CU moderada a grave.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Se realizó un proceso sistemático y riguroso de búsqueda de la información con el que se identificó y recuperó la evidencia disponible para cada una de las preguntas clínicas PICO propuestas. Luego, se diseñó la estrategia para la pesquisa, la cual fue validada de apariencia y, finalmente, fue efectuada en las bases de bases de datos Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily Update, Embase, Cochrane y Epistemonikos. La búsqueda no se restringió por fecha o tipo de idioma, se implementó al interior de las distintas bases y se realizó hasta marzo de 2024. Además, se consultó literatura gris en páginas de grupos especializados y se utilizaron referencias por "bola de nieve" y contacto con expertos clínicos para recopilar literatura relevante no publicada.

Del listado de reportes identificados a través de la búsqueda sistemática, se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas que respondieran las preguntas formuladas y, en caso de ser necesario, se procedió a buscar y a recuperar aquellos estudios primarios relevantes para cada pregunta. El algoritmo PRISMA de cada pregunta se desarrolló y se construyeron las tablas de estudios incluidos. Se utilizó la herramienta AMSTAR-2 como instrumento de evaluación crítica de la calidad del reporte de las revisiones sistemáticas incluidas[16]. Por su parte, cuando se trató de estudios primarios, los ensayos clínicos controlados se evaluaron implementando el instrumento de riesgo de sesgos sugerido por el Grupo Cochrane y denominado *Risk of Bias Tool 2.0*, o para estudios observacionales, *Newcastle-Ottawa*[17].

CALIFICACIÓN DE LA CERTEZA DE LA EVIDENCIA

La síntesis de la evidencia para cada uno de los estudios seleccionados se realizó utilizando el programa GRADEpro, a través del cual se generaron los respectivos perfiles de evidencia y se estableció la confianza en el efecto, acorde a la calidad global de la evidencia. El sistema GRADE establece cuatro niveles de evidencia, que se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Niveles de evidencia del sistema GRADE

Certeza de la evidencia		
Calificación	**Juicio**	**Características**
A	**Alta** ⊕⊕⊕⊕	Muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	**Moderada** ⊕⊕⊕◯	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	**Baja** ⊕⊕◯◯	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	**Muy baja** ⊕◯◯◯	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Tabla elaborada por los autores.

Para la metodología GRADE, los ensayos clínicos controlados representan, en principio, evidencia de alta calidad; no obstante, la confianza en el efecto (certeza) se puede afectar por la presencia de serias o muy serias limitaciones en el diseño o la conducción del estudio (riesgo de sesgos), serias o muy serias limitaciones en la consistencia en los resultados, serias o muy serias limitaciones al momento de analizar la aplicabilidad de la evidencia o al evaluar la precisión de los resultados y, finalmente, cuando se sospecha fuertemente la presencia de sesgo de publicación. Ahora bien, a pesar de que los estudios controlados no aleatorios (por ejemplo, estudios de cohorte o estudios de casos y controles) inician siendo catalogados como evidencia de baja calidad en esta metodología, la confianza en el efecto se puede acrecentar (llegando incluso a ser evidencia de alta calidad) si se observa el gradiente dosis-respuesta; si la magnitud del efecto es fuerte o muy fuerte (en términos de la magnitud de la medida de asociación), o si todos los sesgos plausibles podrían haber disminuido la magnitud del efecto.

De manera similar, la calificación de la evidencia proveniente de metaanálisis en red se realiza mediante la evalua-

ción y comparación de los dominios GRADE tradicionales (riesgo de sesgo, consistencia, evidencia indirecta y sesgo de publicación) de las comparaciones directas, la evaluación del cumplimiento del principio de transitividad mediante la aplicación del instrumento ICEMAN[18] y la coherencia entre los estimadores directos e indirectos, y con base en los resultados de la coherencia se selecciona la mejor calificación para la evaluación de la precisión del estimador del efecto[19].

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las directrices siguen la metodología propuesta por el sistema GRADE (*grading of recommendations, assessment, development and evaluation*) y sugerida por el manual para la elaboración de guías de práctica clínica[20], en la que se implementan los niveles de evidencia y grados de recomendación que se presentan en la **Tabla 2**.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

Se desarrollaron las tablas de la evidencia a la recomendación, las cuales presentan los juicios de valor que llevaron a formular las recomendaciones. Las tablas de la evidencia a la decisión (EtD) se encuentran en la versión extensa de la guía y presentan la decisión acerca de los efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, variabilidad, balance riesgo-beneficio, recursos, costo-efectividad, equidad, aceptabilidad y viabilidad. Adicionalmente, se presentan en cada sección los juicios de valor que se consideraron al formular las recomendaciones.

INCORPORACIÓN DE LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

Se identificaron las preferencias de los pacientes a través de la búsqueda de la literatura y opiniones de pacientes invitados al panel de expertos.

INCORPORACIÓN DE COSTOS Y ACCESO

Se consideraron los costos asociados a la administración de los medicamentos y la disponibilidad en el país. El detalle se encuentra en la versión larga de la guía junto con los anexos técnicos que incluyen los perfiles de evidencia GRADE y las tablas EtD. Si algún usuario lo necesita, puede escribirle al autor de contacto.

Tabla 2. Niveles de evidencia y fuerza de recomendación del sistema GRADE

Fuerza de la recomendación metodología GRADE	
Fuerza de recomendación	**Significado**
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo.
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.

Tabla elaborada por los autores.

PREGUNTA 8.1. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CAMBIO DE VEDOLIZUMAB INTRAVENOSO A SUBCUTÁNEO EN EL TRATAMIENTO DE CU MODERADA A GRAVE?

Actualización de 2024

Las recomendaciones actualizadas de esta pregunta se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad del cambio de vedolizumab intravenoso a subcutáneo

N.º	Recomendación
43	En los pacientes con CU moderada a grave que respondieron a vedolizumab intravenoso como tratamiento de inducción se recomienda como tratamiento de mantenimiento continuar con vedolizumab intravenoso o cambiar a vedolizumab subcutáneo de acuerdo con la disponibilidad y el criterio clínico. Esta decisión debe ser concertada con el paciente. **Fuerte a favor. Certeza de la evidencia: baja.**
	Vedolizumab subcutáneo se administra en dosis de 108 mg cada 2 semanas. La decisión de utilizar vedolizumab subcutáneo o intravenoso debe considerar la preferencia del paciente, la disponibilidad del medicamento y el costo. **Punto de buena práctica.**

Tabla elaborada por los autores.

Vedolizumab subcutáneo

La búsqueda hasta diciembre de 2022 identificó una revisión sistemática de Hu y colaboradores[21]. Se realizó una actualización de la revisión sistemática y no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados adicionales.

Una revisión sistemática (AMSTAR-2: moderada) evaluó la eficacia y seguridad de vedolizumab subcutáneo en la terapia de mantenimiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal moderada y grave que incluyó a pacientes con CU, comparado con vedolizumab intravenoso o placebo. Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados y tres estudios de cohorte. Los desenlaces fueron remisión clínica (puntaje total de Mayo menor o igual a 2 o subpuntaje individual mayor de 1). Se consideraron las siguientes puntuaciones: puntuación del índice de Harvey-Bradshaw (HBI) mayor o igual a 4 o desenlaces reportados por los pacientes: puntuación de CD (PRO2-CD) mayor o igual a 11 en pacientes con enfermedad de Crohn y puntuación del índice de actividad de colitis clínica simple (SCCAI) menor o igual a 2 o PRO2-puntuación de CU = 0 en pacientes con CU.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la mejoría endoscópica y la remisión bioquímica, definidas como una subpuntuación endoscópica de Mayo menor o igual a 1 y un nivel de calprotectina fecal (FCL) <250 mg/mL, respectivamente. La remisión libre de corticosteroides (definida como la interrupción de los corticosteroides orales en pacientes que recibieron corticosteroides orales al inicio del estudio y la remisión clínica posterior en los criterios de valoración) y la remisión clínica de los pacientes que no habían recibido tratamiento antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) previamente, así como la remisión clínica de los pacientes con falla anti-TNF fueron exploratorias.

A continuación, se presentan los resultados por comparador.

Vedolizumab subcutáneo comparado con placebo subcutáneo

Se reporta el efecto de vedolizumab subcutáneo comparado con placebo subcutáneo en remisión clínica (*odds ratio* [OR]: 4,72; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,18-10,20; dos estudios, 182 pacientes, certeza baja), tasa de remisión clínica en pacientes anti-TNF-*naive* (OR: 4,62; IC 95%: 1,84-11,59; dos estudios, 111 pacientes, certeza baja), remisión endoscópica (OR: 4,47; IC 95%: 2,23-8,96; dos estudios, 182 pacientes, certeza baja) y remisión de los niveles de calprotectina fecal (OR: 4,06; IC 95%: 1,62-10,19; dos estudios, 110 pacientes, certeza baja) en pacientes con CU en mantenimiento.

Se reporta el efecto en pacientes en remisión libre de corticosteroides (OR: 3,27; IC 95%: 0,83-12,80; dos estudios, 76 pacientes, certeza baja) y en efectos secundarios (riesgo relativo [RR]: 0,86; IC 95%: 0,72-1,02; dos estudios, 182 pacientes, certeza baja).

Vedolizumab subcutáneo comparado con vedolizumab intravenoso

Se reporta no efecto de vedolizumab subcutáneo comparado con vedolizumab intravenoso en remisión clínica con evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (OR: 1,13; IC 95%: 0,59-2,16; dos estudios, 172 pacientes, certeza baja), ni con estudios observacionales (OR: 1,17; IC 95%: 0,38-3,61; tres estudios, 255 pacientes, certeza muy baja), ni en pacientes en remisión libre de corticosteroides (OR: 0,41; IC 95%: 0,11-1,49; dos estudios, 61 pacientes, certeza baja), ni en remisión endoscópica (OR: 1,10; IC 95%:

0,58-2,09; dos estudios, 172 pacientes, certeza baja), como tampoco en remisión de los niveles de calprotectina fecal (OR: 1,10; IC 95%: 0,49-2,48; dos estudios, 123 pacientes, certeza baja), ni en efectos secundarios (RR: 0,87; IC 95%: 0,72-1,06; dos estudios, 172 pacientes, certeza baja) en pacientes con CU en mantenimiento[21].

Juicios de valor

Los juicios de valor del vedolizumab subcutáneo frente al intravenoso se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Comparación de presentaciones subcutánea e intravenosa del vedolizumab

Balance riesgo-beneficio	El GDG considera que los beneficios de vedolizumab subcutáneo superan los efectos secundarios comparados con placebo. Los desenlaces de eficacia son iguales a los de vedolizumab intravenoso.
Preferencia de los pacientes	Para los pacientes es fundamental tener un conocimiento apropiado del manejo de la enfermedad y que las decisiones sean concertadas. Los pacientes reportan preferir la vía de administración subcutánea.
Aceptabilidad	Se considera que la recomendación propuesta será aceptada por los usuarios de la guía.
Costos	No se cuentan con estudios de costo-efectividad en el país.
Factibilidad	Se considera que la recomendación propuesta es factible de implementar.
Acceso	El vedolizumab subcutáneo se encuentra disponible en el país.

GDG: grupo desarrollador de la guía. Tabla elaborada por los autores.

PREGUNTA 8.2. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CAMBIO DE INFLIXIMAB INTRAVENOSO A SUBCUTÁNEO EN EL TRATAMIENTO DE CU MODERADA A GRAVE?

Actualización de 2024

Las recomendaciones actualizadas de esta pregunta se presentan en la **Tabla 5**.

Evidencia

No se identificaron revisión sistemática que dieran respuesta a la pregunta. En la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados se identificó el estudio *LIBERTY-CU*; sin embargo, tan solo fue posible recuperar información relativa a estudios de fase 2 y presentaciones de congreso, mas no el reporte completo, por lo que no se incluye en esta revisión al no ser adecuada para evaluar la eficacia. Se identificaron tres cohortes que se describen a continuación.

Una cohorte multicéntrica (*REMSWITCH*) en Francia evaluó la eficacia y seguridad de cambiar infliximab intravenoso a infliximab subcutáneo en 133 pacientes con CU o enfermedad de Crohn en remisión libre de corticosteroides (puntaje de Mayo ≤2 o índice de Harvey-Bradshaw ≤4) sin importar el régimen de infliximab intravenoso. Todos los pacientes se cambiaron a 120 mg de infliximab subcutáneo cada dos semanas. El 36% de los pacientes fueron diagnosticados con CU. El 25,6% de los pacientes recibieron terapia de inmunosupresión concomitante[22].

A continuación, en la **Tabla 6** se presentan las tasas de recaída por dosis de infliximab y tiempo de seguimiento.

No se reportaron efectos secundarios serios en los 12 meses de seguimiento. 14 pacientes (10%) descontinuaron el tratamiento por empeoramiento de la condición, ocho pacientes reportaron efectos secundarios y cuatro se perdieron en el seguimiento. El 88,6% de los pacientes reportó que prefieren infliximab subcutáneo y que este mejoró su calidad de vida. La certeza de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces[22].

Las tasas de recaída de 128 pacientes del estudio *REMSWITCH-LT* entre 15 y 20 meses se reportan a continuación (**Tabla 7**). No se informan efectos secundarios adicionales a los reportados anteriormente. La certeza de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces[23].

Una cohorte prospectiva de Reino Unido evaluó el cambio de infliximab intravenoso a subcutáneo en 181 pacientes en mantenimiento con enfermedad intestinal inflamatoria, 60 de ellos con CU. 7,7% de los pacientes descontinuaron el tratamiento. No hubo diferencias significativas en las tasas de persistencia del tratamiento, calprotectina fecal o niveles de infliximab entre los pacientes que recibieron dosis semanales y alternas. Dos pacientes cambiaron a vedolizumab debido a anticuerpos antifármaco y tres pacientes volvieron a cambiar a infliximab intravenoso debido a una erupción cutánea localizada. Se perdió el seguimiento de cuatro pacientes durante el periodo de estudio. Certeza de la evidencia muy baja[24].

Una cohorte prospectiva de 61 pacientes con EII en remisión clínica recibieron terapia de mantenimiento programada con infliximab. De ellos, 38 pacientes cambiaron a infliximab subcutáneo, mientras que 23 pacientes continuaron con el intravenoso con optimización de dosis. La remisión clínica a un año, la remisión bioquímica a un año y la curación de la mucosa no difirieron entre los grupos de

Tabla 5. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad del cambio de infliximab intravenoso a subcutáneo

N.º	Recomendación
44	En los pacientes con CU moderada a grave que lograron la remisión clínica libre de esteroides con infliximab intravenoso como tratamiento de inducción, se debe considerar el tratamiento de mantenimiento con infliximab intravenoso o subcutáneo de acuerdo con la disponibilidad y el criterio clínico. Esta decisión debe ser concertada con el paciente. **Recomendación por consenso de expertos. Certeza de la evidencia: muy baja.**
	La dosis de infliximab subcutáneo es de 120 mg subcutáneos cada dos semanas para pacientes en tratamiento con dosis de infliximab intravenoso estables (dosis: entre 5 y 10 mg/kg cada 8 semanas). La optimización de la dosis de infliximab subcutáneo se puede realizar aumentando la dosis hasta 240 mg cada dos semanas y se debe basar en la pérdida de la respuesta clínica, actividad bioquímica (proteína C-reactiva [PCR] o calprotectina fecal elevadas) o actividad endoscópica. Se debe realizar el cambio de infliximab intravenoso a subcutáneo en pacientes que han recibido infliximab intravenoso con dosis y frecuencia estable durante los últimos tres meses previos al cambio, y deben tener remisión clínica y bioquímica. **Punto de buena práctica.**

Tabla elaborada por los autores.

Tabla 6. tasas de recaída por dosis y tiempo de seguimiento del infliximab

Tasa de recaída	IFX 5 mg/kg cada 8 semanas	IFX 10 mg/kg cada 8 semanas	IFX 10mg/kg cada 6 semanas	IFX 10 mg/kg cada 4 semanas
V1 (entre 4 y 8 semanas después del cambio)	6,7%	7,3%	16,7%	33,3% (p <0,001)
V2 (entre 8 y 16 semanas después del cambio)	10,2%	7,3%	16,7%	60,0% (p <0,001)
V3 (entre 16 y 24 semanas después del cambio)	10,2%	7,3%	16,7%	66,7% (p <0,001)
V3 en los pacientes con un nivel de calprotectina fecal <250 µg/g	7,1%	3,2%	8,3%	75,0%

IFX: infliximab. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 7. Tasas de recaída por infliximab según el estudio *REMSWITCH-LT*

Tasa de recaída	IFX 5 mg/kg cada 8 semanas	IFX 10 mg/kg cada 8 semanas	IFX 10mg/kg cada 6 semanas	IFX 10 mg/kg cada 4 semanas
V4 (15 a 20 meses)	13,8 %	18,4 %	35,3 %	86,7% (p <0,001)

IFX: infliximab. Tabla elaborada por los autores.

IFX intravenoso y subcutáneo (n = 20 de 23 frente a 33 de 38; p = 1,000; n = 22 de 23 frente a 34 de 38; p = 0,641; y n = 10 de 18 frente a 17 de 25, respectivamente). Durante el seguimiento, la cantidad de pacientes con niveles mínimos de infliximab <3 µg/mL fue significativamente menor en el grupo de infliximab subcutáneo (n = 0 de 38, 0%) que en el grupo de infliximab intravenoso (n = 10 de 23, 43 %) (p <0,001). El grupo de infliximab subcutáneo mostró una remisión duradera de un año mayor que el grupo de infliximab intravenoso (n = 31 de 38, 82%; frente a n = 11 de 23, 48%; p = 0,013). La incidencia de eventos adversos relacionados con infliximab no difirió significativamente entre ambos grupos (26% frente a 39%; p = 0,446)[25].

Juicios de valor

Los juicios de valor del infliximab subcutáneo frente al intravenoso se presentan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Comparación de presentaciones subcutánea e intravenosa del infliximab

Balance riesgo-beneficio	El GDG considera que los beneficios de infliximab subcutáneo superan los efectos secundarios.
Preferencia de los pacientes	Para los pacientes es fundamental tener un conocimiento apropiado del manejo de la enfermedad y que las decisiones sean concertadas. Los pacientes reportan preferir la vía de administración subcutánea.
Aceptabilidad	Se considera que la recomendación propuesta será aceptada por los usuarios de la guía.
Costos	No se cuenta con estudios de costo-efectividad en el país.
Factibilidad	Se considera que la recomendación propuesta es factible de implementar en ciertos contextos de país.
Acceso	El infliximab subcutáneo se encuentra disponible en el país.

Tabla elaborada por los autores.

PREGUNTA 8.3. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS PEQUEÑAS MOLÉCULAS (UPADACITINIB, OZANIMOD Y TOFACITINIB) EN EL TRATAMIENTO DE CU MODERADA Y GRAVE?

Actualización de 2024

Las recomendaciones actualizadas de esta pregunta se presentan en la **Tabla 9**.

Pequeñas moléculas en inducción de la respuesta en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Como resultados de la búsqueda, se identificó una revisión sistemática con metaanálisis en red[26], la cual incorporó evidencia publicada hasta agosto de 2022. Se hizo una actualización de la búsqueda a partir de esa fecha y no se identificaron ensayos clínicos adicionales.

Una revisión sistemática con metaanálisis en red (*ICEMAN*; muy baja credibilidad) evaluó la eficacia de terapias biológicas y pequeñas moléculas en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La población participante en los estudios contaba con un rango de pacientes con compromiso izquierdo entre el 21% y el 65%, y un porcentaje de participación de pacientes con enfermedad extendida entre el 37,5% y el 61%, un rango promedio de tiempo de enfermedad entre 4,9 y 8 años con o sin tratamiento previo con terapias biológicas. La revisión incluyó un total de 25 ensayos clínicos cuyo comparador común fue placebo (24 estudios) o vedolizumab (1 estudio). Las terapias biológicas aprobadas para el país e incluidas en la revisión fueron infliximab, golimumab intravenoso o subcutáneo, ustekinumab, vedolizumab y adalimumab. Como desenlaces primarios se definieron la respuesta o remisión clínica a las dos semanas de tratamiento medidas con la escala de Mayo (completa o adaptada), *Patient-reported Outcome remission* (escala de dos ítems) o índice de actividad clínica (CAI). Como desenlaces secundarios, los autores consideraron la remisión endoscópica (definida como un puntaje de Mayo endoscópico menor o igual a 1 o puntaje de Baron de 0), la respuesta o remisión bioquímica y la respuesta o remisión clínica a la sexta semana. Adicionalmente, los autores realizaron análisis *post hoc* para evaluar los desenlaces de eficacia en población sin tratamiento previo con biológicos.

A continuación, se presentan los resultados según el comparador.

Upadacitinib comparado con placebo

La revisión incluyó los resultados de tres ensayos clínicos[27], que mostraron el efecto de upadacitinib sobre placebo en la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 2,4; IC 95%: 2-2,88; tres estudios, 1090 pacientes, certeza moderada), la remisión clínica a las dos semanas (RR: 5,97; IC 95%: 3,51-10,13; 2 estudios, 988 pacientes, certeza moderada), la respuesta clínica a las seis semanas (RR: 2,01; IC 95%: 1,74-2,33; 2 estudios, 988 pacientes, certeza alta), la remisión clínica a las seis semanas (RR: 3,80; IC 95%: 2,85-5,07; 2 estudios, 978 pacientes, certeza alta)[26]. Además, se reportaron efectos de upadacitinib sobre placebo en la remisión endoscópica a las ocho semanas (RR: 10,58; IC 95%: 4,36-25,67; 2 estudios, 988 pacientes, certeza muy baja), la cicatrización de la mucosa (RR: 7,97; IC 95%: 3,26-19,49; dos estudios, 988 pacientes, certeza muy baja), el abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 0,26; IC 95%: 0,13-0,52; 2 estudios, 998 pacientes, certeza baja) y cambios incrementales en la calidad de vida medidas con la escala FACIT-F (diferencia de medias: 6,3; IC 95%: 5,51-7,08; dos estudios, 883 pacientes, certeza moderada)[27]. No se reportaron diferencias entre las terapias en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,56; IC 95%: 0,29-1,07; dos estudios, 998 pacientes, certeza baja)[27].

Upadacitinib comparado contra otras pequeñas moléculas y terapias biológicas

Como resultado de las comparaciones indirectas con otras terapias biológicas, se encontró mayor efecto de upadacitinib sobre infliximab en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,48; IC 95%: 1,12-1,96; certeza muy baja), la remisión en la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 2,43; IC 95%: 1,34-4,61; certeza muy baja),

Tabla 9. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad de las pequeñas moléculas

N.º	Recomendación
45	Se recomienda upadacitinib para el tratamiento de pacientes con CU moderada a grave en caso de falla a la terapia convencional (5-ASA o inmunosupresores) o a terapia avanzada (terapia biológica u otras pequeñas moléculas). **Certeza de la evidencia: moderada y muy baja.**
	En pacientes con CU moderada a grave, el upadacitinib se puede utilizar en pacientes refractarios a terapias biológicas previas y también como primera línea en pacientes no bioexpuestos. La dosis de inducción es 45 mg oral una vez al día durante ocho semanas seguido por 15-30 mg oral una vez al día. Si no hay respuesta después de las ocho semanas iniciales de inducción, pueden darse adicionalmente 45 mg durante otras ocho semanas. En este escenario, existe la posibilidad de lograr una respuesta adicional en casi la mitad de los pacientes. **Punto de buena práctica.** Por su rápido comienzo de acción (1-3 días), el upadacitinib podría considerarse en pacientes con CU aguda grave en caso de falla previa a la terapia biológica con anti-TNF. **Punto de buena práctica.**
46	Se recomienda el tofacitinib para el tratamiento de pacientes con CU moderada a grave en caso de falla previa a la terapia convencional (5-ASA o inmunosupresores) o a terapia avanzada (terapia biológica u otras pequeñas moléculas). **Fuerte a favor. Certeza de la evidencia: moderada.**
	El tofacitinib se podría considerar como alternativa de tratamiento en pacientes con colitis aguda grave posterior en caso de falla a la terapia biológica con anti-TNF. **Punto de buena práctica.** Los pacientes con CU moderada a grave candidatos a terapia con inhibidores de cinasa Jano (tofacitinib, upadacitinib) con factores de riesgo para tromboembolismo venoso (TEV) y cardiovascular (edad mayor de 50 años, historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia, diabetes, consumo de tabaco, obesidad y presencia de síndrome metabólico) deben ser remitidos a evaluación por cardiología antes de iniciar el tratamiento debido al riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular) asociados con estos medicamentos. **Punto de buena práctica.** No se deben usar inhibidores de cinasa Jano en mujeres en gestación o que se encuentren en planes de embarazo, ni en pacientes que recibieron vacunas con virus vivos atenuados hasta cuatro semanas después de la aplicación. Se debe tener precaución con el uso de inhibidores de cinasa Jano en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (historia de TEV, historia de cáncer, estado de hipercoagulabilidad, uso de terapia hormonal, inmovilización o movilidad reducida, viajes largos frecuentes, cirugía o trauma reciente). **Punto de buena práctica.**
47	Se sugiere individualizar el uso de ozanimod en inducción o mantenimiento de pacientes con CU moderada a grave, teniendo en cuenta su perfil de seguridad. **Condicional a favor. Certeza de la evidencia muy baja.**
	La dosis de inducción y mantenimiento de ozanimod es de 0,92 mg/día vía oral. Se debe tener precaución en el uso de ozanimod en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa. **Punto de buena práctica.** Se debe evitar la prescripción de ozanimod en las siguientes poblaciones: - mujeres embarazadas, - pacientes con antecedentes de bradicardia, bloqueo cardíaco o enfermedad coronaria. **Punto de buena práctica.** Los pacientes candidatos a ozanimod deben recibir las siguientes valoraciones: - electrocardiograma para exclusión de alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias y bloqueos auriculoventriculares); - examen oftalmológico en pacientes con antecedentes de diabetes, uveítis o edema macular; - asesoría para prescripción de contracepción en mujeres en edad fértil. **Punto de buena práctica.**

Tabla elaborada por los autores.

la respuesta clínica a las seis semanas (RR: 1,34; IC 95%: 1,06-1,7; certeza muy baja), y la remisión clínica a las seis semanas (RR: 1,94; IC 95%: 1,33-2,86; certeza muy baja). También se reportó mayor efecto de upadacitinib sobre adalimumab en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,49; IC 95%: 1,13-1,95; certeza muy baja), la remisión de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 2,75; IC 95%: 1,32-5,88; certeza muy baja) la respuesta clínica a las seis semanas (RR: 1,41; IC 95%: 1,13-1,75; certeza muy baja) y la remisión clínica a las seis semanas (RR: 2,74; IC 95%: 1,67-8,66; certeza muy baja).

Con respecto a la comparación indirecta con golimumab en sus presentaciones intravenosa o subcutánea, se reportó mayor efecto de upadacitinib sobre golimumab subcutáneo en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,41; IC 95%: 1,06-1,88; certeza muy baja), la remisión de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 2,60; IC 95%: 1,48-4,86; certeza muy baja) y mayor efecto de upadacitinib sobre golimumab intravenoso en la remisión clínica a las seis semanas (RR: 3,48; IC 95%: 1,38-8,66; certeza muy baja). No se encontraron diferencias en el efecto de upadacitinib sobre golimumab subcutáneo en la respuesta clínica a las seis semanas (RR: 1,2; IC 95%: 0,91-1,56; certeza muy baja) ni en la remisión clínica a las seis semanas (RR: 1,40; IC 95%: 0,75-2,52; certeza muy baja); así como tampoco se reportaron diferencias en el efecto entre upadacitinib y golimumab intravenoso en la respuesta clínica a las seis semanas (RR: 1,49; IC 95%: 0,93-2,34; certeza muy baja).

En la comparación indirecta con otros anticuerpos monoclonales, la revisión reportó mayor efecto de upadacitinib sobre vedolizumab en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,6; IC 95%: 1,17-2,2; certeza muy baja), la remisión de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 3,5; IC 95%: 1,83-6,98; certeza muy baja) y la remisión clínica a las seis semanas (RR: 2,20; IC 95%: 1,39-3,45; certeza muy baja), así como mayor efecto de upadacitinib sobre ustekinumab en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,66; IC 95%: 1,23-2,23; certeza muy baja) y la remisión de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 3,69; IC 95%: 2,04-7,04; certeza muy baja). No se reportaron diferencias entre el efecto entre upadacitinib y vedolizumab en la respuesta clínica a las seis semanas.

En la comparación indirecta frente a otras pequeñas moléculas, se reportó mayor efecto del upadacitinib sobre ozanimod en la inducción de la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,74; IC 95%: 1,27-2,38; certeza muy baja), y no se encontraron diferencias en el efecto entre upadacitinib y tofacitinib en la respuesta clínica a las dos semanas (RR: 1,21; IC 95%: 0,88-1,65; certeza muy baja). Los estudios incluidos de tofacitinib y ozanimod no brindaron información para poder hacer las comparaciones indirectas del resto de desenlaces.

En los análisis *post hoc* en la población sin tratamiento biológico previo (*bionaïve*) no se reportaron diferencias en el efecto entre el uso de upadacitinib y las demás terapias biológicas en la respuesta clínica a las dos semanas (frente a infliximab, RR: 1,86; IC 95%: 0,69-7,9; frente a adalimumab, RR: 1,52; IC 95%: 0,48-6,84; frente a golimumab, RR: 1,76; IC 95%: 0,65-7,46; frente a ustekinumab, RR: 1,46; IC 95%: 0,51-6,30, y frente a ozanimod, RR: 2,27; IC 95%: 0,82-9,64; certeza muy baja para todas las comparaciones).

Finalmente, al calcular la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) entre los diferentes tratamientos evaluados, se reportó que el upadacitinib presenta la mayor probabilidad de ser el más efectivo en lograr la respuesta y remisión a las dos semanas (SUCRA 0,99 para ambos desenlaces) y 6 semanas (SUCRA 0,96 para respuesta clínica y 0,98 para remisión clínica).

Ozanimod comparado con otras pequeñas moléculas y terapias biológicas

La revisión sistemática encontró un estudio que evaluó la eficacia de ozanimod, y este solo se evaluó frente a otras terapias en el desenlace de respuesta clínica a las dos semanas. Se reportó menor efectividad de ozanimod en comparación con upadacitinib (RR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,79; certeza muy baja) y tofacitinib (RR: 0,69; IC 95%: 0,48-1; certeza muy baja). No se reportaron diferencias en el efecto de ozanimod frente a otras terapias biológicas tales como infliximab (RR: 0,85; IC 95%: 0,62-1,19; certeza muy baja), golimumab subcutáneo (RR: 0,81; IC 95%: 0,58-1,14; certeza muy baja), ustekinumab (RR: 0,95; IC 95%: 0,68-1,35; certeza muy baja), vedolizumab (RR: 0,92; IC 95%: 0,64-1,32; certeza muy baja) y adalimumab (RR: 0,85; IC 95%: 0,62-1,19; certeza muy baja).

Al calcular la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) para la estimación de la mejoría clínica a las dos semanas, el ozanimod mostró la más baja probabilidad de ser el más efectivo (SUCRA 0,29) en comparación con las otras terapias evaluadas.

Tofacitinib comparado con otras pequeñas moléculas y terapias biológicas

La revisión sistemática incluyó dos estudios que evaluaron la eficacia de tofacitinib y la comparación indirecta de tofacitinib frente a otras terapias fue solo para la evaluación de la respuesta clínica a las dos semanas. La revisión reportó mayor efectividad de tofacitinib en comparación con ozanimod (RR: 1,74; IC 95%: 1,27-2,38; certeza muy baja), pero se reportó la ausencia de diferencias en el efecto entre tofacitinib y upadacitinib (RR: 0,85; IC 95%: 0,62-1,19;

certeza muy baja) y ausencia de diferencias en el efecto entre tofacitinib y otras terapias biológicas tales como infliximab (RR: 1,23; IC 95%: 0,88-1,72), golimumab subcutáneo (RR: 1,16; IC 95%: 1,06-1,88; certeza muy baja), ustekinumab (RR: 1,37; IC 95%: 0,97-1,95; certeza muy baja), vedolizumab (RR: 1,32; IC 95%: 0,92-1,91) y adalimumab (RR: 1,23; IC 95%: 0,89-1,71).

En la evaluación de la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) para la estimación de la mejoría clínica a las dos semanas, la revisión reportó que tofacitinib fue la intervención con la segunda probabilidad más alta de ser la más efectiva (SUCRA: 0,84) en comparación con las otras terapias evaluadas.

Upadacitinib en el mantenimiento de la respuesta en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Un ensayo clínico aleatorizado (*RoB2*: riesgo incierto)[27] evaluó la efectividad y seguridad del uso de upadacitinib en el mantenimiento de la remisión en 451 pacientes con CU moderada a grave. Los pacientes fueron aquellos que participaron en los estudios de upadacitinib *U-ACHIEVE* y *U-ACCOMPLISH*, y lograron responder a la terapia de inducción con upadacitinib en dosis de 45 mg diarios durante ocho semanas. Con respecto a la gravedad de la enfermedad, el 47% de los pacientes tenía enfermedad localizada en el lado izquierdo, el 53% tenía enfermedad extensiva o pancolitis, el 41% tenía un puntaje de Mayo adaptado mayor a siete y el 50% había presentado un fallo previo a la terapia biológica, ya fuera a un biológico (43%) o a dos terapias biológicas (41%). Los participantes fueron aleatorizados para recibir upadacitinib en dosis de 30 mg o 15 mg diarios como terapia de mantenimiento, y se comparó su respuesta frente a placebo. El desenlace de eficacia primario del ensayo fue la remisión clínica medida por puntaje de Mayo adaptado a la semana 52 y, como desenlaces secundarios, los autores evaluaron la mejoría endoscópica, el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión clínica libre de corticosteroides, la remisión endoscópica y la cicatrización de la mucosa. Como desenlaces de seguridad evaluaron la frecuencia de eventos adversos y el abandono de la terapia por eventos adversos; además, el estudio evaluó la calidad de vida de los pacientes mediante aplicación de las escalas FACIT-F e IBDQ.

A continuación, se presentan los resultados con base en la dosis de upadacitinib administrada.

Upadacitinib 15 mg diarios comparado con placebo

Se reportó mayor efecto de upadacitinib sobre placebo en la remisión clínica (RR: 3,52; IC 95%: 2,19-5,65; 297 pacientes, certeza baja), el mantenimiento de la remisión clínica (RR: 2,68; IC 95%: 1,54-4,65; 101 pacientes, certeza muy baja), el mantenimiento de la remisión clínica libre de corticoides (RR: 2,58; IC 95%: 1,48-4,51; 101 pacientes, certeza muy baja), la remisión endoscópica (RR: 4,53; IC 95%: 2,18-9,42; 297 pacientes, certeza muy baja) y la cicatrización de la mucosa (RR: 3,73; IC 95%: 1,67-8,34; 297 pacientes, certeza muy baja).

Con respecto a la calidad de vida, se reportó mayor efecto de upadacitinib sobre placebo en el incremento del puntaje de la escala IBDQ (diferencia de medias: 31,3 puntos; IC 95%: 29,73-38,26; 297 pacientes, certeza moderada) y cambios incrementales en el puntaje de la escala FACIT-F (diferencia de medias: 5; IC 95%: 4,61-5,4; 297 pacientes, certeza moderada)[27].

Para los desenlaces de seguridad, se reportó mayor efecto de upadacitinib sobre placebo en la frecuencia de abandono de terapia por eventos adversos (RR: 0,36; IC 95%: 0,14-0,88; 297 pacientes, certeza muy baja), pero no se reportaron diferencias entre el efecto de upadacitinib y placebo en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,53; IC 95%: 0,23-1,1; 297 pacientes, certeza muy baja).

Los autores del ensayo realizaron un análisis *post hoc* en subgrupos con base en el antecedente de fallo terapéutico a biológicos. A continuación, en la **Tabla 10** se presenta un resumen de los desenlaces medidos en estas dos subpoblaciones y en cursiva se detallan los desenlaces en los que el efecto fue a favor de upadacitinib sobre placebo.

Al revisar las posibles inconsistencias entre los subgrupos, se encontró una marcada heterogeneidad con respecto al efecto del upadacitinib sobre placebo según el antecedente de fallo a terapia biológica para el desenlace de mantenimiento de la remisión clínica (índice de inconsistencia [I^2]: 69%), sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas en la prueba de diferencias de subgrupos (p = 0,08). Los desenlaces de mantenimiento de la remisión clínica libre de corticoides y la cicatrización de la mucosa no presentaron valores significativos de heterogeneidad entre los subgrupos y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos al aplicar la prueba de diferencias (p = 0,1).

Upadacitinib 30 mg diarios comparado con placebo

Para la comparación de upadacitinib en dosis de 30 mg diarios sobre placebo, se reportaron efectos de upadacitinib sobre placebo en la remisión clínica (RR: 4,30; IC 95%: 2,71-6,81; 303 pacientes, certeza baja), el mantenimiento de la remisión clínica (RR: 3,10; IC 95%: 1,83-5,26; 112 pacientes, certeza muy baja), el mantenimiento de la remisión clínica libre de corticoides (RR: 3,02; IC 95%: 1,78-5,14; 112 pacientes, certeza muy baja), la remisión endoscópica (RR: 4,84; IC 95%: 2,34-9,99; 303 pacientes, certeza muy baja), la cicatrización de la mucosa (RR: 4; IC 95%: 1,81-8,87; 303 pacientes, certeza muy baja), la frecuencia de

Tabla 10. Comparación de desenlaces de upadacitinib en dosis de 15 mg diarios frente a placebo

Desenlace	Sin fallo previo a terapia biológica		Con fallo previo a terapia biológica	
	Magnitud del efecto en RR (IC 95%) y cantidad de pacientes	Certeza de la evidencia	Magnitud del efecto en RR (IC 95%)	Certeza de la evidencia
Remisión clínica	*2,5 (1,41 a 4,43) N = 145*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*5,51 (2,40 a 12,51) N = 152*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mejoría endoscópica	*2,41 (1,47 a 3,95)* N = 145	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*5,89 (2,60 a 13,30) N = 152*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Remisión endoscópica	*3,10 (1,32 a 7,21) N = 145*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*8,55 (2,02 a 36,13) N = 152*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la remisión clínica	1,8 (0,91 a 3,44) N = 62	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*5,61 (1,90 a 16,16) N = 39*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la remisión libre de corticoides	1,47 (0,69 a 3,14) N = 62	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*5,18 (1,73 a 15,48) N = 39*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la mejoría endoscópica	*2,10 (1,18 a 3,74) N = 80*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*7,79 (2,57 a 23,62) N = 57*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la respuesta clínica	*2,92 (1,78 a 4,77) N = 134*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*3,93 (2,21 a 7,01) N = 135*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Cicatrización de la mucosa	2,47 (0,94 a 6,51) N = 145	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	*6,84 (1,58 a 29,55) N = 152*	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)

Tabla elaborada por los autores.

eventos adversos serios (RR: 0,46; IC 95%: 0,21-0,98; 303 pacientes, certeza baja), la calidad de vida relacionada con la salud y medida con la escala de síntomas intestinales (diferencia de medias: 41 puntos; IC 95%: 39,4-42,6 puntos; 303 pacientes, certeza moderada) y con la escala FACIT-F (diferencia de medias: 5,8; IC 95%: 5,41-6,18; 303 pacientes, certeza moderada). No se reportaron diferencias entre el efecto de upadacitinib y placebo en la frecuencia de abandono de terapia por eventos adversos (RR: 5,57; IC 95%: 0,27-1,20; 303 pacientes, certeza muy baja).

De la misma manera que para la dosis de 15 mg diarios, los autores del ensayo realizaron un análisis *post hoc* estratificando los desenlaces con base en el antecedente de fallo terapéutico a biológicos, y reportaron consistencia del efecto de upadacitinib sobre placebo en cada uno de los subgrupos para todos los desenlaces de eficacia. La **Tabla 11** presenta el resumen de los desenlaces medidos.

Ozanimod en inducción de la respuesta en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Un ensayo clínico aleatorizado (RoB: riesgo incierto) [28] evaluó la eficacia y seguridad del uso de ozanimod en pacientes con CU moderada a grave, definida como un puntaje global de escala de Mayo de 6 a 12, puntajes de componentes endoscópicos de dos o más, puntaje de sangrado rectal de uno o más y puntaje del componente de frecuencia de heces de uno o más. El ensayo incluyó a pacientes mayores de 18 años, de los cuales el 62% tenía enfermedad localizada en el lado izquierdo y el 38% enfermedad extendida; el 34,3% estaba tomando de manera concomitante corticoides sistémicos u orales y el 86% estaba en terapia con aminosalicilatos orales. El 48% de los pacientes tuvo tratamiento biológico previo; del total de pacientes, el 16,9% estuvo previamente expuesto a vedolizumab, el 1,1% a tofacitinib y el 30,2% a terapia anti-TNF; de los que recibieron terapia anti-TNF, el 35,9% tenía fallo al primer tratamiento biológico y el 64,6% había presentado fallo a un segundo tratamiento. La intervención consistió en la administración de hidrocloruro de ozanimod en dosis de 1 mg por día durante un periodo de inducción de 10 semanas y se comparó contra la administración de placebo. Como desenlaces primarios de eficacia del periodo de inducción, los autores seleccionaron la remisión clínica al final del periodo de inducción, definida como la reducción de los puntajes de sangrado rectal a 0, el de frecuencia de heces

Tabla 11. Comparación de desenlaces de upadacitinib en dosis de 30 mg diarios frente a placebo

Desenlace	Sin fallo previo a terapia biológica		Con fallo previo a terapia biológica	
	Magnitud del efecto en RR (IC 95%) y cantidad de pacientes	Certeza de la evidencia	Magnitud del efecto en RR (IC 95%)	Certeza de la evidencia
Remisión clínica	2,50 (1,41 a 4,43) N = 149	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	6,66 (2,98 a 14,88) N = 154	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mejoría endoscópica	3,02 (1,80 a 4,85) N = 149	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	7,58 (3,42 a 16,81) N = 154	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Remisión endoscópica	3,50 (1,52 a 8,03) N = 149	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	8,32 (1,93 a 35,16) N = 154	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la remisión clínica	2,43 (1,34 a 4,41) N = 70	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	5,50 (1,86 a 16,22) N = 42	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la remisión libre de corticoides	2,33 (1,28 a 4,26) N = 70	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	5,50 (1,86 a 16,22) N = 42	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la mejoría endoscópica	2,76 (1,62 a 4,69) N = 91	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	6,82 (2,24 a 20,83) N = 62	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Mantenimiento de la respuesta clínica	3,75 (2,34 a 6,02) N = 141	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	4,40 (2,50 a 7,76) N = 137	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)
Cicatrización de la mucosa	3,02 (1,18 a 7,71) N = 149	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)	6,65 (1,54 a 28,76) N = 154	Muy baja (riesgo de sesgo y precisión)

Tabla elaborada por los autores.

de 1 o menos y el descenso del puntaje endoscópico de 1 o menos; los desenlaces de eficacia secundarios fueron la respuesta clínica (definida como cambios en el puntaje de Mayo), la mejoría endoscópica, la cicatrización de la mucosa y la remisión histológica; el desenlace de seguridad fue la ocurrencia de eventos adversos.

Se reportó mayor efecto de ozanimod sobre placebo en la remisión clínica a las 10 semanas (RR: 3,05; IC 95%: 1,74-5,37; un estudio, 645 pacientes, certeza muy baja), la respuesta clínica (RR: 1,84; IC 95%: 1,44-2,35; un estudio, 645 pacientes, certeza moderada), la mejoría endoscópica (RR: 2,35; IC 95%: 1,50-3,51; un estudio, 645 pacientes, certeza baja), la cicatrización de la mucosa (RR: 3,39; IC 95%: 1,64-7,01; un estudio, 645 pacientes, certeza muy baja) y la remisión histológica (RR: 2,45; IC 95%: 1,47-4,1; 645 pacientes, certeza baja)[28].

Con respecto a los desenlaces de seguridad, no se reportaron diferencias entre las terapias en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 1,22; IC 95%: 0,51-2,9; un estudio, 645 pacientes, certeza muy baja) o la frecuencia de abandono de la terapia por eventos adversos (RR: 1,01; IC 95%: 0,41-2,46; un estudio, 645 pacientes, certeza muy baja)[28].

Los autores realizaron un análisis *post hoc* explorando por diferentes subgrupos el efecto de la terapia, y no encontraron diferencias en la frecuencia de remisión clínica cuando se ajustó la comparación por factores tales como el uso de corticoides, el puntaje de Mayo inicial, la extensión de la enfermedad, los valores de calprotectina, el tiempo de la enfermedad y el sexo. En la evaluación del subgrupo de no exposición previa a terapia anti-TNF se encontró mayor efecto del ozanimod sobre placebo (RR: 3,33; IC 95%: 1,77-6,29; 450 pacientes, certeza muy baja) y no se encontraron diferencias entre las terapias en el subgrupo que había recibido previamente terapia anti-TNF (RR: 2,17; IC 95%: 0,64-7,34; 195 pacientes, certeza muy baja); al realizar la prueba de diferencias entre los subgrupos. Estas diferencias entre los subgrupos no fueron estadísticamente significativas (I^2 de subgrupos: 0%, valor *p* de diferencia de subgrupos: 0,54).

Mantenimiento de la respuesta de ozanimod en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Un ensayo clínico aleatorizado (RoB: alto riesgo)[28] evaluó la eficacia y seguridad del uso de ozanimod como terapia de

mantenimiento en pacientes con CU moderada a grave. El ensayo incluyó a pacientes pertenecientes al componente aleatorizado del estudio *TRUE NORTH* y al brazo abierto (denominado *cohorte 2*) del mismo estudio, que presentarán respuesta clínica en la semana 10 de tratamiento. Las características de esta nueva población no fueron descritas por los autores del estudio. Los pacientes que recibieron ozanimod tanto en el brazo de aleatorización como en la cohorte 2 fueron aleatorizados a ozanimod en dosis de 1 mg al día o a placebo por un periodo de 52 semanas, mientras que los pacientes que habían sido asignados a placebo en la fase de inducción y habían presentado respuesta clínica continuaron recibiendo placebo en la fase de mantenimiento. El desenlace de eficacia de este periodo de mantenimiento fue la remisión clínica, y los desenlaces secundarios de eficacia fueron la respuesta clínica, la mejoría endoscópica, el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión libre de corticoides, la cicatrización de la mucosa, la remisión histológica y la remisión duradera, que se definió como la presencia de remisión a las semanas 10 y 52. Los desenlaces de seguridad evaluados fueron eventos adversos, eventos adversos serios y abandono de la terapia por eventos adversos.

Se reportó mayor efecto de ozanimod sobre placebo en la remisión clínica (RR: 2; IC 95%: 1,45-2,75; 457 pacientes, certeza baja), la respuesta clínica (RR: 1,46; IC 95%: 1,21-1,77; 457 pacientes, certeza baja), la mejoría endoscópica (RR: 1,72; IC 95%: 1,33-2,24, 457 pacientes, certeza baja), el mantenimiento de la remisión clínica (RR: 1,76; IC 95%: 1,17-2,67; 154 pacientes, certeza muy baja), la remisión libre de corticoides (RR: 1,9; IC 95%: 1,34-2,68; 457 pacientes, certeza baja), la cicatrización de la mucosa (RR: 2,1; IC 95%: 1,44-3,1; 457 pacientes, certeza muy baja), la remisión duradera (RR: 1,84; IC 95%: 1,13-2,99; 457 pacientes, certeza muy baja) y la remisión histológica (RR: 2,05; IC 95%: 1,45-2,9; 457 pacientes, certeza baja).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, se reportó la ausencia de diferencias entre las intervenciones en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,65; IC 95%: 0,32-1,34; 457 pacientes, certeza muy baja) y el riesgo de abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 0,49; IC 95%: 0,12-1,95; 457 pacientes, certeza muy baja).

Los autores realizaron un análisis de subgrupos *post hoc* para evaluar posibles cambios en la remisión clínica según factores tales como el uso de corticoides, la terapia previa con anti-TNF, el puntaje de Mayo inicial, la región de procedencia, los niveles de calprotectina al inicio del tratamiento, el grado de extensión de la enfermedad, la edad de ingreso al estudio y el sexo. En todos los subgrupos los resultados fueron consistentes y no se evidenciaron diferencias en el resultado de los diferentes subgrupos.

Tofacitinib en inducción de la respuesta en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontraron dos ensayos clínicos (RoB 2.0: riesgo incierto)[29] y los resultados de la fase piloto de un ensayo clínico aleatorizado (RoB 2.0: alto riesgo)[30] que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de tofacitinib en la inducción de la respuesta en pacientes con CU moderada a grave. Los estudios incluyeron población con CU moderada a grave definida por un puntaje de Mayo mayor de 6 y un puntaje del componente endoscópico de 2 o 3; el rango de pacientes con enfermedad localizada en el lado izquierdo estuvo entre el 30% y el 68% y el rango de porcentaje de pacientes con enfermedad extendida fue del 20% al 54%, y entre el 10% y el 53,6% de los pacientes tenían como antecedente el fallo previo a terapia anti-TNF. Los pacientes de los tres estudios recibieron tofacitinib en dosis de 10 mg dos veces al día durante ocho semanas y los comparadores usados fueron placebo (dos estudios) o prednisolona en dosis de carga de 40 mg/día por una semana con una posterior reducción semanal de 5 mg cada semana (un estudio). Como desenlaces de eficacia, los estudios evaluaron la remisión clínica, la mejoría clínica, la remisión endoscópica, la cicatrización de la mucosa y la remisión sintomática; los desenlaces de seguridad evaluados fueron la frecuencia de eventos adversos, la frecuencia de eventos adversos serios y el abandono de la terapia por eventos adversos. La calidad de vida se evaluó mediante la obtención de un puntaje de la escala IBDQ igual a o mayor de 170 de 224 puntos posibles.

En los desenlaces de eficacia se encontró mayor efecto de tofacitinib sobre placebo o prednisolona en la cicatrización de la mucosa (RR: 1,74; IC 95%: 1,04-2,91; tres estudios, 1217 pacientes, certeza muy baja), la mejoría clínica (RR: 1,73; IC 95%: 1,36-2,19; tres estudios, 1217 pacientes, certeza baja) y la remisión endoscópica (RR: 3,38; IC 95%: 1,62-7,05; tres estudios, 1217 pacientes, certeza muy baja). No se encontró diferencia en el efecto entre tofacitinib y placebo o prednisolona en la remisión clínica (RR: 1,47; IC 95%: 0,88-2,45; tres estudios, 1217 pacientes, certeza muy baja) ni en la remisión sintomática (RR: 2,06; IC 95%: 0,92-4,62; tres estudios, 1217 pacientes, certeza muy baja).

En los desenlaces de seguridad, no se encontraron diferencias entre las comparaciones en la frecuencia global de eventos adversos (RR: 0,96; IC 95%: 0,85-1,09; tres estudios, 1217 pacientes, certeza moderada), la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,62; IC 95%: 0,34-1,14; tres estudios, certeza muy baja) o el abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 0,91; IC 95%: 0,34-2,44; tres estudios, 1217 pacientes, certeza muy baja).

Sobre el desenlace relacionado con la calidad de vida, la cual se midió con la obtención de un puntaje igual o supe-

rior a 170 en la escala IBDQ, se reportó mayor efecto de tofacitinib sobre placebo en este resultado a las 8 semanas (RR: 1,60; IC 95%: 1,17-2,18; dos estudios, 1039 pacientes, certeza baja).

Tofacitinib en el mantenimiento de la respuesta en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Como resultado de la búsqueda, se encontró una revisión sistemática de la literatura[31], cuya fecha de búsqueda fue en septiembre de 2019. Se realizó una actualización de la búsqueda de ensayos clínicos para mantenimiento y no se encontraron nuevos estudios.

Una revisión sistemática de la literatura (AMSTAR-2: bajo riesgo)[32] evaluó la eficacia de tofacitinib como terapia de mantenimiento en pacientes con CU moderada a grave. La revisión incluyó un ensayo clínico (*OCTAVE SUSTAIN*), el cual reclutó a los pacientes de los ensayos clínicos *OCTAVE-1* y *OCTAVE-2* que presentaron respuesta al tratamiento de inducción por 8 semanas. El 32,7% de los pacientes tenía compromiso del lado izquierdo y el 52,8% tenía compromiso extendido o pancolitis; de los pacientes que presentaron mejoría e ingresaron al estudio, el 30,2% se encontraba en remisión clínica; en cuanto a tratamientos previos, el 48,6% tenía fallo terapéutico a la terapia anti-TNF y el 75% al tratamiento con corticoides. El estudio incluido evaluó como intervenciones la administración de tofacitinib en dosis 5 o 10 mg dos veces al día por 52 semanas y el comparador fue la administración de placebo. El desenlace primario definido por los autores del estudio fue la proporción de fallo en mantener la remisión clínica, la cual era definida por los estudios incluidos; como desenlaces secundarios de eficacia, la revisión consideró el fallo en mantener la respuesta clínica, la proporción de pacientes que fallaron en mantener la remisión endoscópica y la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Los autores incluyeron como desenlaces de seguridad la frecuencia de eventos adversos, eventos adversos serios y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

Se reportó mayor efecto de tofacitinib en dosis de 5 o 10 mg sobre placebo en el fallo para lograr la mejoría clínica (RR: 0,54; IC 95%: 0,48-0,62; un estudio, 593 pacientes, certeza moderada), el fallo a la remisión endoscópica (RR: 0,88; IC 95%: 0,83-0,92; un estudio, 593 pacientes, certeza moderada) y el fallo en mantener la cicatrización de la mucosa (RR: 0,67; IC 95%: 0,61-0,74; un estudio, 593 pacientes, certeza moderada).

Con respecto a la seguridad de las terapias, se encontró mayor efecto del uso de tofacitinib en dosis de 5 o 10 mg sobre placebo en el abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 0,50; IC 95%: 0,33-0,77; un estudio, 592 pacientes, certeza baja) y no se encontraron diferencias entre tofacitinib y placebo en la frecuencia de eventos adversos (RR: 1,01; IC 95%: 0,91-1,11; un estudio, 592 pacientes, certeza moderada) o en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,81; IC 95%: 0,42-1,59; un estudio, 592 pacientes, certeza muy baja).

Finalmente, en los desenlaces relacionados con la calidad de vida, los autores encontraron mayor efecto de tofacitinib en dosis de 5 o 10 mg sobre placebo en el fallo en mantener la remisión clínica medida con la escala IBDQ (RR: 0,66: IC 95%: 0,60-0,74; un estudio, 593 pacientes, certeza moderada) y en el fallo en mantener la respuesta clínica con esta misma escala (RR: 0,62; IC 95%: 0,55-0,70; un estudio, 593 pacientes, certeza moderada).

Tofacitinib en el tratamiento de pacientes con colitis aguda grave

Una revisión sistemática (AMSTAR-2: muy baja confianza)[32] resumió los desenlaces reportados para el uso de tofacitinib en el tratamiento de pacientes con colitis aguda grave. La revisión incluyó a pacientes hospitalizados con colitis aguda grave de cualquier edad según los criterios de Truelove & Witts para exacerbaciones agudas de CU grave. La revisión incluyó como intervención el uso de tofacitinib en el ámbito hospitalario, sin otra especificación, y se consideraron para inclusión los estudios con o sin grupo control. Los desenlaces de interés fueron las frecuencias de tiempo libre de colectomía, remisión clínica y eventos adversos. Los autores no especificaron *a priori* los tiempos de seguimiento de los desenlaces debido a que, en los reportes incluidos, el uso de tofacitinib fue el último recurso previo a la colectomía.

Se reportaron diferencias a favor de tofacitinib en comparación con otras terapias de rescate tales como infliximab o ciclosporina en el riesgo de colectomía a 90 días (*hazard ratio* [HR]: 0,28; IC 95%: 0,1 a 0,81; un estudio, 153 pacientes, certeza muy baja), sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos tales como riesgo de infección (OR: 2,2; IC 95%: 0,8-6,1; un estudio, 124 pacientes, certeza muy baja) o la dependencia de esteroides (OR: 2,21; IC 95%: 0,99-4,96; un estudio, 124 pacientes, certeza muy baja). Como parte del análisis de subgrupos, se encontraron diferencias a favor de tofacitinib administrado en 9 dosis de 10 mg 3 veces al día en comparación con otras terapias de rescate (infliximab, ciclosporina) en la reducción del riesgo de colectomía a 90 días (HR: 0,11; IC 95%: 0,02-0,56; un estudio, 137 pacientes, certeza muy baja), mientras que en el subgrupo de tofacitinib en dosis de 10 mg dos veces al día no se encontraron diferencias en el riesgo de colectomía en comparación con otras terapias de rescate (HR: 0,66; IC 95%: 0,21-2,09; un estudio, 129 pacientes, certeza muy baja)[32,33].

Juicios de valor del upadacitinib

Los juicios de valor del upadacitinib se presentan en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Comparación del upadacitinib con otras terapias

Balance riesgo-beneficio	Evidencia contra placebo reporta beneficios a favor de upadacitinib tanto en efectividad como en seguridad. En comparación con otras terapias, la eficacia de upadacitinib es mayor en desenlaces críticos.
Preferencia de los pacientes	Podría existir mayor preferencia de los pacientes por el uso de terapias orales (pequeñas moléculas) sobre terapias intravenosas o subcutáneas.
Aceptabilidad	No se encuentra evidencia que sugiera diferencias de aceptabilidad ente los actores.
Costos	Se desconoce la razón del costo incremental de upadacitinib en comparación con otras terapias y si esta se encuentra en el umbral de disponibilidad a pagar para Colombia.
Factibilidad	El GDG considera que es factible la administración del medicamento.
Acceso	Se considera que upadacitinib se encuentra disponible en el país.

GDG: grupo desarrollador de la guía. Tabla elaborada por los autores.

Juicios de valor del tofacitinib

Los juicios de valor del tofacitinib se presentan en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Comparación del tofacitinib con otras terapias

Balance riesgo-beneficio	Se considera que los beneficios del uso de tofacitinib superan los riesgos.
Preferencia de los pacientes	Podría existir mayor preferencia de los pacientes por el uso de terapias orales (pequeñas moléculas) sobre terapias intravenosas o subcutáneas.
Aceptabilidad	El GDG considera que la recomendación propuesta sería aceptada por los usuarios de la guía.
Costos	Estudio de costo-efectividad (Gil, 2022[36]), encuentra que la terapia de tofacitinib es costo-efectiva para el país (ICER 883 USD por AVAC, con umbral de 1 PIB *per capita*). El análisis de sensibilidad muestra que entre 1 y 3 PIB *per capita* tiene un 64% de ser costo-efectivo.
Factibilidad	Se considera que la recomendación es factible de implementar.
Acceso	El medicamento se encuentra disponible en el país.

AVAC: año de vida ajustado por calidad; ICER: tasa de costo-efectividad incremental; GDG: grupo desarrollador de la guía; PIB: producto interno bruto. Tabla elaborada por los autores.

Juicios de valor del ozanimod

Los juicios de valor del ozanimod se presentan en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Comparación del ozanimod con otras terapias

Balance riesgo-beneficio	Evidencia contra placebo reporta beneficios modestos a favor del ozanimod en su efectividad.
Preferencia de los pacientes	Podría existir mayor preferencia de los pacientes por el uso de terapias orales (pequeñas moléculas) sobre terapias intravenosas o subcutáneas.
Aceptabilidad	No se encuentra evidencia que sugiera diferencias de aceptabilidad ente los actores.
Costos	Se desconoce la razón del costo incremental de ozanimod en comparación con otras terapias y si esta se encuentra dentro del umbral de disponibilidad a pagar para Colombia.
Factibilidad	El GDG considera que es factible implementar la recomendación.
Acceso	El ozanimod no se encuentra disponible en el país.

GDG: grupo desarrollador de la guía. Tabla elaborada por los autores.

PREGUNTA 8.4. ¿CUÁL ES LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MIRIKIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE COLITIS ULCERATIVA MODERADA Y GRAVE?

Actualización de 2024

Las recomendaciones actualizadas de esta pregunta se presentan en la **Tabla 15**.

La búsqueda no identificó revisiones sistemáticas. Se identificaron dos ensayos clínicos aleatorizados consecutivos realizados en el mismo grupo de pacientes con CU moderada a grave: *LUCENT-1* y *LUCENT-2*[34,35]:

- *LUCENT-1* es un ensayo clínico aleatorizado de 12 semanas en 383 lugares de 34 países para pacientes con CU en terapia de inducción.
- *LUCENT-2* es un ensayo clínico aleatorizado de 40 semanas para pacientes en terapia de mantenimiento realizado en 367 lugares de 34 países.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 80 años con CU moderada a grave que tuvieron una respuesta inadecuada, no respuesta o inhabilidad de recibir uno o más de los siguientes medicamentos: glucocorticoides o inmunomoduladores, terapia biológica o inhibidores de cinasa Jano (tofacitinib). Los pacientes recibieron ácido 5-aminosalicílico, glucocorticoides orales o inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato en dosis estables.

Tabla 15. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad del mirikizumab

N.º	Recomendación
48	Se recomienda el uso de mirikizumab para el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes con CU moderada a grave que no responden a terapia convencional, o que no han respondido a otros tratamientos biológicos o a pequeñas moléculas. **Fuerte a favor. Certeza de la evidencia: moderada.**
	La dosis de inducción de mirikizumab es de 300 mg mediante infusión intravenosa durante al menos 30 minutos en las semanas 0, 4 y 8. La dosis de mantenimiento es de 200 mg (es decir, dos jeringas precargadas o dos plumas precargadas) mediante la inyección subcutánea cada cuatro semanas después de completar la dosis de inducción. Los pacientes se deben evaluar después de la dosis de inducción de 12 semanas y, si hay una respuesta terapéutica adecuada, pasar a la dosis de mantenimiento. Para los pacientes que no logran un beneficio terapéutico adecuado en la semana 12 de la dosis de inducción, se puede continuar con 300 mg de mirikizumab mediante infusión intravenosa en las semanas 12, 16 y 20 (terapia de inducción extendida). Antes de iniciar el tratamiento, se deben evaluar a los pacientes para detectar infección por tuberculosis. Se deben controlar a los pacientes que reciben mirikizumab para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con mirikizumab, se debe considerar completar todas las vacunas apropiadas de acuerdo con las guías actuales de vacunación. Se deben controlar las enzimas hepáticas y la bilirrubina (cada 1 a 4 meses).

CU: colitis ulcerativa. Tabla elaborada por los autores.

Los desenlaces medidos en las semanas 12 y 40 fueron los siguientes: remisión clínica (una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1 [excluyendo friabilidad]), respuesta clínica (definida como disminuciones de ≥2 puntos y ≥30% desde el inicio en la puntuación de Mayo modificada más una subpuntuación de sangrado rectal de 0 o 1 o una disminución de ≥1 punto desde el inicio), remisión endoscópica (definida como una subpuntuación endoscópica de 0 o 1 [excluyendo friabilidad]), remisión de los síntomas (una subpuntuación de 0 en la frecuencia de las deposiciones o una subpuntuación de 1 con una disminución de ≥1 punto desde el inicio y una subpuntuación de 0 en el sangrado rectal), respuesta clínica en pacientes con fracaso del tratamiento con un agente biológico o tofacitinib, mejoría histológica-endoscópica de la mucosa (con mejoría histológica definida como remisión endoscópica y según el sistema de puntuación de Geboes con infiltración de neutrófilos en <5% de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación) y una mejora en la urgencia de defecar, evaluada como cualquier reducción en la escala de calificación numérica de urgencia (NRS), una escala de 11 puntos que los pacientes usaban para describir la gravedad de su urgencia intestinal diaria (rango: de 0 [sin urgencia] a 10 [la peor urgencia posible]).

Resultados del tratamiento de inducción (LUCENT-1)

Desenlaces de eficacia

El GDG realizó análisis de la medida del efecto para cada uno de los desenlaces presentados. Se reporta la eficacia de mirikizumab comparado con placebo a las cuatro semanas en los siguientes desenlaces:

- Remisión clínica: RR: 1,82; IC 95%: 1,33-2,50; 1162 pacientes, certeza moderada; diferencia de prevalencia (DP): 11,1%; IC 99,8%: 3,2-19,1; *p* <0,001.
- Remisión endoscópica: RR: 1,72; IC 95%: 1,36-2,18; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 15,4%; IC 99,8%: 6,3-24,5; *p* <0,001.
- Respuesta clínica: RR: 1,51; IC 95%: 1,30-1,74; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 21,4%; IC 99,8%: 10,8-32; *p* <0,001.
- Mejoría histológica-endoscópica de la mucosa: RR: 1,94; IC 95%: 1,43-2,63; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 13,4%; IC 99,8%: 5,5-21,4; *p* <0,001.
- Cambio en urgencia intestinal: -2,6 frente a -1,6; *p* <0,001; 1162 pacientes, certeza moderada. Este desenlace es medido con la escala NRS.

Se realizó un análisis por los siguientes grupos poblacionales, que se presenta en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Análisis de los desenlaces en el tratamiento del mirikizumab frente a placebo (*LUCENT-1*)

Pacientes	Diferencia de porcentaje	RR (IC 95%)	Certeza
Con previo uso de biológico o tofacitinib	5,7	1,50 (0,84-2,70)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previo uso de biológico o tofacitinib	15,1	1,95 (1,35-2,82)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a biológico o tofacitinib	6,8	1,78 (0,94-3,38)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a biológico o tofacitinib	14,1	1,85 (1,29-2,64)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con respuesta inadecuada o pérdida de respuesta a biológico o tofacitinib	5,8	1,65 (0,87-3,15)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a anti-TNF	6,4	1,67 (0,86-3,27)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a anti-TNF	14,1	1,92 (1,35-2,74)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a anti-TNF y previa falla a vedolizumab o tofacitinib	9,3	4,86 (0,66-35,54)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a anti-TNF y previa falla a vedolizumab o tofacitinib	11,5	1,75 (1,27-2,40)	Moderada por riesgo de sesgo
Con previa falla a vedolizumab	7,9	3,34 (0,80-13,96)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a vedolizumab	11,3	1,72 (1,25-2,37)	Moderada por riesgo de sesgo
Con uso de corticosteroides en la línea de base	3,4	1,20 (0,76-1,91)	Baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin uso de corticoesteroide en la línea de base	15,8	2,44 (1,57-3,77)	Moderada por riesgo de sesgo

TNF: factor de necrosis tumoral. Tabla elaborada por los autores.

Calidad de vida

Los pacientes que lograron mejoría clínica de urgencia intestinal o remisión de urgencia intestinal mostraron mejoras significativamente mayores (p <0,0001) en las puntuaciones totales y de cada dominio del IBDQ que aquellos que no lograron mejoría clínica de urgencia intestinal o remisión de urgencia intestinal. Los pacientes que lograron mejoría tuvieron tasas de respuesta IBDQ significativamente más altas en la semana 12 (88,6% frente a 54,4%; p <0,0001). De manera similar, los pacientes que lograron la remisión de la urgencia intestinal mostraron tasas de respuesta IBDQ significativamente más altas en la semana 12 (92,0 % frente a 64,2 %; p <0,0001).

Desenlaces de seguridad

No se reportan diferencias en cualquier evento adverso (RR: 0,96; IC 95%: 0,84-1,11; 1279 pacientes, certeza moderada). Se reportan con mirikizumab menos eventos adversos serios (RR: 0,53; IC 95%: 0,29-0,96; 1279 pacientes, certeza baja) y discontinuación por efectos secundarios (RR: 0,22; IC 95%: 0,12-0,41; 1279 pacientes, certeza muy baja).

Resultados de mantenimiento (LUCENT-2)

Se reporta mayor efecto de mirikizumab comparado con placebo en la fase de mantenimiento a las 40 semanas:

- Remisión clínica: RR: 1,98; IC 95%: 1,51-2,61; 544 pacientes, certeza moderada; DP: 11,1%; IC 99,8%: 3,2-19,1; p <0,001.
- Remisión endoscópica: RR: 1,72; IC 95%: 1,36-2,18; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 15,4%; IC 99,8%: 6,3-24,5; p <0,001.
- Respuesta clínica: RR: 1,51; IC 95%: 1,30-1,74; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 21,4%; IC 99,8%: 10,8-32; p <0,001.
- Mejoría histológica endoscópica de la mucosa: RR: 1,94; IC 95%: 1,43-2,63; 1162 pacientes, certeza moderada; DP: 13,4%; IC 99,8%: 5,5-21,4; p <0,001.
- Remisión de la urgencia intestinal: RR: 1,71; IC 95%: 1,29-2,28; 508 pacientes, certeza baja.
- Cambio en urgencia intestinal: -3,8 frente a -2,7; p <0,001; 544 pacientes, certeza baja. Este desenlace es medido con la escala NRS.

Se realizó un análisis con los siguientes grupos poblacionales en los que se muestra la eficacia de mirikizumab, que se presenta en la **Tabla 17**.

Calidad de vida

Los pacientes que lograron mejoría tuvieron tasas de respuesta IBDQ significativamente más altas en la semana 40 (92,4% frente a 40,6%; p <0,0001). De manera similar, los pacientes que lograron la remisión de la urgencia intestinal mostraron tasas de respuesta IBDQ significativamente más altas en la semana 40 (94,7% frente a 56,1%; p < 0,0001).

Desenlaces de seguridad

Se reportan con mirikizumab en mantenimiento menos eventos adversos (RR: 0,94; IC 95%: 0,83-1,06; 581 pacientes, certeza moderada); menos eventos adversos serios (RR: 0,43; IC 95%: 0,21-0,88; 581 pacientes, certeza baja) y discontinuación por efectos secundarios (RR: 0,19; IC 95%: 0,07-0,47; 581 pacientes, certeza muy baja).

Juicios de valor

Los juicios de valor del mirikizumab se presentan en la **Tabla 18**.

Tabla 17. Análisis de los desenlaces en el tratamiento del mirikizumab frente a placebo (*LUCENT-2*)

Pacientes	Diferencia de porcentaje	RR (IC 95%)	Certeza
Con previa exposición de biológico o tofacitinib	31,7	3,08 (1,70-5,60)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa exposición de biológico o tofacitinib	20,8	1,21 (0,91-1,60)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a biológico o tofacitinib	30,5	2,95 (1,62-5,37)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a biológico o tofacitinib	21,5	1,71 (1,26-2.31)	Baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con respuesta inadecuada o pérdida de respuesta a biológico o tofacitinib	31,9	3,43 (1,75-6,74)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a anti-TNF	30,9	4,54 (2,37-8,70)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a anti-TNF	21,6	1,73 (1,28-2,33)	Baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Con previa falla a anti-TNF y previa falla a vedolizumab o tofacitinib	32,9	4,29 (1,09-16,85)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a anti-TNF y previa falla a vedolizumab o tofacitinib	23,6	1,87 (1,42-2.47)	Moderada por riesgo de sesgo
Con previa falla a vedolizumab	31,6	3,43 (1,14-10,31)	Muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión
Sin previa falla a vedolizumab	23,7	1,88 (1,42-2,49)	Moderada por riesgo de sesgo
Previa falla a terapias convencionales o tofacitinib	20,9	1,68 (1,24-2,27)	Moderada por riesgo de sesgo

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; TNF: factor de necrosis tumoral. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 18. Consideraciones del uso de mirikizumab como tratamiento

Balance riesgo-beneficio	El GDG considera que los beneficios superan los riesgos. Mirikizumab ha reportado efecto en urgencia intestinal.
Preferencia de los pacientes	La evidencia presenta que los pacientes podrían preferir mirikizumab dado su efecto en la calidad de vida.
Aceptabilidad	El GDG considera que la recomendación propuesta sería aceptada por los usuarios de la guía.
Costos	No se cuenta con estudios de costo-efectividad en el país.
Factibilidad	Se considera que la recomendación es factible de implementar.
Acceso	El medicamento se encuentra disponible en el país.

GDG: grupo desarrollador de la guía. Tabla elaborada por los autores.

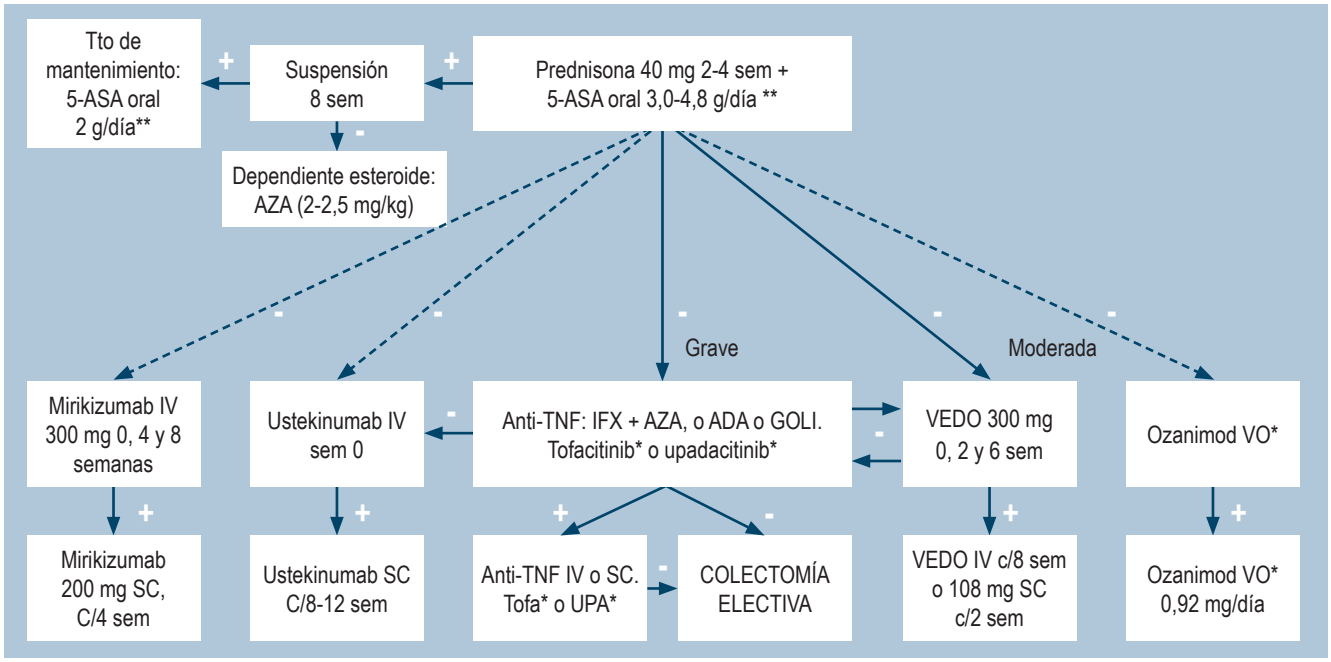


Figura 1. Algoritmo de manejo ambulatorio para la colitis ulcerativa moderada a grave. *Si no hay factores de riesgos asociados. **En actividad moderada, y sin factores de alto riesgo de colectomía. -- No disponibles o no aprobadas en Colombia. 5-ASA: 5-aminosalicílico; ADA: adalimumab; AZA: azatioprina; GOLI: golimumab; IFX: infliximab; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; sem: semanas; TOFA: tofacitinib; Tto: tratamiento; UPA: upadacitinib; USTE: ustekinumab; VEDO: vedolizumab; VO: vía oral. Imagen propiedad de los autores.

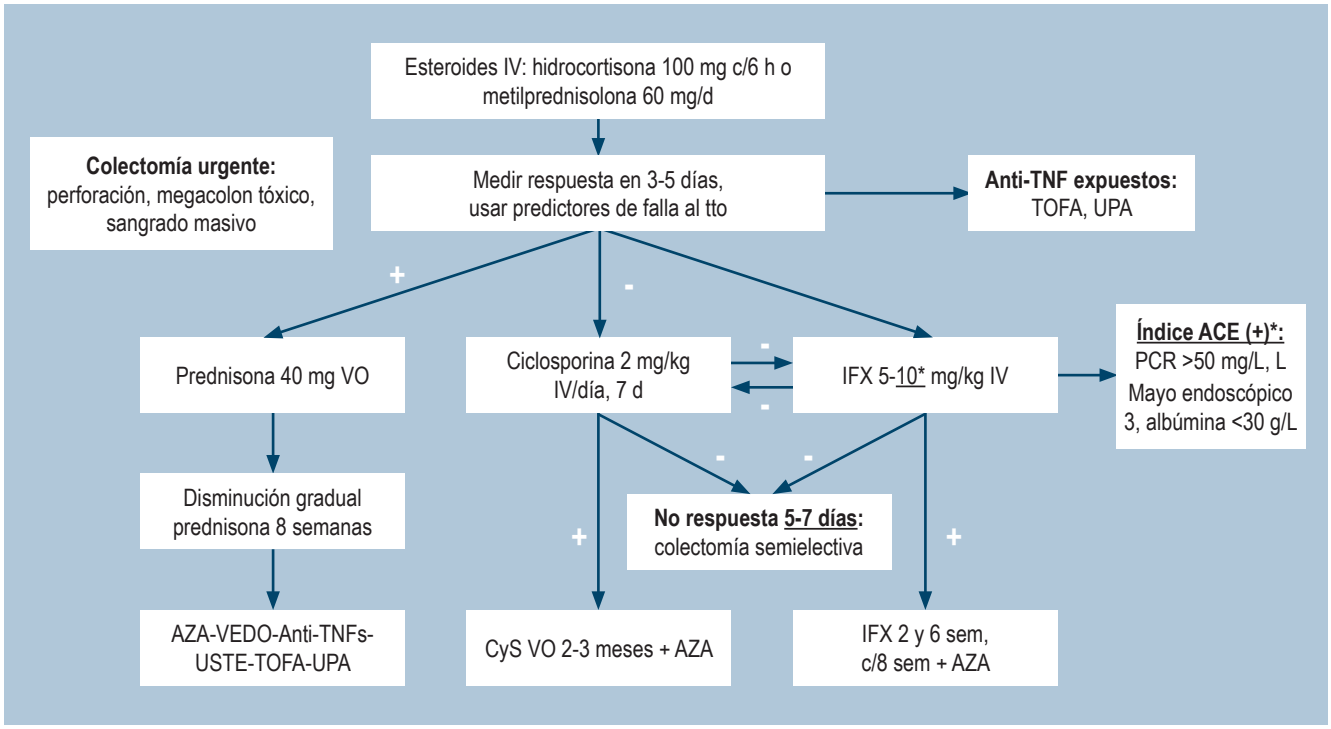


Figura 2. Algoritmo de manejo para la colitis ulcerativa aguda grave en el paciente hospitalizado. AZA: azatioprina; d: días; CyS: ciclosporina; IFX: infliximab; IV: intravenoso; L: subpuntaje endoscópico de Mayo; PCR: proteína C-reactiva; sem: semanas; TOFA: tofacitinib; tto: tratamiento; UPA: upadacitinib; USTE: ustekinumab; VEDO: vedolizumab; VO: vía oral. Imagen propiedad de los autores.

ALGORITMOS

A continuación se presentan los algoritmos de manejo para el paciente con CU ambulatorio (**Figura 1**) y hospitalizado (**Figura 2**).

Agradecimientos

Agradecemos a la Asociación Colombiana de Gastroenterología por el apoyo en la actualización de la guía y a Kevin Castro por el apoyo en la construcción del artículo.

REFERENCIAS

1. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. Lancet (London, England). 2023;402(10401):571-84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2
2. Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review. JAMA. 2023;330(10):951-65. https://doi.org/10.1001/jama.2023.15389
3. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. J Crohns Colitis. 2021;15(6):969-79. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa232
4. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(2):313-321.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020
5. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2020;18(2):304-12. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030
6. 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(7):e24729. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024729
7. Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: Results of a national register. Rev Gastroenterol Mex. 2021;86(2):153-62. https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2020.05.009
8. Jayasooriya N, Baillie S, Blackwell J, Bottle A, Petersen I, Creese H, et al. Systematic review with meta-analysis: Time to diagnosis and the impact of delayed diagnosis on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2023;57(6):635-52. https://doi.org/10.1111/apt.17370
9. Lönnfors S, Vermeire S, Avedano L. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. J Crohn's Colitis. 2014;8(10):1281-6. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005
10. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. Dig Dis Sci. 2022;67(6):2451-61. https://doi.org/10.1007/s10620-021-07200-1
11. Tsai L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, et al. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(10):2031-2045.e11. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.039
12. 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(5):1570-83. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031
13. Juliao Baños F, Grillo A CF, Galiano de Sánchez MT, García Duperly R, Bonilla G DA, Guerrero P DM, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta. Rev Col Gastroenterol. 2015;30(Suppl 1):75-88.
14. Juliao Baños F, Torres Amaya. M, Otero Regino W, Vallejo MT, Galiano MT, Feliciano J, et al. Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización). Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(Supl 2):2-62. https://doi.org/10.22516/25007440.636
15. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington: OPS; 2018. https://doi.org/10.37774/9789275320167
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

17. Higgins JPT GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2011.
18. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. C Can Med Assoc J. 2020;192(32):E901-6. https://doi.org/10.1503/cmaj.200077
19. Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. BMJ. 2023;381:e074495. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074495
20. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. 1.ª edición. PA Orrego MX Rojas; 2017.
21. Hu Q, Tang X-Z, Liu F, Liu D-W, Cao B. Vedolizumab subcutaneous formulation maintenance therapy for patients with IBD: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231166228. https://doi.org/10.1177/17562848231166227
22. Buisson A, Nachury M, Reymond M, Yzet C, Wils P, Payen L, et al. Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2023;21(9):2338-2346.e3. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.011
23. Buisson A, Nachury M, Bazoge M, Yzet C, Wils P, Dodel M, et al. Long-term effectiveness and acceptability of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease treated with intensified doses: The REMSWITCH-LT study. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(4):526-34. https://doi.org/10.1111/apt.17822
24. Smith PJ, Critchley L, Storey D, Gregg B, Stenson J, Kneebone A, et al. Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study. J Crohns Colitis. 2022;16(9):1436-46. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac053
25. Hong SN, Hye Song J, Jin Kim S, Ha Park Y, Wan Choi C, Eun Kim J, et al. One-Year Clinical Outcomes of Subcutaneous Infliximab Maintenance Therapy Compared With Intravenous Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(4):517-28. https://doi.org/10.1093/ibd/izad094
26. Attauabi M, Dahl EK, Burisch J, Gubatan J, Nielsen OH, Seidelin JB. Comparative onset of effect of biologics and small molecules in moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;57:101866. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101866
27. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet (London, England). 2022;399(10341):2113-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00581-5
28. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2021;385(14):1280-91. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033617
29. 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(18):1723-36. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606910
30. Singh A, Midha V, Kaur K, Mahajan R, Singh D, Kaur R, et al. Tofacitinib Versus Oral Prednisolone for Induction of Remission in Moderately Active Ulcerative Colitis [ORCHID]: A Prospective, Open-Label, Randomized, Pilot Study. J Crohns Colitis. 2024;18(2):300-7. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad153
31. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane database Syst Rev. 2020;1(1):CD012381. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2
32. Steenholdt C, Dige Ovesen P, Brynskov J, Benedict Seidelin J. Tofacitinib for Acute Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review. J Crohns Colitis. 2023;17(8):1354-63. https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad036
33. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2021;19(10):2112-2120.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.038
34. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2023;388(26):2444-55. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207940
35. Long MD, Schreiber S, Hibi T, Gibble TH, Fisher DA, Park G, et al. Association of Bowel Urgency With Quality-of-Life Measures in Patients With Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results From Phase 3 LUCENT-1 (Induction) and LUCENT-2 (Maintenance) Studies. Crohn's Colitis 360. 2024;6(1):otae001. https://doi.org/10.1093/crocol/otae001
36. Gil F, Juliao-Baños F, Amador L, Castano N, Reyes JM. Cost Efectiveness of Tofacitinib for the Treatment of Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis in Colombia. PharmacoEconomics Open. 2022;6:837-846. https://doi.org/10.1007/s41669-022-00360-4