



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas
Centro de posgrados
Especialidad en Medicina Interna

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES
MAYORES DE 18 AÑOS CON COLITIS ULCEROSA MODERADA Y GRAVE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Especialista en
Medicina Interna

Autora: María Fernanda Delgado Suconota
CI: 0104726328
Correo electrónico: ferdelgado3319@hotmail.com

Director: Dr. Luis Gabriel Tigi Mendoza
CI: 0105728422

Asesora: Mgt. Jeanneth Patricia Tapia Cárdenas
CI: 0104457767

**Cuenca, Ecuador
31-enero-2022**



RESUMEN

Antecedentes: la Colitis Ulcerosa (CU) es la forma más frecuente de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que impacta en la calidad de la vida de los pacientes y genera altos costos en el tratamiento.

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave.

Métodos: estudio observacional, revisión sistemática de ensayos clínicos de tratamiento de los que se incluyó 16 publicados en los últimos 5 años, sin discriminación de idioma, con calidad de la evidencia quintil 1 a 4 y reportes de comparación de placebo, inmunosupresores u otros biológicos, con diferentes diseños cuantitativos, transversales, ensayos clínicos controlados, metanálisis, prospectivos en diversas bases de datos científicos.

Resultados: la tasa de eficacia se observó por la mejoría clínica y la curación de la mucosa con intervención de Vedolizumab, Adalimumab y Tofacitinib. La remisión a las 13 semanas con Tofacitinib. Los efectos adversos fueron asociados en mayor porcentaje a Tofacitinib, Golimumab, Vedolizumab, relacionados con: cefalea, náuseas, herpes zoster, artralgia, neoplasias, nasofaringitis e infecciones graves.

Conclusiones: el vedolizumab fue el más eficaz (respuesta clínica y curación de la mucosa). Las tasas de remisión más altas fueron con infliximab, tofacitinib y el vedolizumab. La duración de la remisión fue entre 13 - 56 semanas, correspondiendo el tiempo de mayor duración con vedolizumab y el de menor con Tofacitinib. Los efectos adversos se asociaron más con Tofacitinib, Golimumab y Vedolizumab.

Palabras clave: Enfermedades Inflamatorias del Intestino. Colitis Ulcerosa. Eficacia. Seguridad. Terapia biológica. Infliximab. Adalimumab.



ABSTRACT

Background: Ulcerative Colitis (UC) is the most frequent form of Inflammatory Bowel Disease (IBD), impacts the quality of life of patients and generates high costs in treatment.

Objective: to determine the efficacy and safety of biological therapy in patients over 18 years of age with moderate and severe Ulcerative Colitis.

Methods: observational study, systematic review of treatment clinical trials, including 16 published in the last 5 years, without language discrimination, with quality of evidence from quintile 1 to 4, and comparison reports of placebo, immunosuppressants or other biologicals, with different quantitative, cross-sectional, controlled clinical trials, meta-analysis, prospective designs in various scientific databases.

Results: the efficacy rate of the biological therapy was observed by the clinical improvement and the healing of the mucosa with the intervention of Vedolizumab, Adalimumab and Tofacitinib. Remission at 13 weeks with Tofacitinib. The adverse effects were associated in a higher percentage to Tofacitinib, Golimumab, Vedolizumab, related to: headache, nausea, herpes zoster, arthralgia, neoplasms, nasopharyngitis and serious infections.

Conclusions: the Vedolizumab was the most effective (clinical response and mucosal healing). The highest remission rates were with infliximab, tofacitinib, and vedolizumab. The duration of remission was between 13-56 weeks, the longest time corresponding to vedolizumab and the shortest time with Tofacitinib. Adverse effects were more associated with Tofacitinib, Golimumab, and Vedolizumab.

Key words: Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis, efficacy, safety, biological therapy, infliximab, adalimumab.



ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. FUNDAMENTO TEÓRICO	13
5. OBJETIVOS	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos	17
6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	18
6.1 Diseño general del estudio	18
6.2 Criterio de elegibilidad.....	18
6.3 Fuentes de información	18
6.5 Selección de los estudios.....	18
6.6 Proceso de recopilación y extracción de datos	19
6.7 Lista de datos.....	19
6.8 Medidas de resumen	19
6.9 Aspectos éticos	19
6.10 Financiamiento	19
7. RESULTADOS.....	20
7.1 Caracterización de los artículos científicos seleccionados	20
7.2 Eficacia de la terapia biológica en pacientes con Colitis Ulcerosa moderada y grave.....	21
7.3 Proporción de remisión alcanzada con el tratamiento de biológicos en Colitis Ulcerosa moderada y grave con terapia biológica	23
7.4 Efectos adversos de la terapia biológica	25
8. DISCUSIÓN	28



9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	31
9.1 Conclusiones.....	31
9.2 Recomendaciones.....	31
10. BIBLIOGRAFÍA	33
11. ANEXOS	38



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Yo, María Fernanda Delgado Suconota en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “Eficacia y seguridad de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave: Revisión Sistemática”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 31 de enero de 2022.

María Fernanda Delgado Suconota

CI: 0104726328



Cláusula de Propiedad Intelectual

Yo, María Fernanda Delgado Suconota en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Eficacia y seguridad de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave: Revisión Sistemática", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 31 de enero de 2022.

María Fernanda Delgado Suconota

CI: 0104726328



AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios en primer lugar por su amor y bondad infinita, por guiar mis pasos y permitir que esta meta sea posible.

A mi familia, amigos y compañeros por su apoyo incondicional siempre.

A los docentes y tutores que han sido un pilar fundamental en esta travesía.

María Fernanda Delgado Suconota



DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo de investigación con todo mi corazón a mis tíos Teresa y Herminio, por su apoyo incondicional, su amor de padres y su fortaleza que me han permitido lograr esta meta y compartir este sueño juntos.

A mi padre y abuelo por guiar mi camino siempre desde el cielo.

María Fernanda Delgado Suconota



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología digestiva crónica, potencialmente mortal, que se caracteriza por episodios de inflamación intestinal; la patogenia es compleja y estudios recientes han mejorado enormemente el conocimiento de su fisiopatología, lo que ha llevado a gran desarrollo en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad (1). La EII abarca la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) las mismas que tienen síntomas similares provocando trastornos digestivos e inflamación (2).

A nivel mundial, la prevalencia de la EII ha superado el 0,3% en Norteamérica, Oceanía y países de Europa. Asimismo, las prevalencias más elevadas de CU y EC se registraron en Europa y Norteamérica; la CU presentó tasas de 505 por 100.000 en Noruega y 286 por 100.000 en Estados Unidos., mientras que la EC reporta una tasa de 322 por 100.000 en Alemania y 319 por 100.000 en Canadá (3).

La CU es una enfermedad digestiva crónica de etiología desconocida con afectación al colon y recto, se caracteriza por la alternancia de brotes y remisión. Su patogenia es multifactorial, incluye la genética, los factores ambientales, la microbiota y el sistema inmunológico (4).

La evaluación diagnóstica de CU radica en la clínica, evaluación endoscópica y parámetros histológicos, los datos de laboratorio y radiográficos pueden ayudar en el diagnóstico de CU, pero el estudio colonoscópico es el estándar de oro para el diagnóstico de CU (5).

Las opciones terapéuticas para la CU incluyen 5-aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores y cirugía. EL objetivo terapéutico es inducir la remisión y prevenir la recaída de la actividad de la enfermedad. En las últimas dos décadas los biológicos han evolucionado el tratamiento de la CU, inicialmente con terapia de anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF) y, posteriormente, anticuerpos anti-integrina y anticuerpos anti-interleucina (IL) -12/IL-23 (6,7).

Con el desarrollo de los biológicos con diferentes mecanismos de acción es cada vez más importante el posicionamiento adecuado de estas terapias dentro del algoritmo de tratamiento valorado por efectividad y la seguridad de los mismos (4). Por lo tanto, ha habido un debate sobre si los biológicos están asociados con un riesgo importante de efectos adversos, la magnitud de este riesgo y si el riesgo varía entre diferentes tratamientos. La eficacia de los biológicas como terapia en la CU está bien estudiada y establecida. Sin embargo, existe cierta incertidumbre sobre la seguridad de los biológicos. Se han realizado muchos Ensayos clínicos controlados y



aleatorizados (ECA) y metanálisis para abordar este problema; pero el volumen de información a veces puede resultar confuso (6,7,8).

La finalidad de la presente revisión sistemática es poder evidenciar información de alta calidad científica en correlación a la eficacia y seguridad de la terapia biológica en CU, con el propósito de contribuir al vacío en el conocimiento sobre este tema, y brindar información que respalde la toma de decisiones clínicas.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La CU se ha incrementado en todo el mundo, siendo una problemática en los países subdesarrollados por su afectación en la calidad de vida de los pacientes y los altos costos que involucra su tratamiento, así como costos indirectos debido a la pérdida de la capacidad laboral del paciente y otros gastos que debe asumir su familia (3). Afecta a, aproximadamente, 1,5 millones de estadounidenses, cerca de 2,2 millones de individuos en los países europeos y varios miles más en el mundo (9); además su incidencia es de 8 a 15 casos por cada 100.000 adultos al año en los países del norte de Europa (10).

Bosques Padilla et al., determinaron en México que la incidencia de CU se incrementó de 28,8 casos nuevos por año en el periodo de 1987–1996 a 76,1 en 2017, asimismo refirió que la tasa ajustada al número de ingresos de pacientes al área de medicina interna fue de 2,3 en el año 2002 y de 4,1 por cada 1.000 ingresos (11). Figueroa, indicó que en Brasil se detalló el aumento del número de casos de CU desde 1,53 a 12,8 casos por cada 100.000 en 25 años (12). Mayorga Garcés et al., en Ecuador 2020, encontraron que la prevalencia de EII es de 5,2 por cada 100.000 habitantes, de lo que corresponde el 3,7 a CU (13).

Con el conocimiento de la fisiopatología de la CU, se ha desarrollado fármacos con el objetivo de detener el proceso inflamatorio, en la última década los biológicos ha revolucionado la terapéutica de la CU moderada a grave que no hayan tenido respuesta a terapias de primera línea (14). Han supuesto un gran avance para el control de la CU, pero a pesar de ello no se ha logrado la cura definitiva, su eficacia no se observa siempre, ni la respuesta de los mismos es similar en todos los pacientes. Además, si se suspende su administración esta patología podría aparecer y activarse nuevamente (15).

Los biológicos que han sido aprobados como terapia en la CU son: los agentes anti-TNF α que incluyen el infliximab, adalimumab y golimumab; el agente anti-integrina vedolizumab; y un agente anti-IL -12 / IL-23 o ustekinumab. No obstante, de acuerdo a los algoritmos terapéuticos

el infliximab, vedolizumab y adalimumab se usan con mayor frecuencia luego del fracaso de la terapia convencional (15,16,17).

En la actualidad los científicos están en la búsqueda de nuevas terapias biológicas que actúen por vías diferentes mecanismos de acción dentro de proceso patológico. De esta manera tenemos muchos anticuerpos monoclonales en estudio actualmente y terapias novedosas por lo que existe un variable de eficacia y seguridad de los biológicos en CU (18).

Las últimas dos décadas los biológicos han sido eficaces con el objetivo de lograr respuesta clínica y la remisión de la CU moderada a grave, resultando en la curación completa de la mucosa en una proporción significativa de pacientes. Sin embargo, aunque esta terapia se está convirtiendo en pilar fundamental de tratamiento su eficacia para alterar el curso de la enfermedad, y en particular la hospitalización y la cirugía. Además, muchas de estas terapias son caras, lo que limita la asequibilidad y el acceso en algunos entornos. La demostración de una sólida evidencia de tales terapias para reducir los costos posteriores mediante la prevención de complicaciones a largo plazo, es esencial para respaldar un uso más amplio de tales biológicos. Con el creciente número de opciones disponibles para el tratamiento, tanto dentro de cada clase terapéutica como con el número de diferentes dianas inmunológicas, la eficacia comparativa de varias terapias es importante para guiar el posicionamiento dentro de los algoritmos terapéuticos (18,19).

Es por ello que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave?

3. JUSTIFICACIÓN

La CU al ser una patología crónica, es una problemática de salud pública a nivel mundial, con el incremento del número de casos en nuestro país a pesar de su baja incidencia, las tasas elevadas de hospitalización, la incapacidad asociada con la enfermedad y mortalidad temprana.

En los últimos años la terapia biológica ha revolucionado el tratamiento en la CU, mejorando la calidad de vida y siendo cada vez más importantes dentro de las alternativas de tratamiento; por ello, la necesidad de que los miembros del personal de salud estén informados y conozcan sus propiedades, efectividad y seguridad farmacológica.

El presente estudio se enmarca dentro de las áreas prioritarias de investigación en salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, en el área de Gastrointestinales y línea de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, y dentro de las líneas de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, en el componente de Nutrición y Enfermedades Crónicas.

Esta revisión sistemática desde el punto de vista científico aportará con conocimientos sobre la eficacia y seguridad de los biológicos en CU, con la finalidad de optimizar el tratamiento en estos pacientes, además el impacto social radica en la necesidad de ejecutar políticas de estado para la implementación de los biológicos dentro del cuadro nacional básico de medicamentos.

Los profesionales de la salud tanto a nivel local y nacional serán los principales beneficiarios, de igual manera los pacientes que sean atendidos por estos, ya que la información descrita en este estudio corresponde a artículos de alta calidad y evidencia científica aplicable en la práctica clínica diaria.

La difusión de resultados se realizará por medio de una publicación en el repositorio digital la Universidad de Cuenca, de igual manera se pretende realizar una publicación en una revista indexada.

4 FUNDAMENTO TEÓRICO

Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se incluye la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis ulcerosa (CU) cuya clínica se presenta con episodios repetitivos de inflamación del tracto gastrointestinal causados por una respuesta inmune anormal a la microflora intestinal (20).

La CU se define como una patología inflamatoria crónica e idiopática que afecta a la mucosa del colon y recto, se extiende en sentido proximal y continuo, afectando la gran totalidad de la mucosa colónica (21). Tiene un curso recurrente-remitente con afectación a las áreas mucosa y submucosa del trayecto del colón y el recto, esta afección que se presenta desde distal hacia proximal, incluyendo el íleon distal, pero respetando el resto del sistema digestivo (22,23).

La patogenia es multifactorial e incluye predisposición genética, defectos de la barrera epitelial, respuestas inmunitarias desreguladas y factores ambientales (2,24,25). Los factores del medio ambiente incluyen la dieta, el hábito tabáquico y el uso de antibióticos, son de gran interés y es probable que todos afecten la microbiota gastrointestinal y puedan tener un papel en el desarrollo de esta patología (25).

La herramienta principal para el diagnóstico de la CU son los síntomas clínicos, que se caracterizan evacuaciones diarreicas con moco, sangre, pujo, tenesmo rectal, fiebre y dolor abdominal; síntomas que se apoyan con hallazgos endoscópicos e histológicos mediante la biopsia (26). Las úlceras en la CU siempre se asocian con inflamación de la mucosa, a diferencia de la EC en la cual la mucosa circundante puede parecer no inflamada (24). Actualmente se utilizan índices clínicos que nos permiten evaluar la actividad de CU estos son: el índice de Truelove y Witts y la puntuación de la Clínica Mayo, descritos a continuación en la tabla 1 y 2 (27,28,29).

Tabla 1. Índice de Truelove–Witts modificado

Variable	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)			
- Hombre	<10	10-14	>14
- Mujer	<10	10-12	>12
Albúmina (g/l)	<30	30-32	>32
Fiebre (°C)	>38	37-38	<37
Taquicardia (lat./min)	>100	80-100	<80
VSG	>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1.000)	>13	10-13	<10
Potasio (mEq/l)	<3	3-3,8	>3,8
Valoración del Índice:			
Inactivo: < 11			
Brote leve: 11-15			
Brote moderado: 16-21			
Brote grave: 22-27			

Fuente: Ungent Tools et al., (28)

Tabla 2. Índice de gravedad de la Clínica Mayo

	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
Frecuencia de deposiciones	Normal (lo habitual para el paciente)	1 a 2 deposiciones >a lo normal	3 a 4 deposiciones >a lo normal	>a 4 deposiciones sobre lo normal
Sangrado	Sin sangrado	Sangrado visible en menos del 50% de las deposiciones	Sangrado visible en 50% o más de las deposiciones	Sólo sangre
Apariencia endoscópica de la mucosa	Normal o enfermedad inactiva	Eritema, disminución, patrón vascular y friabilidad leve	Eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones	Sangrado espontáneo o úlceras
Evaluación global	Normal	Leve	Moderada	Grave
Remisión: <2 puntos sin ningún subscore >1; Leve: 3 a 4 puntos; Moderada: 5 a 8 puntos; Grave: 9 a 12 puntos.				

Fuente: Hernández-Rocha et al., (29)

El sistema de clasificación de Montreal nos permite determinar tanto el alcance así como la gravedad de la CU, según la extensión de la afectación la CU se define en: proctitis ulcerosa, colitis izquierda o pancolitis y por su actividad se clasifica en colitis en remisión, leve, moderada o grave, lo cual se muestra a continuación (27).

Tabla 3. Clasificación de Montreal para la Colitis Ulcerosa

Extensión (E) E1) Proctitis ulcerosa: afectación limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea) E2) Colitis izquierda: afección limitada al colón izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico) E3) Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico
Gravedad (S) S0) Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad. S1) Colitis leve: 4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves S3) Colitis Grave: 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre (>37,5) o taquicardia (>90 lat./min) o anemia (Hb < 10,5 g/dl) o aumento de la VSG (>30 mm/h), a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

Fuente: Paredes Méndez et al., (30)

Ante la sospecha clínica de CU su diagnóstico definitivo se fundamenta en la asociación de criterios tanto clínicos como bioquímicos, endoscópicos, histológicos y/o radiológicos; así, se incluye la colonoscopia con valoración del íleon terminal como método estándar que permite evaluar el grado de actividad de la enfermedad según los criterios de Lennard–Jones, como se muestra en la siguiente tabla (31).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Lennard–Jones

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none">- Rectorragia- Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento)- Dolor abdominal- Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none">- Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, seudopólipos- Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none">- Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable- Exudado o ulceraciones- Hemorragia al roce o espontánea- Seudopólipos y pólipos- Lesiones características continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none">- Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes- Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización de la mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Fuente: Feagan y Macdonald (31).

La terapéutica se fundamenta tanto en la gravedad de los síntomas como la extensión endoscópica, con el objetivo de la supresión de la inflamación, la curación de la mucosa y la remisión de los síntomas; para lograrlos, se emplean dos clases de fármacos: no biológicos y biológicos (32).



El manejo inicial con terapia convencional incluye el uso de corticosteroides e inmunomoduladores (21). Se estima que un 28% de pacientes no lograrán la remisión completa con los tratamientos de primera línea, en los cuales está indicado el uso de agentes biológicos (33).

Los denominados "biológicos" (anticuerpos monoclonales contra diversos objetivos inflamatorios), han revolucionado el tratamiento de la CU, en la actualidad ha proporcionado mayores opciones terapéuticas y mejor control de la enfermedad (34).

Los biológicos utilizados en CU engloban los agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral alpha (TNF α) (infiximab, adalimumab y golimumab), anticuerpos anti-integrina (vedolizumab) y anticuerpos anti- (IL) -12/IL-23 (ustekinumab) (32,34). Otra opción de tratamiento es el tofacitinib, un inhibidor de la cinasa Janus (JAK) oral (Tofacitinib) que se ha autorizado recientemente para su uso en la CU de moderada a grave (32,35).

Las reacciones adversas importantes con los agentes anti TNF α , incluyen reacciones a la infusión, respuestas autoinmunes, mayor riesgo de infección, linfoma, cáncer de piel, carcinoma hepático y posiblemente otras neoplasias malignas. Mientras que con Inhibidor selectivo de la molécula de adhesión se produce reacciones a la infusión e infección nasofaríngea. Con el Inhibidor de la quinasa Janus no se han descritos reacciones adversas y se utiliza cuando no tolera los bloqueadores del factor de necrosis tumoral (36,37).

La resolución quirúrgica por medio de la proctocolectomía es necesaria para hasta el 15% de los pacientes que no responden al tratamiento médico y que desarrollan complicaciones graves. Las principales complicaciones de la CU incluyen hemorragia, colitis tóxica o fulminante, megacolon con o sin toxicidad y mayor riesgo de cáncer Colorrectal (22,38).



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

Determinar la eficacia y seguridad de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave.

5.2 Objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia (mejoría clínica, curación de la mucosa) en diversos ensayos clínicos de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con Colitis Ulcerosa moderada y grave.
- Analizar y comparar los resultados de la proporción de remisión alcanzado con el tratamiento de biológicos en Colitis Ulcerosa moderada y grave.
- Identificar los principales efectos adversos de la terapia biológica.

6 DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 Diseño general del estudio

Diseño observacional, revisión sistemática de ensayos clínicos de tratamiento.

6.2 Criterio de elegibilidad

La presente revisión sistemática incluyó artículos científicos con calidad de evidencia cuartil uno a cuatro según el ranking de Scimago Journal Rank. Se analizaron documentos publicados en los últimos 5 años, sin discriminación de idioma; se consideraron los documentos con reportes de comparación de placebo, inmunosupresores u otros biológicos y estudios con texto completo y diseños cuantitativos, ensayos clínicos controlados, metanálisis, transversales, prospectivos que incluyeron participantes mayores de 18 años con diagnóstico de Colitis Ulcerosa moderada y grave, que recibieron terapia biológica, los que observaron resultados secundarios, reacciones adversas, y remisión.

6.3 Fuentes de información

La búsqueda de bibliografía fue realizada en diversas bases de datos, como: Pubmed, Cochrane, Scopus, ClinicalKey, ClinicalTrials, Medscape, SpringerLink, BMJ Best Practice, Asociación Española de Gastroenterología, American Gastroenterological Association y Asociación Mexicana de Gastroenterología, la búsqueda se limitó al período comprendido entre enero de 2016 y febrero de 2021.

6.4 Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las diferentes bases electrónicas mencionadas anteriormente para la recolección de los artículos que fueron incluidos y analizados en el presente trabajo, para ello se aplicaron palabras clave en español (Enfermedades Inflamatorias del Intestino, Colitis Ulcerosa, eficacia, seguridad, terapia biológica, infliximab, adalimumab) y en inglés *medical subjectheading-MeSH* (Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative colitis, efficacy, safety, biological therapy, infliximab, adalimumab); adicionalmente, con el propósito de optimizar la búsqueda se conectaron los descriptores mediante booleanos, como: and, or o not.

6.5 Selección de los estudios

En la selección de los estudios, los criterios de elegibilidad estuvieron relacionados a la verificación del año de publicación, cuartil, idioma, diseño de investigación y concordancia con



los objetivos de la investigación. En este proceso, se excluyeron documentos duplicados, protocolos, informes de caso, trabajos de titulación y los que no mostraban la información completa. De esta forma fueron elegidos los artículos con relevancia investigativa para la presente revisión sistemática y aquellos que con rigurosidad científica cumplieron con los criterios de selección de los cuales se recopiló y extrajo la información y datos pertinentes en estudio.

6.6 Proceso de recopilación y extracción de datos

Una vez cribados los artículos de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se procedió a verificar y analizar cada uno de los documentos para la evaluación de la calidad de la evidencia con los parámetros del sistema GRADE (siglas en inglés de Methodology for formulating and grading recommendations in clinical practice). Para la extracción de información relevante se aplicó la estrategia PICOS (participantes, intervención, comparación, resultados y diseño de investigación). Además, se registró los autores, año de publicación, lugar y cuartil. Posteriormente, se procedió a registrar los datos de los estudios seleccionados y analizados en el capítulo de resultados y discutidos y confrontados con las investigaciones más relevantes del tema en estudio.

6.7 Lista de datos

Las variables y datos que se recolectaron en la presente revisión sistemática estuvieron implícitas en los objetivos de investigación e incluyeron información relacionada con la evaluación de la eficacia, la remisión alcanzada y la identificación de los principales efectos adversos de la terapia biológica en pacientes mayores de 18 años con CU moderada y grave.

6.8 Medidas de resumen

Los resultados del presente estudio se presentaron de forma clara y precisa, siguiendo el orden de los objetivos propuestos en esta revisión sistemática. Los resultados se presentaron de acuerdo a tablas personalizadas y simples.

6.9 Aspectos éticos

La autora de la presente revisión sistemática declara no presentar conflictos de interés.

6.10 Financiamiento

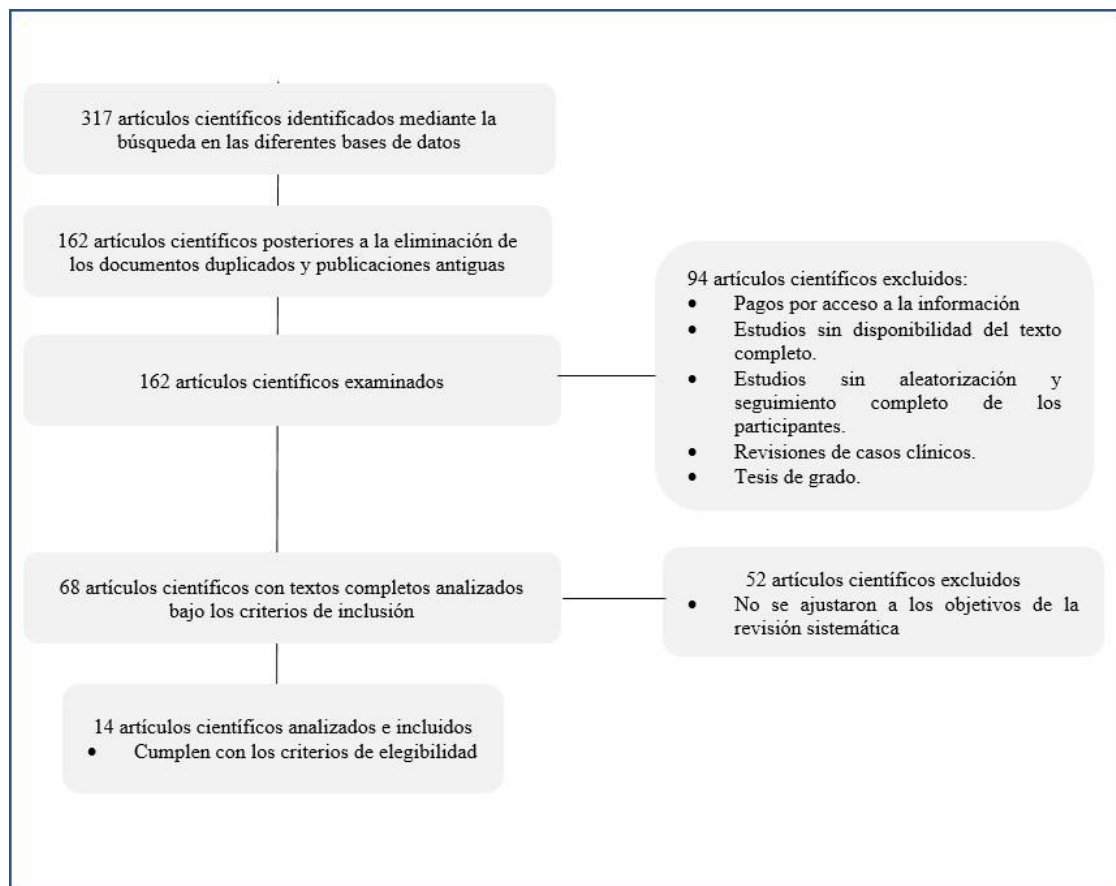
Autofinanciamiento por la autora del presente estudio.

7. RESULTADOS

7.1 Caracterización de los artículos científicos seleccionados.

Mediante la búsqueda se encontró un total de 317 artículos de investigación relacionados con el tema del estudio, de los cuales 162 artículos considerados potencialmente relevantes para desarrollar un análisis detallado. En última instancia, se consideró un total de 14 artículos elegibles para el análisis de resultados y que fueron incluidos en el presente trabajo de investigación.

Grafico 1. Flujograma de artículos científicos revisados



7.2 Eficacia de la terapia biológica en pacientes con Colitis Ulcerosa moderada y grave.

Los resultados reportados evidencian que, de los 14 estudios seleccionados, 7 fueron retrospectivos y 7 prospectivos. Las investigaciones fueron multicéntricas; 4 de ellas se desarrolladas en múltiples países, 7 se realizaron dentro de un mismo país (Hungría, Japón, Reino Unido, Francia, Noruega y Estados Unidos) y 3 no especificaron. Los estudios se ubican en el período 2016–2021 y las muestras variaron entre 56 y 13.163 pacientes. Sobre el uso de comparación, 9 aplicaron placebo, uno Vedolizumab con Adalimumab y 4 no realizaron comparaciones (tabla 1).

La eficacia de la terapia biológica en la CU de moderada a grave en los distintos estudios se valoró en base a la respuesta clínica (reducción de síntomas) y curación de la mucosa (según el índice de gravedad de la clínica mayo) (tabla 1).

La terapia biológica reportó mayor eficacia en la respuesta clínica comparando con la curación de la mucosa en la mayoría de estudios incluidos en esta revisión (tabla 1).

La mayor cantidad de ensayos clínicos revisados en este estudio correspondieron a los biológicos Vedolizumab y el Tofacitinib (tabla 1).

En la presente revisión sistemática, todos los biológicos investigados (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab y Tofacitinib), produjeron una mejoría en la respuesta clínica, el porcentaje más alto correspondió al Adalimumab en la investigación de Bálint et al., (39) seguido del Vedolizumab referido en el artículo de Yajnik et al., (40), una menor proporción de reducción de síntomas correspondieron a los tratamientos con Tofacitinib estudiado por Panés et al., (35) y Sands et al., (48) y el Golimumab, analizado en el documento de Hibi et al., (41) y Kumar et al., (44) mientras que, la proporción más baja de respuesta fue producida por el Infliximab según Jørgensen et al., (42). En el único ensayo que comparó dos biológicos (Vedolizumab y el Adalimumab) por Sands et al., (15) resultó con mayor eficacia el vedolizumab (tabla 1).

En cuanto a la curación de la mucosa, se reportó resultados en 11 estudios, todos los biológicos redujeron lesiones en la mucosa, se demostró que el Vedolizumab fue más efectivo según Vermeire et al., (49) seguido del Golimumab en el ensayo de Hibi et al., (41), aunque en algunos de los estudios como el desarrollado por Probert et al., (45) reportaron un bajo porcentaje para este biológico; siendo el de menor actividad curativa el Infliximab según lo reportado por Hupé et al., (50). En el ensayo clínico publicado por Sands et al., (15) donde compararon el Vedolizumab y el Adalimumab, fue más eficaz el Vedolizumab (tabla 1).



Tabla 1. Análisis de la eficacia de la terapia biológica en pacientes con Colitis Ulcerosa moderada y grave.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Intervención	Comparación	Participantes	Variable de resultado	Eficacia (%)
Bálint et al. (39)	2016	Hungría	Prospectivo	Adalimumab	Placebo	73 pacientes de 10 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	75,3 52
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Adalimumab	Vedolizumab	1.285 pacientes de 245 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	45,9 27,7
Hibi et al. (41)	2017	Japón	Retrospectivo	Golimumab	Placebo	144 pacientes de 49 centros	Respuesta Clínica Curación de la mucosa	54 59,4
Kumar et al. (44)	2018	Reino Unido	Retrospectivo	Golimumab	No aplica	56 pacientes de 5 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	47 -
Probert et al. (45)	2018	Reino Unido	Prospectivo	Golimumab	Placebo	205 pacientes de 29 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	36,4 24,9
Jørgensen et al. (42)	2017	Noruega	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	482 pacientes de 40 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	15 -
Hupé et al. (50)	2020	Francia	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	225 pacientes de 12 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	54 26
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Adalimumab	1.285 pacientes de 245 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	67,1 39,7
Yajnik et al. (40)	2017	3 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	895 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	47 34
Sandborn et al. (47)	2020	29 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Placebo	216 pacientes de 141 centros	Respuesta clínica Curación de la mucosa	46,2 29,2
Vermeire et al. (49)	2020	6 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	167 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	78 73
Panés et al. (35)	2021	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	174 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	60,6 42,4
Sandborn et al. (43)	2017	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.139 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	40,6 45,7
Sands et al. (48)	2020	No específica	Retrospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.157 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	44 38,2
Curtis et al. (52)	2021	Estados Unidos	Retrospectivo	Tofacitinib	No aplica	13.163 pacientes	Respuesta clínica Curación de la mucosa	40 -



7.3 Proporción de remisión alcanzada con el tratamiento de biológicos en Colitis Ulcerosa moderada y grave.

Los resultados de la tabla 2, reportan la remisión alcanzada con los biológicos cuando han logrado resolver y controlar la inflamación de la mucosa del colón con una mejoría de los síntomas, este periodo de remisión varía en semanas (tabla 2).

De los estudios que se incluyeron en esta revisión, en 10 se reportaron resultados en relación a la proporción de remisión alcanzado. En todos los casos las terapias biológicas provocaron remisión en diferentes porcentajes (tabla 2).

Los ensayos clínicos que presentaron la tasa más alta de remisión fue el de Jørgensen et al., (42), en donde se analizó el Infliximab; seguido del Tofacitinib según Panés et al., (35) y el Vedolizumab en el artículo de Yajnik et al., (40) en otras investigaciones las tasas de remisión con los mismos biológicos fueron más bajas; fluctuando bastante la proporción de remisión independientemente del estudio y del biológico analizados en esta investigación. En el único ensayo clínico de Sands et al., (15) que comparó los biológicos Adalimumab y Vedolizumab, este último demostró mejor proporción de remisión (tabla 2).

Con respecto al tiempo de remisión hubo variaciones importantes. La mayor duración se reportó con el Vedolizumab, informado por Vermeire et al.; (49) seguido de Golimumab, informado por los reportes de Hibi et al., (41) Kumar et al., (44) y Probert et al., (45) el menor tiempo de remisión fue el de Tofacitinib, sustentado por el trabajo de Curtis et al., (52) y el Infliximab reportado por Hupé et al., (50) casi la totalidad de artículos compararon el fármaco biológico con placebo, en la investigación de Sands et al., (15), evaluaron el vedolizumab con el adalimumab obteniendo similar periodo de remisión (tabla 2).



Tabla 2. Análisis de los artículos científicos según proporción de remisión alcanzado con el tratamiento biológico.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Intervención	Comparación	Participantes	Tiempo de remisión	Proporción de remisión %	Intervalo de confianza (IC) 95%		Valor p
Bálint et al. (39)	2016	Hungría	Prospectivo	Adalimumab	Placebo	73 pacientes de 10 centros	30 y 52 semanas	-	-	-	<0.001
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Adalimumab	Vedolizumab	1.285 pacientes en 245 centros	52 semanas	27	5,3	18,5	<0.001
Hibi et al. (41)	2017	Japón	Retrospectivo	Golimumab	Placebo	144 pacientes de 49 centros	54 semanas	43	24,2	62,9	<0.001
Kumar et al. (44)	2018	Reino Unido	Retrospectivo	Golimumab	No aplica	56 pacientes de 5 centros	54 semanas	-	-	-	0.03
Probert et al. (45)	2018	Reino Unido	Prospectivo	Golimumab	Placebo	205 pacientes de 29 centros	54 semanas	38	31,8	45,6	<0.0001
Jørgensen et al. (42)	2017	Noruega	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	482 pacientes de 40 centros	52 semanas	60	- 7,5	8,8	<0.001
Hupé et al. (50)	2020	Francia	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	225 pacientes de 12 centros	14 semanas	26	1,08	2,56	0.02
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Adalimumab	1.285 pacientes de 245 centros	52 semanas	33	6.0	20,3	<0.001
Yajnik et al. (40)	2017	3 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	895 pacientes	52 semanas	40	27,8	53,7	<0.001
Sandborn et al. (47)	2019	29 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Placebo	216 pacientes de 141 centros	52 semanas	32	19.7	45,0	<0.001
Vermeire et al. (49)	2020	6 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	167 pacientes	56 semanas	-	-	-	<0.001
Panés et al. (35)	2021	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	174 paciente	52 semanas	45	38,6	58,3	<0.001
Sandborn et al. (43)	2017	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.139 pacientes	52 semanas	27	18,9	36,7	<0.001
Sands et al. (48)	2020	No específica	Retrospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.157 pacientes	52 semanas	-	-	-	<0.001
Curtis et al. (52)	2021	Estados Unidos	Retrospectivo	Tofacitinib	No aplica	13.163 pacientes	13 semanas	-	-	-	<0.001



7.4 Efectos adversos de la terapia biológica.

En relación a los efectos adversos de la terapia biológica según los artículos analizados en este estudio con el uso de Adalimumab fueron efectos menores (erupción cutánea, fatiga y mialgia) según Bálint et al., (39) y cefalea, nasofaringitis, anemia, infección del tracto respiratorio superior y herpes zoster reportado por Sands et al., (15) la nasofaringitis y la anemia se presentaron en mayor proporción (tabla 3).

Con el tratamiento de Golimumab, también hubo incidencias secundarias derivadas de los tratamientos como: nasofaringitis, reacciones en el sitio de infección, influenza, de mayor porcentaje; conjuntivitis y herpes oral, aunque algunas de las investigaciones reportaron reacciones adversas graves: septicemia y neumonía intrahospitalaria en menor porcentaje; según lo investigado por Hibi et al., (41), Kumar et al., (44) y Probert et al., (45) en sus estudios (tabla 3).

En cuanto al Infliximab, las investigaciones desarrolladas por Hupé et al., (50) y Jørgensen et al., (42) informaron diversas alteraciones que incluyeron reacciones alérgicas, infecciones, neumonía, infección por *Clostridium*, siendo estas de mayor proporción; con menor frecuencia nasofaringitis, infección del tracto urinario, cefalea, artralgia y sinusitis (tabla 3).

De igual manera con Vedolizumab, los artículos científicos desarrollados por Sandborn et al., (47) y Yajnik et al., (40) reportaron cefalea, nasofaringitis, anemia, infección del tracto respiratorio superior y herpes zoster, artralgia, náuseas, infección del tracto respiratorio superior y reacción relacionada a la infusión (prurito). Por otra parte, Vermeire et al., (49) informaron efectos secundarios no especificados (tabla 3).

Asimismo con el uso de Tofacitinib, se notificó en los estudios de Panés et al., (35) y Sandborn et al., (43) procesos infecciones algunos graves entre los cuales se detallaron urosepsis, celulitis estafilocócica, absceso anal, sinusitis, apendicitis, infección por *clostridium difficile*, infecciones oportunistas, herpes zoster, otros eventos descritos fueron neoplasias malignas, embolia pulmonar, cefalea, nasofaringitis, artralgias, aumento reversible de lípidos, cáncer de piel no melanoma, eventos cardiovasculares, trombosis venosa profunda y perforaciones gastrointestinales (tabla 3).

Por último, el tratamiento con Vedolizumab y Golimumab tienen presencia de efectos adversos de mayor proporción, en relación al Adalimumab, Infliximab y Tofacitinib. De igual manera, las reacciones adversas más comunes de todos los biológicos fueron la nasofaringitis, seguida de la cefalea y el herpes zoster que únicamente no se presentó con el uso del Infliximab (tabla 3).

Tabla 3. Resumen de estudios según efectos adversos por tratamiento biológico.

Autor	Año	Lugar	Diseño	Intervención	Comparación	Participante	Efectos Secundarios	Porcentaje %
Bálint et al. (39)	2016	Hungría	Prospectivo	Adalimumab	Placebo	73 pacientes en 10 centros	Efectos menores (erupción cutánea, fatiga y mialgia)	4,0
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Adalimumab	Vedolizumab	1.285 pacientes en 245 centros	Cefalea Nasofaringitis Anemia Infección del tracto respiratorio superior Herpes zoster	5,4 7,8 6,7 4,4 0,5
Hibi et al. (41)	2017	Japón	Retrospectivo	Golimumab	Placebo	144 pacientes de 49 centros	Nasofaringitis Reacciones en el sitio de infección Influenza Conjuntivitis Herpes oral	53,1 18,8 12,5 3,2 3,1
Kumar et al. (44)	2018	Reino Unido	Retrospectivo	Golimumab	No aplica	56 pacientes de 5 centros	Secundarios propios del biológico no especificados	30
Probert et al. (45)	2018	Reino Unido	Prospectivo	Golimumab	Placebo	205 pacientes de 29 centros	Secundarios propios del biológico no especificados Reacciones adversas graves (septicemia, neumonía intrahospitalaria)	23,9 1,5
Jørgensen et al. (42)	2017	Noruega	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	482 pacientes de 40 centros	Nasofaringitis Infección del tracto urinario Cefalea Artralgia Sinusitis	10 6 4 5 5
Hupé et al. (50)	2020	Francia	Retrospectivo	Infliximab	No aplica	225 pacientes de 12 centros	Secundarios propios del biológico (reacciones alérgicas, infecciones, neumonía, infección por Clostridium)	15
Sands et al. (15)	2019	34 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Adalimumab	1.285 pacientes de 245 centros	Cefalea Nasofaringitis Anemia Infección del tracto respiratorio superior Herpes zoster	7 7 5,2 5,2

							Infección por Clostridium	0,5
								1,1
Yajnik et al. (40)	2017	3 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	895 pacientes	Nasofaringitis	17,7
							Cefalea	18
							Artralgia	17,4
							Nauseas	13,1
							Infección del tracto respiratorio superior	12,6
							Reacción relacionada a la infusión (prurito)	4
Sandborn et al. (47)	2020	29 países	Retrospectivo	Vedolizumab	Placebo	216 pacientes de 141 centros	Nasofaringitis	18,5
							Cefalea	8,5
							Anemia	5,7
							Infección del tracto respiratorio superior	9,4
							Artralgias	7,4
Vermeire et al. (49)	2020	6 países	Prospectivo	Vedolizumab	Placebo	167 pacientes	Efectos secundarios no especificados	2,1
Panés et al. (35)	2021	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	174 pacientes	Infecciones graves: (urosepsis, celulitis estafilocócica, absceso anal, sinusitis, apendicitis, infección por Clostridium difficile)	3,4
							Infecciones oportunistas	2,2
							Herpes zoster	6,6
							Neoplasias	1,2
							Embolia pulmonar	0,3
							Eventos cardiopulmonares	0,5
Sandborn et al. (43)	2017	No específica	Prospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.139 pacientes	Cefalea	8,6
							Nasofaringitis	9,6
							Artralgias	8,6
							Infecciones graves	2
							Herpes zoster	3
							Eventos cardiovasculares	1
Sands et al. (48)	2020	Estados Unidos	Retrospectivo	Tofacitinib	Placebo	1.157 pacientes	Aumento reversible de lípidos	2,4



8 DISCUSIÓN

La CU es una patología crónica inflamatoria con afectación del colon, que se caracteriza por deposiciones diarreicas con sangre, dolor abdominal y urgencia defecatoria. En los pacientes que presentan CU de moderada a grave, que no respondieron adecuadamente a las terapias convencionales (aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores), el uso de la terapia biológica en la actualidad ha dado como resultado una mejoría de la actividad clínica de este padecimiento, además de curación de la mucosa. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento, teniendo en cuenta además que estos biológicos están asociados a eventos adversos graves en los que se incluyen neoplasias, infecciones oportunistas y otras reacciones menores (56).

El objetivo del tratamiento de la CU es lograr una mejoría clínica, curación de mucosa e histológica sostenida. La elección del tratamiento depende de varios factores, incluida la inducción o el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, gravedad, extensión y ubicación de la afectación, fenotipo de la enfermedad y características individuales del fármaco y paciente (53). De acuerdo con Sparrow et al., (54) las terapias eficaces para la CU, además de inducir y mantener la remisión clínica, también son utilizadas para la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y la reducción de hospitalizaciones y cirugía.

En la presente revisión sistemática se incluyeron 14 artículos, los cuales proporcionaron información concerniente para evaluar la eficacia (mejoría clínica y curación de la mucosa) y la seguridad de la terapia biológica en CU.

Teóricamente según lo descrito en la bibliografía, los agentes biológicos son obtenidos por ingeniería genética, los mismos actúan sobre el sistema inmunitario interfiriendo en los procesos proinflamatorios; es decir, actúan directamente sobre las células de nuestro organismo que se encuentran causando enfermedad en este caso la inflamación crónica sobre la mucosa intestinal, la eficacia de la terapia biológica se fundamenta en que su acción es directa sobre la respuesta inmunológica reguladora y efectora de la CU para frenarla y controlarla (60).

En esta línea de ideas, los diferentes estudios demostraron en relación a la eficacia de los biológicos una mejoría clínica evidente y curación de la mucosa de acuerdo a la intervención que fue aplicada; el biológico que más eficacia mostró, según la respuesta clínica, fue el Vedolizumab, como se observó en la investigación de Yajnik et al., (40) Sands et al., (15) Sandborn et al., (43) y Vermeire et al., (49). Es así que, en opinión de Colombel et al., (57) el Vedolizumab se consideró como un fármaco eficaz para pacientes con CU demostrado en los ensayos clínicos; seguido de Adalimumab considerados los más eficaces para la mejoría clínica.

En relación a la curación de la mucosa todos los biológicos reportaron tasa de eficacia, estas se informaron en menor proporción en correlación al porcentaje de eficacia de la respuesta clínica de los agentes biológicos presentados en esta investigación, Vermeire et al., (49) Hibi et al., (41) señalaron mayor proporción de curación para el Vedolizumab y Golimumab; mientras que Hupé et al., (50) identificaron menor actividad curativa de la mucosa con el Infiximab.

En cuanto a la tasa de remisión alcanzada por la terapia biológica en CU moderada a grave, la proporción más alta se encontró con el Infiximab con el 60% en el estudio de Jørgensen et al., (42) seguido del Tofacitinib del 45% según Panés et al., (35) y el Golimumab con el 43% en el estudio de Hibi et al., (41), aunque se presentó una fluctuación importante de la proporción de remisión entre los diferentes biológicos estudiados.

El tiempo de remisión de mayor duración correspondiente a 56 semanas se reportó con el Vedolizumab, informado por Vermeire et al., (49) seguido de Golimumab de 54 semanas, según los estudios de Hibi et al., (41) Kumar et al., (44) y Probert et al., (45) el menor tiempo de remisión fue de 13 semanas con el uso Tofacitinib, sustentado por Curtis et al., (52) y el Infiximab de 14 semanas indicado por Hupé et al., (50) la mayoría de los estudios informaron la remisión posterior a las 52 semanas de tratamiento, tal como lo corroboraron Sandborn et al., (47) Sands et al., (15) Panés et al., (35) Sandborn et al., (43) Jørgensen et al.,(42) y Bálint et al., (39).

La remisión surge de la disminución u abolición completa de los signos y síntomas, además de la reducción de puntaje endoscópico en la CU según el índice endoscópico de la Clínica Mayo, como respuesta a los agentes biológicos (25,31). En relación con estos resultados, Fradet et al., (59) señalaron que las estrategias de manejo de la CU no siempre lograron una respuesta clínica; diversos ensayos de este tipo demostraron que, por lo general, menos del 25% de los pacientes logran la remisión en la inducción y cerca del 50% de los que responden a la inducción logran la remisión al año (55).

Fisiológicamente, los biológicos actúan directamente sobre el sistema inmunitario, al frenar el proceso inflamatorio de la CU, también debilita los mecanismos de defensa, haciendo que el paciente tenga mayor predisposición a infecciones oportunistas ya sea como infección primaria o reactivándolos como el caso de algunos virus en estado de latencia como el herpes zoster, además también actúan dentro de la cascada de inflamación, con liberación de mediadores que producen cambios a nivel tisular lo que causa la clínica ante un cuadro inflamatorio con afectación al sistema nervioso, cardiovascular y hematológico (59).

En este contexto, en cuanto a la seguridad de los biológicos, todos los fármacos presentaron reacciones adversas en diferentes proporciones, desde cuadros leves (cefalea, fatiga, mialgias,



nasofaringitis) hasta más graves (sepsis, neoplasias). La proporción de los eventos adversos resultó baja en la mayoría de estudios presentados, y de ellos en la mayoría de los casos fueron controlados y en los más graves se sustituyó el tratamiento (15, 35, 40 y 43).

Con adalimumab se informó baja frecuencia de reacciones los cuales fueron leves como: erupción cutánea, fatiga, mialgia, cefalea, nasofaringitis, anemia, infección del tracto respiratorio superior, herpes zoster y anemia según lo que reportaron Bálint et al., (39) y Sands et al., (15). Con golimumab también se notificaron reacciones leves, pero con mayor frecuencia nasofaringitis (53,1%) y reacciones en el sitio de infección (18,8%) según Hibi et al., (41); también se identificaron reacciones graves, tipo septicemia y neumonía intrahospitalaria (1,5%) en el estudio Probert et al., (45).

En los estudios que reportaron la seguridad de los demás biológicos, tipo Infliximab (42, 44), Vedolizumab (40, 47 y 49), Tofacitinib (35 y 43), la frecuencia de reacciones adversas también fue baja y se identificaron cifras muy similares al Adalimumab y Golimumab. Los efectos adversos que se notificaron en la mayoría de estudios fueron nasofaringitis, cefalea, artralgias, herpes zoster, entre otros (15, 35, 40, 41, 42, 43 y 47).

Con Vedolizumab y Golimumab la tasa de reacciones adversas fueron más altas en relación con otros biológicos. En el caso de Golimumab y Tofacitinib se reportaron reacciones graves (sepsis, neumonía nosocomial, neoplasia) según lo que informaron los estudios de Probert et al., (45) y Panés et al., (35).

LIMITACIONES

La limitación asociada al desarrollo de la presente revisión sistemática tiene relación con el restringido acceso libre a los documentos, pues esto no permitió integrar mayor cantidad de documentos a la investigación, y así lograr una mejor expansión del análisis de los estudios. Así mismo, algunos de los artículos revisados no contaban con la evidencia científica requerida, como en el caso de aquellos que no reportaban claramente si los tratamientos aplicados fueron para la colitis moderada o grave, lo que limitó de cierta manera involucrar estos indicadores en el análisis final de los resultados, ya que no se podía medir la eficacia de los biológicos de acuerdo al nivel de gravedad de CU.

De igual forma, algunos de estos documentos al revisarlos con profundidad, no integraron muestras robustas, ya que varios trabajaron con poblaciones de menos de 100 individuos; esto limitó la significancia estadística y no permitió que sus datos contribuyan a la realización de una mejor inferencia con los resultados obtenidos.

Además, la mayoría de ensayos clínicos comparaban el tratamiento biológico con placebo, por lo que se necesitan estudios comparativos entre agentes biológicos para discernir el medicamento más eficaz.

IMPLICACIONES

Dentro de las implicaciones más importantes de la presente revisión sistemática, con el auge de la terapia biológica en CU, se identifica un alto impacto sobre el sistema de salud, ya que la eficiencia de los biológicos permitirá una mejor toma de decisiones y así brindar regímenes terapéuticos óptimos para los pacientes. Al tener un conocimiento claro la eficacia y seguridad de estos fármacos también nos permitirá el uso con precaución de los nuevos biológicos.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1 Conclusiones

- Todos los agentes biológicos incluidos en esta revisión (Adalimumab, Golimumab, Infliximab, Vedolizumab y Tofacitinib), producen respuesta clínica y curación de la mucosa, siendo el vedolizumab el fármaco más eficaz.
- Las tasas de remisión de la enfermedad con fármacos biológicos variaban entre el 26 y 60% en los distintos estudios. Las proporciones más altas encontraron con infliximab, tofacitinib y el vedolizumab. La duración de la remisión tuvo variación entre 13 y 56 semanas, correspondiendo el tiempo de mayor duración con el vedolizumab y el de menor duración con el Tofacitinib.
- La mayoría de estos efectos adversos se relacionaron con: cefalea, náuseas, herpes zoster, artralgia, neoplasias, nasofaringitis e infecciones graves. Los efectos adversos en mayor porcentaje se asociaron al tratamiento con Tofacitinib, seguido de las intervenciones con Golimumab, Vedolizumab.

9.2 Recomendaciones

- Profundizar en el análisis de biológicos de intervención como el Infliximab, por considerarse que sean las intervenciones que mayor contradicción presentan, ya que los resultados de este tratamiento en ciertos estudios han reportado tasas ubicados en los porcentajes más extremos (altos y bajos) en los que se utilizó como tratamiento para CU.
- Con fundamento en los resultados obtenidos, se recomienda Vedolizumab, Tofacitinib y Adalimumab como las opciones alternativas con evidencia de eficacia en el tratamiento de CU moderado a grave, además esto permitirá la toma de decisiones para la aplicación



del tratamiento clínico en su contribución en la disminución de recaídas, hospitalización y requerimiento de cirugía ante CU.

- Se deberían realizar ensayos clínicos multicéntricos con mayor número de pacientes para mejorar la validez de los resultados
- En futuras líneas de investigación se debe considerar el costo asociado con el tratamiento de intervención de la CU, el tiempo de remisión y el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, así como desarrollar estudios en las que se puedan realizar comparaciones entre otros biológicos que no han sido incluidos en el presente estudio.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019(7247238):1-16
2. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(2):113-22.
3. Ng SC, Yun Shi H, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
4. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. Septiembre 2020; 10;6(1):74. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x.
5. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. Diciembre 2020; 49(4):655-669. doi: 10.1016/j.gtc.2020.07.001.
6. Beard JA, Click BH. The burden of cost in inflammatory bowel disease: a medical economic perspective. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2020;36(4):310-6.
7. Chen X-L, Zhong L, Wen Y, Liu T-W, Li X-Y, Hou Z-K, et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(177):1-13.
8. Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H. Update on the Use of Biologic Therapy in Ulcerative Colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. Mar 2017; 15(1):155-167. doi: 10.1007/s11938-017-0120-8.
9. A Kamm M. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2017;390(10114):2741-2.
10. Magro F, Langner C, Driessen A. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. 2013;10:827-51.
11. Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, et al. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Revista de Gastroenterología de México*. 2011;76(1):34-8.
12. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(4):257-61.
13. Mayorga Garcés A, Rodríguez Vélez V, Dávila Bedoya S, et al. Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2020;50(1):20-7.
14. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *Meta Analysis*. 2019;10:1285-303

15. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381:1215-26.
16. Cunningham G, Samaan MA, Irving PM. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12(1756284818821266):1-8.
17. Chao G, Ka W, Xiaoliu L. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2019;148.
18. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *Meta Analysis*. 2019;10:1285-303.
19. Wright EK, Ding NS, Niewiadomski O. Management of inflammatory bowel disease. *The Medical Journal of Australia*. 2018;209(7):318-23.
20. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls [Internet]*. 2021; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262182/>
21. Fiestas FA, Castro R M, Peralta V, et al. Eficacia y seguridad de adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria a tratamiento convencional y anti-TNF (infliximab) [Internet]. 2017. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_08_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf
22. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. 2018;82(2):144-67.
23. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32(33):71-8.
24. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
25. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(6):1051-62.
26. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la pan american crohn's and colitis organisation. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017;82(1):46-84.
27. Seop Lee J, Eun Soo K, Moon W. Chronological Review of Endoscopic Indices in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Endoscopy*. 2019;52(2):129-36.
28. UrgentTools. Colitis Ulcerosa (Truelove-witts) [Internet]. 2015 [citado 2 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.urgenttools.com/2015/09/25/colitis-ulcerosa/>

29. Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Molina ME, Klaassen J, Valenzuela A, Candia R, et al. Diagnóstico y manejo de colitis ulcerosa grave. Una mirada actualizada. *Revista Médica de Chile*. 2017;145:96-105.
30. Paredes Méndez J, Otoyá Moreno G, Mestanza Rivas Plata AL, Lazo Molina L, Acuña Ordoñez K, Arenas Gamio JL, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(3):209-18.
31. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10.
32. Calvo-Arbeloa M, Insausti-Serrano AM, Arrondo-Velasco A, Sarobe-Carricas MT. Adherence to treatment with adalimumab, golimumab and ustekinumab in patients with inflammatory bowel disease. *Farmacia Hospitalaria*. 2020;44(2):62-7.
33. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Review*. 2010;1.
34. D'Amico F, Parigi TL, Bonovas, et al. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. Julio de 2020 ;19(7):807-816. doi: 10.1080/14740338.2020.1773430.
35. Panés J, Vermeire S, Dubinsky MC, Loftus EV, Lawendy N, Wang W, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib Retreatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results From the OCTAVE Clinical Trials. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;1-12.
36. Pugliese D, Felice C, Papa A, Gasbarrini A, Rapaccini GL, Guidi L, Armuzzi A. Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. Marzo de 2017;13(3):223-233. doi: 10.1080/1744666X.2017.1243468.
37. Bislenghi G, Ferrante M, D'Hoore A. Anti-TNF and Pouch Surgery for Ulcerative Colitis: The Ones who Blame for More Complications? *Curr Drug Targets*. 2019;20(13):1349-1355. doi: 10.2174/1389450120666190328153200.
38. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. Diciembre de 2019 ;65(12):100851. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004.
39. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(1):26-30.
40. Yajnik V, Khan N, Dubinsky MC, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by

- Age. *Advances in Therapy* [Internet]. 2017;34(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070861/>
41. Hibi T, Imai Y, Senoo A. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *Journal of gastroenterology*. 2017;52(10):1101-11.
 42. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304-16.
 43. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-36
 44. Kumar A, Slater J, Jones J, Troth T, Baker G, Love M, et al. Golimumab in ulcerative colitis: A multi-centre real-world experience. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12(Issue supplement_1):S422-3.
 45. Probert CSJ, Sebastian S, Gaya DR, Hamlin PJ, Gillespie G, Rose A, et al. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative Colitis). *BMJ Open Gastroenterology*. 2018;5(1):1-8.
 46. Duk Ye B, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699-707.
 47. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-72.
 48. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(1):123-32.
 49. Hupé M, Rivière P, Nancey S, Roblin X, Altwegg R, Filippi J, et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020;51(9):852-60.
 50. Hanauer S, Liedert B, Balsler S, Brockstedt E, Moschetti V, Schreiber S. Safety and efficacy of BI 695501 versus adalimumab reference product in patients with advanced

- Crohn's disease (VOLTAIRE-CD): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterology Hepatology*. 2021;6(10):816-25.
51. Curtis JR, Regueiro M, Yun H, Su C, DiBonaventura M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Safety in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Comparison of Observational Population Cohort Data From the IBM MarketScan® Administrative Claims Database With Tofacitinib Trial Data. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;27(9):1394-408.
 52. Reddy Pulusu SS, Srinivasan A, Krishnaprasad K, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: Real world outcomes from a multicenter observational cohort of Australia and Oxford. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(30):4428-41.
 53. Sparrow MP. Adalimumab in ulcerative colitis – efficacy, safety and optimization in the era of treat-to target. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;17(15):613-21.
 54. Fradet C, Kern J, Atanasov P, Wirth D, Borsi A. Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe. *International Journal of Surgery Open*. 2020;22:22-32.
 55. Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *The American journal of Gastroenterology*. vol. 113,9 Dec (2018): 1345. doi:10.1038/s41395-018-0162-0
 56. Colombel J-F, Jharap B, Sandborn WJ, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Eichner SF, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;45:50-62.
 57. Cerón I, Vizcaya C, Gamba P, Ferres M, et al . Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte II: Guía clínica chilena de Prevención de Infecciones Asociadas al Uso de Terapias Biológicas (PREVITEB). *Rev. chil. infectol*. 2019 Oct; 36(5): 616-628.
 58. Fradet C, Kern J, Atanasov P, Wirth D, Borsi A. Impact of surgery and its complications in ulcerative colitis patients in clinical practice: A systematic literature review of real-world evidence in Europe. *International Journal of Surgery Open*. 2020;22:22-32.
 59. Farrell RJ. Biologics beyond Anti-TNF Agents for Ulcerative Colitis - Efficacy, Safety, and Cost? *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1279-1281. doi: 10.1056/NEJMe1910742. PMID: 31553842

**11. ANEXOS****ANEXO 1: RECURSOS**

Recursos humanos:

Director: Dr. Gabriel Tigi

Asesor: Dra. Janeth Tapia

Investigadora: Dra. Fernanda Delgado

ANEXO 2: PRESUPUESTO

Impresora	\$ 250
Equipo de oficina: papel, tinta, esferos, flash memory.	\$ 200
Internet	\$ 150
Artículos de internet	\$ 250
Total	\$ 850

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO	2020		2021								
	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
1. Revisión final del protocolo y aprobación	X	X								n	
2. Diseño y prueba de instrumentos			X								
3. Recolección de los datos				X	X	X					
4. Procesamiento y análisis de datos.							X	X	X		
5. Elaboración del informe final										X	X

ANEXO 4. DATOS INFORMATIVOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Número	Título	DOI	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación	Idioma	Revista	País	Cuartil
1	Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice	10.1093/ecco-jcc/jjv169	Estudio de Fase III. Ensayo aleatorio, doble ciego	Bálint et al. (39)	2016	Inglés	Journal of Crohn's and Colitis	Hungría	Q1
2	Safety and efficacy of BI 695501 versus adalimumab reference product in patients with advanced Crohn's disease (VOLTAIRE-CD): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial	10.1016/S2468-1253(21)00252-1	Estudio de Fase III. Estudio aleatorizado, doble ciego	Hanauer et al (51).	2021	Inglés	Lancet Gastroenterology Hepatology	12 países	Q1
3	Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study)	10.1007/s00535-017-1326-1	Estudio de Fase III. Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	Hibi et al (41).	2017	Inglés	Journal of gastroenterology	Japón	Q1
4	Golimumab in ulcerative colitis: A multi-centre real-world experience	10.1093/ecco-jcc/jjx180.747	Estudio de Fase III. Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico	Kumar et al (44).	2018	Inglés	Journal of Crohn's and Colitis	Reino Unido	Q1

5	Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative Colitis)	10.1136/bmjgast-2018-000212	Estudio de Fase IV abierto. Ensayo clínico multicéntrico, de un solo brazo, con un diseño de línea base	Probert et al. (45)	2018	Inglés	BMJ Open Gastroenterology	Reino Unido	Q1
6	Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial	10.1016/S0140-6736(17)30068-5	Estudio de Fase IV. Ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego	Jørgensen et al. (42)	2017	Inglés	Lancet	Noruega	Q1
7	Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study	10.1016/S0140-6736(18)32196-2	Estudio de Fase III. Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de no inferioridad	Duk Ye et al. (46)	2019	Inglés	Lancet	8 países	Q1
8	Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study	10.1111/apt.15680	Estudio observacional multicéntrico retrospectivo	Hupé et al. (50)	2020	Inglés	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Francia	Q1
9	Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis	10.1056/NEJMoa1606910	Estudio de Fase III. Ensayos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo	Sandborn et al. (43)	2017	Inglés	New England Journal of Medicine	Estados Unidos	Q1

10	Efficacy and Safety of Tofacitinib Retreatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results From the OCTAVE Clinical Trials	10.1093/ecco-jcc/jjab065	Estudio de Fase III. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (OCTAVE Induction)	Panés et al. (35)	2021	Inglés	Journal of Crohn's and Colitis	España, Estados Unidos, Bélgica	Q1
11	Tofacitinib Treatment Safety in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Comparison of Observational Population Cohort Data From the IBM MarketScan® Administrative Claims Database With Tofacitinib Trial Data	10.1093/ibd/izaa289	Estudio de Fase III. Criterios similares a los de un ensayo clínico a una cohorte poblacional	Curtis et al. (52)	2021	Inglés	Inflammatory Bowel Diseases	Multinacional	Q1
12	Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis	10.1016/j.cgh.2019.04.059	Estudio combinado de Fase II y Fase III. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo	Sands et al. (48)	2020	Inglés	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Multinacional	Q1
13	Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis	10.1056/NEJMoa1905725	Estudio de Fase III. Ensayo aleatorio, doble ciego, doble ficticio	Sands et al. (15)	2019	Inglés	New England Journal of Medicine	34 países	Q1
14	Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis	10.1053/j.gastro.2019.08.027	Estudio de Fase III. Ensayo clínico, doble ciego, doble simulación	Sandborn et al. (47)	2020	Inglés	Gastroenterology	29 países	Q1



15	Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics With Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis	10.1093/ecco-jcc/jjaa027	Estudio de Fase III. Ensayo clínico combinado de GEMINI LTS y VERSIFY	Vermeire et al. (49)	2020	Inglés	Journal of Crohn's and Colitis	Reino Unido	Q1
16	Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age	10.1007/s12325-016-0467-6	Estudio de Fase III. Ensayo clínico combinado de GEMINI 1 y 2	Yajnik et al. (40)	2017	Inglés	Advances in Therapy	3 países	Q1

ANEXO 5. GRADE

#	Autor (es)	Título	Tipo de estudio	Calidad inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio (riesgo de sesgo)	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente dosis respuesta	Efecto de los factores confusores	
1	Bálint et al. (39)	Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice	Estudio de Fase III. Ensayo aleatorio, doble ciego	Calidad alta	I. Tamaño de la muestra relativamente pequeño (-1)	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	73 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta
2	Hanauer et al. (51)	Safety and efficacy of BI 695501 versus adalimumab reference product in patients with advanced Crohn's disease (VOLTAIRE-CD): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial	Estudio aleatorizado, doble ciego	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	147 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta
3	Hibi et al.(41)	Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study)	Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	144 pacientes	Golimumab 200 mg (sem 0) a golimumab 100 mg (sem 2)	Factores confusores no analizados	Alta

4	Kumar et al. (44)	Golimumab in ulcerative colitis: A multi-centre real-world experience	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	56 pacientes	La dosificación dependió del peso (≤ 80 kg = 50 mg cada cuatro semanas; ≥ 80 kg = 100 mg cada cuatro semanas después de una dosis de inducción).	Factores confusores no analizados	Alta
5	Probert et al. (45)	Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a Phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative Colitis)	Estudio de fase IV abierto; ensayo clínico multicéntrico, de un solo brazo, con un diseño de línea base	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	205 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta
6	Jørgensen et al. (42)	Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial	Ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, doble ciego	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	482 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta

7	Duk Ye et al. (46)	Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study	Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de no inferioridad	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	220 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta
8	Hupé et al. (50)	Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study	Estudio observacional multicéntrico retrospectivo	Calidad alta	1. Corto período de tiempo para estudio (-1)	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	225 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta
9	Sandborn et al. (43)	Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis	Ensayos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	1.139 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta
10	Panés et al. (35)	Efficacy and Safety of Tofacitinib Retreatment for Ulcerative Colitis After Treatment Interruption: Results From the OCTAVE Clinical Trials	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (OCTAVE Induction)	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	174 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Factores confusores no analizados	Alta

11	Curtis et al. (52)	Tofacitinib Treatment Safety in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Comparison of Observational Population Cohort Data From the IBM MarketScan® Administrative Claims Database With Tofacitinib Trial Data	Estudio de Fase III. Criterios similares a los de un ensayo clínico a una cohorte poblacional	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	Financiado por Pfizer	13.163 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta
12	Sands et al. (48)	Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis	Estudios de inducción de 8 semanas y mantenimiento de fase 3 de 52 semanas con ensayo clínico	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	1.157 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta
13	Sands et al. (15)	Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis	Estudio combinado de Fase II y Fase III. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	1.285 pacientes	Pacientes asignados para recibir inyecciones subcutáneas de 40 mg de adalimumab, con un total de dosis de 160 mg en la semana 1, 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada 2 semanas a partir de entonces hasta la semana 50 (más infusiones de placebo).	Factores confusores no analizados	Alta

14	Sandborn et al. (47)	Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis	Ensayo clínico de fase 3, doble ciego, doble simulación	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	216 pacientes	Vedolizumab intravenoso 300 mg (sem 0-2); semana 6, los pacientes con respuesta clínica fueron asignados aleatoriamente a tratamiento de mantenimiento con vedolizumab subcutáneo 108 mg (sem >6; cada 2 sem); vedolizumab intravenoso 300 mg cada 8 sem o placebo.	Factores confusores no analizados	Alta
15	Vermeire et al. (49)	Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics With Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis	Ensayo clínico combinado de GEMINI LTS y VERSIFY	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	167 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta
16	Yajnik et al. (50)	Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age	Ensayo clínico combinado de GEMINI 1 y 2	Calidad alta	No existen limitaciones	No existe inconsistencia en los resultados	Existe relación entre el objetivo y los resultados	No existe sesgo de publicación	No existe sesgo de publicación	895 pacientes	No existe un gradiente dosis respuesta	Se analizan los factores confusores	Alta