



**Universidad**  
Zaragoza

---

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA, SEGURIDAD  
Y PERSPECTIVA DEL PACIENTE DEL  
TRATAMIENTO CON TOFACITINIB EN LA  
COLITIS ULCEROSA**

---

**ASSESSMENT OF THE EFFICACY, SAFETY AND PATIENT-  
REPORTED OUTCOMES OF THE TREATMENT WITH TOFACITINIB  
IN ULCERATIVE COLITIS**

**Autor**

**Álvaro Martínez Ganzarain**

**Director/es**

**Fernando Gomollón García  
Viviana Laredo De La Torre  
Samuel Jesús Martínez Domínguez**

**CONVOCATORIA JUNIO, CURSO 2021/2022  
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO**

## Índice

1.	RESUMEN .....	3
2.	ABSTRACT .....	4
3.	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	5
3.1.	Enfermedad inflamatoria intestinal.....	5
3.2.	Opciones de tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	5
3.3.	Moléculas pequeñas en la enfermedad inflamatoria intestinal: tofacitinib.....	7
3.4.	Eficacia de tofacitinib en colitis ulcerosa .....	8
3.5.	Seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa .....	8
3.6.	Utilización de tofacitinib en práctica clínica habitual.....	10
3.6.1.	Posibles asociaciones prácticas y marcadores de respuesta y tolerancia.....	11
3.7.	Importancia de la perspectiva del paciente en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	11
3.8.	Justificación del estudio.....	12
4.	HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....	13
5.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	13
6.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
6.1.	Tipo de estudio.....	14
6.2.	Selección de pacientes .....	14
6.3.	Metodología.....	14
6.4.	Análisis estadístico .....	15
6.5.	Aspectos éticos .....	15
7.	RESULTADOS .....	17
7.1.	Características demográficas .....	17
7.2.	Características de la enfermedad inflamatoria intestinal – colitis ulcerosa .....	17
7.3.	Tratamientos previos.....	18
7.4.	Tratamiento con tofacitinib: seguimiento, respuesta y asociaciones .....	19
7.5.	Dosis de tofacitinib tras 8 semanas de tratamiento .....	23
7.6.	Eventos adversos.....	23
7.7.	Perspectiva del paciente.....	23
8.	DISCUSIÓN.....	26
9.	CONCLUSIONES.....	31
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	32
11.	ANEXOS.....	36
ANEXO 1.	UC-WDQ: Cuestionario sobre incapacidad laboral en la Colitis Ulcerosa .....	36
ANEXO 2.	IBD PRTI: Cuestionario de satisfacción FCO .....	38
ANEXO 3.	Variables a estudio.....	39

ANEXO 4. Índice de Mayo parcial.....	41
ANEXO 5. Autorización de la dirección del hospital.....	42
ANEXO 6. Dictamen favorable del CEICA .....	45
ANEXO 7. Documento de información al paciente y Consentimiento Informado .....	46

## 1. RESUMEN

Introducción: tofacitinib es una molécula pequeña de síntesis química inhibidora de las JAK-quinasa 1 y 3, recientemente aprobada para el tratamiento del brote moderado-grave de colitis ulcerosa (CU) refractaria a terapia convencional. Su eficacia y seguridad han sido demostradas en ensayos clínicos, sin embargo, pocos estudios las han evaluado en práctica clínica habitual. Igualmente, muchos de estos estudios tampoco se centran en valorar la perspectiva personal del paciente en referencia a su enfermedad y a la afectación de su calidad de vida.

Material y métodos: el objetivo de la investigación fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con tofacitinib en práctica clínica habitual en CU, así como valorar la perspectiva de los pacientes. Se realizó un estudio retrospectivo, obteniendo los datos clínicos y demográficos de una base de datos nacional (ENEIDA) del Grupo Español de Trabajo para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (GETECCU). La parte transversal se basó en la realización de dos cuestionarios de incapacidad laboral y de satisfacción por los pacientes.

Resultados: se incluyeron 13 participantes con una edad media de  $37,46 \pm 15,5$  años. El 53,8% obtuvo respuesta en semanas 8 y 16, de los cuales un 30,8% y un 38,5%, respectivamente, lo hizo en forma de remisión sin esteroides. El Índice de Mayo parcial fue el único de los parámetros de actividad que mostró diferencias significativas a la semana 8 del tratamiento, sin llegar a asociarse con la respuesta. Estos valores, además, mostraron correlación con los de la semana 16. Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones (15,4%), siendo una de ellas grave. No se objetivaron eventos tromboembólicos severos. El 83,33% de los pacientes manifestó satisfacción en el cuestionario IBD PRTI.

Conclusiones: tofacitinib es un fármaco seguro y efectivo para el tratamiento en la colitis ulcerosa en práctica clínica habitual. La perspectiva de los pacientes en referencia a la efectividad del fármaco y a la afectación de su calidad de vida es positiva. Los resultados obtenidos concuerdan con la evidencia existente.

Palabras clave: Colitis Ulcerosa; Tofacitinib; Efectividad; Seguridad; Práctica clínica habitual; Perspectiva del paciente.

## 2. ABSTRACT

**Background:** tofacitinib is an oral, small molecule JAK-kinase 1 and 3 inhibitor which has been recently approved for the treatment of highly refractory moderate to severe Ulcerative Colitis (UC). Its efficacy and safety have been proved in clinical trials; however, few studies have tried to demonstrate them in real-world conditions. Equally, many of these studies neither focus on assessing Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life.

**Methods:** the aim of the study was to assess the efficacy and safety of the treatment with tofacitinib in a real-world cohort in UC, as well as to evaluate Patient-Reported outcomes. We carried out a retrospective study, obtaining clinical and demographic data from a Crohn Disease and Ulcerative Colitis Spanish Working Group (GETECCU) national database (ENEIDA). The cross-sectional part was based on the completion of a pair of questionnaires about satisfaction and working disability by the participants.

**Results:** 13 patients were included with an average age of  $37,46 \pm 15,5$  years. 53,8% got clinical response at weeks 8 and 16, of which 30,8% and 38,5%, respectively, achieved steroid-free remission. Partial Mayo Score was the only parameter to show statistically significant differences at week 8, but did not prove association with clinical response. In addition, these results revealed significant correlation with those at week 16. Most common adverse events were infections (15,4%), with one of them being serious. Severe thromboembolic events were not observed. 83,33% of the patients expressed satisfaction in the IBD PRTI Questionnaire.

**Conclusions:** tofacitinib may be an effective and safe agent for Ulcerative Colitis in real-world conditions. The perspective of the patients regarding tofacitinib effectiveness and Health-Related Quality of Life may also be positive. The results in our study are concordant with actual evidence.

**Keywords:** Ulcerative Colitis; Tofacitinib; Effectiveness; Safety; Real-world conditions; Patient-Reported Outcomes.

### **3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

#### **3.1. Enfermedad inflamatoria intestinal**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad crónica del aparato digestivo de origen multifactorial que incluye la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis inclasificada. Cursa en brotes de actividad, que alternan con periodos de inactividad o remisión clínica y pueden valorarse con índices como el de Mayo para la CU y el de Harvey para la EC. En los últimos años se ha producido un incremento en la incidencia en países recientemente industrializados y en la prevalencia en países occidentales, debido, entre otras causas, a la mayor disponibilidad de opciones terapéuticas(1). Tanto en la EC como en la CU, el desarrollo de fármacos biológicos ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes.

Desde el punto de vista etiológico se postula la asociación de múltiples factores, entre los que destacan elementos genéticos y medioambientales (siendo de especial importancia las alteraciones en la microbiota intestinal), que producirían cambios en la respuesta inmune favoreciendo un estado proinflamatorio y, en última instancia, el desarrollo de la enfermedad. A pesar de ello, no se conoce aún de manera exacta ni las causas ni el mecanismo de la patogenia de la enfermedad(2)(3).

En relación al papel de la inmunidad sobre el desarrollo de la enfermedad, se cree que distintas alteraciones en los mecanismos inmunes, tanto innatos como adquiridos, tales como la barrera epitelial, el factor de necrosis tumoral (TNF), los receptores tipo toll y tipo nod, así como la respuesta Th17, pueden formar parte de la patogenia de base favoreciendo una respuesta inmunológica aberrante ante estímulos inocuos, manteniendo así la inflamación y el daño intestinal(4).

Desde el punto de vista genético, existen cerca de 200 locus capaces de generar predisposición a padecer la enfermedad, además de un mayor riesgo de desarrollar formas más agresivas, siendo el más reconocido el gen NOD2(2). Dentro de los factores ambientales, las dietas excesivas en ácidos grasos y azúcares podrían tener un papel importante en la patogenia inflamatoria y en el desencadenamiento de la respuesta inmune, lo que ha contribuido a la incidencia creciente de la enfermedad en los países occidentales. Por su parte, el tabaco se considera un factor de riesgo para desarrollar la EC, mientras que protector para la génesis de la CU(5).

#### **3.2. Opciones de tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Los objetivos principales del tratamiento de la EII son la mejora en la calidad de vida y la supervivencia, así como la curación de la mucosa intestinal confirmada por endoscopia (curación mucosa). Estos podrán ser alcanzados a través del control de los síntomas y la inflamación, así como de la reducción del número de complicaciones(3)(6).

En la actualidad, las posibilidades farmacológicas encaminadas al control de la actividad inflamatoria son muy amplias, quedando reservada la cirugía, en general, para casos refractarios; si bien también puede ser útil en el manejo de situaciones concretas como, por ejemplo, en las

estenosis fibróticas sintomáticas no subsidiarias de tratamiento endoscópico(3)(7). Los fármacos disponibles para el tratamiento de la EII se pueden clasificar en:

#### A) Aminosalicilatos (5-ASA)

Constituyen el primer escalón terapéutico de la CU, especialmente en aquellos perfiles de actividad leve o moderada, siendo la mesalazina el fármaco más comúnmente usado, tanto en su forma tópica como oral, o la combinación de ambas. Poseen un efecto antiinflamatorio a nivel del colon y su seguridad ha sido ampliamente demostrada(8)(9).

#### B) Glucocorticoides

Son fármacos antiinflamatorios con una mayor potencia en la inducción de la remisión en los brotes, tanto de EC como de CU, pero no se recomienda su utilización como tratamiento de mantenimiento por su alto índice de efectos secundarios a corto y largo plazo(9). En los brotes moderados se recomienda tratamiento con esteroides orales (prednisona) a dosis de 1 mg/kg/24 horas hasta que los síntomas comiencen a remitir, momento en el que se procederá a su retirada de manera progresiva; mientras que en los más graves la vía de administración empleada será principalmente la intravenosa (metilprednisolona). En algunos casos con actividad leve-moderada se pueden utilizar esteroides orales de baja biodisponibilidad como la beclometasona o la budesonida. La vía tópica puede ser de utilidad en CU refractaria a tratamiento tópico con mesalazina(8). Aquellos pacientes que desarrollen un nuevo brote coincidiendo con el descenso en la dosis de esteroides serán considerados corticodependientes, mientras que los que directamente no hayan respondido al tratamiento pasarán a denominarse corticorresistentes. Ambos grupos necesitarán ser tratados con inmunosupresores y/o biológicos(9).

#### C) Inmunosupresores

Los inmunosupresores que se utilizan en la EII son la azatioprina, purina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y ADN pudiendo así disminuir la población de linfocitos y reducir la respuesta inmune(8)(9), y el metotrexato, que ejerce su efecto evitando la conversión del ácido fólico a tetrahidrofolato(9). La principal indicación es el mantenimiento de la remisión en situación de corticodependencia (azatioprina en EC y CU; metotrexato solo en EC), aunque también pueden utilizarse en combinación con fármacos anti-TNF para disminuir su inmunogenicidad.

#### D) Fármacos biológicos

Las terapias biológicas dirigidas frente a los distintos mediadores inflamatorios o integrinas extracelulares han mostrado eficacia frente a placebo, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en la EII. El principal efecto de estos fármacos es la modulación de la respuesta inmune, bien por medio de la acción directa frente a ciertas citocinas o bien impidiendo el acoplamiento de las células del sistema inmunitario al endotelio de la pared del tubo digestivo. Son ejemplos los anticuerpos monoclonales frente a TNF (infliximab, adalimumab o golimumab), frente a integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab) y frente a la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 (ustekinumab)(9)(10).

- De los anti TNF, infliximab ha demostrado ser útil tanto en EC como en CU, mientras que en el caso de adalimumab su eficacia en CU es algo menor. Con respecto a golimumab, solo hay indicación de uso en CU. Como ya se ha comentado previamente, estos fármacos pueden utilizarse en monoterapia o en combinación con fármacos inmunosupresores, ya que se ha demostrado una mayor eficacia y una menor incidencia de pérdida de respuesta inmunomediada, si bien el riesgo de efectos adversos también está incrementado(8)(10)(11). El tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones y neoplasias.
- Con respecto a vedolizumab, se trata de un fármaco con acción selectiva a nivel del colon indicado principalmente en el tratamiento de la CU con una eficacia similar a infliximab en muchos casos (a excepción del brote grave). Por su parte, ustekinumab está indicado tanto en EC como en CU. Ambos tratamientos parecen tener un mejor perfil de seguridad en comparación con los anti-TNF(9). La indicación general de los dos es ante pacientes que no han respondido a anti-TNF, aunque también pueden ser de primera elección en circunstancias concretas como pacientes de edad avanzada(9).

#### E) Moléculas pequeñas

Por último, las opciones terapéuticas más modernas, como lo son las moléculas pequeñas de síntesis química, entre ellas el tofacitinib, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la EII y se exponen con detalle en el próximo apartado(11).

### 3.3. Moléculas pequeñas en la enfermedad inflamatoria intestinal: tofacitinib

Las enzimas JAK son un tipo de tirosín-quinasas, que a su vez se dividen en JAK 1, JAK 2, JAK 3 y tirosincinasa 2. Estas enzimas pueden ser activadas por citocinas pro-inflamatorias que producen cambios en los traductores de señales contribuyendo al proceso inflamatorio, pero también son capaces de regular la hematopoyesis y la respuesta inmune innata y adquirida.

Tofacitinib pertenece a la familia de las moléculas pequeñas de síntesis química que inhiben las JAK-quinasas, en especial la 1 y la 3, las cuales se encuentran asociadas a los receptores de las citocinas y se encargan, por medio de la fosforilación de los “signal transducers and activators of transcription” (STAT), de convertir las señales extracelulares en intracelulares. De esta manera, lo que evita la molécula es la traslocación de dichos traductores al núcleo y la síntesis de distintas proteínas de estirpe inflamatoria. Actúa, por tanto, modulando tanto la respuesta innata como adaptativa por medio de una menor actividad de la cascada de las citocinas, sin llegar a actuar directamente sobre ellas. Así, se cree que, al tener efecto sobre las vías de múltiples proteínas pro-inflamatorias, la modulación de la respuesta inmunitaria puede ser más amplia, aportando con ello una mayor variedad de posibilidades terapéuticas, así como escenarios en los que ser de utilidad(6)(12).

Tofacitinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes con CU de gravedad moderada o severa refractaria a tratamiento convencional, tras ser su eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados de fase III y es la primera molécula pequeña de síntesis química autorizada para tal indicación(7). La inhibición que consigue es gradual y más reversible que la de los agentes biológicos. Su inicio de acción es rápido y su concentración sérica no se ve afectada en el caso de necesitar alargar el tratamiento, a diferencia de los anti-TNF(6), si bien su aclaramiento renal también se lleva a cabo rápidamente, lo que supone otra ventaja a la

hora de necesitar una cirugía de urgencia, pues permite disminuir el riesgo de infección o evitar posibles complicaciones postoperatorias(13).

Otras de sus ventajas son su administración por vía oral, su gran biodisponibilidad y la menor inmunogenicidad que genera(7)(12). Por el contrario, un inconveniente podría ser su metabolización, la cual es llevada a cabo por el citocromo CYP3A4, factor que habrá que tener en cuenta a la hora de valorar su uso en pacientes tratados con inductores o inhibidores de este(7), así como el riesgo de otros efectos adversos que se desarrollaran en los próximos apartados.

### 3.4. Eficacia de tofacitinib en colitis ulcerosa

La eficacia del tratamiento con tofacitinib en el brote moderado-grave de CU fue demostrada en los ensayos clínicos OCTAVE, tanto en inducción (a las 8 semanas), como en mantenimiento (a las 52 semanas)(14). En los estudios OCTAVE 1 y 2 de inducción, se aleatorizaron 598 y 541 pacientes, respectivamente, a recibir tofacitinib 10 mg/12 horas o placebo, siendo el porcentaje de pacientes con remisión clínica en semana 8 superior en el grupo de tofacitinib (OCTAVE 1: 18,5% vs 8,2%;  $p=0,007$  y OCTAVE 2: 16,6% vs 3,6%;  $p<0,001$ ). No hubo diferencias en la tasa de remisión entre pacientes con y sin exposición previa a anti-TNF. En semana 52, la tasa de remisión fue de 40,6% para el grupo de 10 mg/12 horas de tofacitinib, 34,3% para el de 5 mg/12 horas y 11,1% para placebo ( $p<0,001$  con respecto a placebo)(14).

La eficacia del tratamiento también ha sido confirmada en estudios en práctica clínica habitual, como el del grupo de *Weisshof R et al*, en el que un 33% de pacientes alcanzaron la remisión clínica en semana 8 (26% remisión libre de esteroides) y a los 12 meses de seguimiento, un 27% se encontraba en remisión libre de esteroides(15). En un meta-análisis sobre su eficacia en práctica clínica habitual, un 37% de pacientes se encontraban en situación de remisión clínica tras la inducción y un 29% mantenían la situación de remisión tras 24 meses de seguimiento(16). Estos datos han sido confirmados por un reciente meta-análisis español, en el que un 34,7% de pacientes alcanzaron la remisión en semana 8 y un 38,3% a los 6 meses(17). Un 31% de pacientes se encontraban en remisión libre de esteroides a los 12 meses de tratamiento. En este estudio también se analizó la curación mucosa, que fue de un 48,3% a las 8 semanas. La tasa de respuesta al tratamiento en semana 8 fue superior en los pacientes naive a tratamiento biológico (1,38; 95% IC 1,03-1,84). En el brote grave de CU también hay series de casos que demuestran su eficacia(18), sin embargo la escasa evidencia no permite hacer una recomendación generalizada(19). Otros estudios similares serán detallados en los apartados siguientes.

### 3.5. Seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa

En cuanto a la seguridad del tratamiento, en los estudios OCTAVE en inducción, la tasa global de infecciones e infecciones graves fue superior en el grupo de tofacitinib que en el de placebo(14). En mantenimiento, no hubo diferencias en el riesgo de infecciones graves, pero la tasa global de infecciones, así como la infección por herpes zoster fue superior en el grupo de tofacitinib. Los factores que parecen asociarse a la infección son, entre otros, una mayor edad, el fracaso previo a anti-TNF, la dosis de 10mg/12h y el uso inicial de corticoides, demostrándose en los dos primeros grupos diferencias significativas con el grupo control. Los dos últimos podrían ser explicados por una disminución de la inmunidad(7). En cuanto al riesgo de herpes zoster asociado al tratamiento con tofacitinib, las actuales guías recomiendan la vacunación en pacientes con edad mayor o igual a 18 años(20), la cual será preferible realizarla 2 semanas antes del inicio

de la terapia, siendo aconsejable que se lleve a cabo hasta 4 semanas antes(12). Por su parte, el riesgo de padecer infecciones distintas a herpes zoster no parece diferir del de otros fármacos biológicos o inmunosupresores(7).

Desde el punto de vista de los efectos adversos, *Sand B et al*, evidenciaron una asociación entre tofacitinib y la elevación del colesterol total, HDL y LDL tras 8 semanas de tratamiento(21). Esta alteración parece ser dosis-dependiente y suele normalizarse tras la suspensión del tratamiento. A pesar de incrementar los niveles de colesterol, en este estudio el tratamiento con tofacitinib no se asoció con un incremento del riesgo cardiovascular(21).

El riesgo de efectos adversos también ha sido analizado en estudios en práctica clínica habitual. *Deepak P et al*, analizaron la incidencia de efectos adversos en una cohorte de 260 pacientes con CU tratados con tofacitinib(22). Un 15,7% presentaron algún evento adverso, siendo el más frecuente el desarrollo de infecciones. Un 36,6% (15/41) de estos eventos se clasificaron como graves. La mayoría de pacientes que presentaron un efecto adverso grave (13/15) recibían tratamiento con 10 mg/12 horas. El evento adverso grave más común fue la aparición de herpes zoster (26,7% de los eventos adversos graves), bien adquirida de novo durante el tratamiento o bien como una reactivación de una infección pasada. Dos pacientes presentaron un episodio de trombosis venosa profunda, ambos en tratamiento con dosis de 10 mg/12 horas. Los autores concluyen que el riesgo de efectos adversos graves se incrementa con la dosis, sugiriendo desescalar a 5 mg/12 horas siempre que sea posible una vez conseguida la inducción(22). Otro estudio mostró resultados similares, llegando un 25% de los pacientes a necesitar una disminución en la dosis o una retirada temporal o definitiva del fármaco a raíz de las infecciones (2/9 por Herpes Zóster)(23).

En la actualidad también existe preocupación sobre el riesgo de eventos tromboembólicos, eventos cardiovasculares mayores (MACE) y neoplasias asociado al tratamiento con tofacitinib, en base a los resultados de un estudio realizado en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, la evidencia en CU sugiere que no hay un incremento significativo de estos eventos asociado al tratamiento y que, en caso de aparecer, ocurren en pacientes en tratamiento con altas dosis (10 mg/12 horas) y otros factores de riesgo(13)(24)(25). Entre los factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas se encuentran el antecedente de un evento tromboembólico, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, infarto de miocardio en los 3 meses previos, anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva, alteración en la coagulación, neoplasia y otros factores como edad avanzada, índice de masa corporal igual o superior a 30, diabetes, hipertensión o tabaquismo(26). En concreto, la edad superior a 65 años se ha asociado con un incremento del riesgo en el ORAL Surveillance Study(27).

A pesar del incremento del riesgo de MACE en pacientes con riesgo cardiovascular alto incluidos en estudios reumatológicos, no hay suficiente evidencia que sugiera que estos resultados pueden extrapolarse a la población con EII(13)(28)(29). En un meta-análisis en pacientes con enfermedades inflamatorias, tofacitinib se asoció con un incremento del riesgo de herpes zoster, pero no de neoplasias, eventos cardiovasculares o mortalidad(30). Un documento reciente de consenso en la prevención de eventos trombóticos en la EII, recomienda utilizar 5 mg de tofacitinib como dosis de mantenimiento y, en caso de recaída, sugiere incrementar dosis a 10 mg en pacientes sin factores de riesgo trombótico y sin otras opciones de tratamiento(28).

Otra variable a tener en cuenta será la posibilidad de su uso durante el embarazo: así, no se demostraron peores resultados ni a lo largo de él ni tampoco en el parto en comparación con el resto de la población. Sin embargo, no se descarta su secreción por la leche o la posibilidad de que atraviese la placenta y genere teratogenicidad, por lo que las recomendaciones generalizadas se centran, de momento, en evitar el embarazo en el transcurso del tratamiento(7)(31).

### 3.6. Utilización de tofacitinib en práctica clínica habitual

A pesar de que la eficacia y seguridad de tofacitinib ha sido demostrada en ensayos clínicos, la evidencia en práctica clínica habitual es limitada. GETECCU publicó en 2021 un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se evaluaba la eficacia y perfil de seguridad a corto plazo (16 semanas) de tofacitinib en 113 pacientes con alto nivel de refractariedad a fármacos biológicos(32). El porcentaje de respuesta en semana 4 fue del 40% y el de respuesta y remisión del 60% y 31% en semana 8, respectivamente, lo que parece constatar el rápido efecto del tofacitinib observado en los ensayos clínicos aleatorizados. El 65% de los pacientes que alcanzaron la remisión presentaron una recaída en el seguimiento, mientras que un 27% de los que no la habían alcanzado en semana 4 llegaron a completarla en semana 16. Hasta un 40% de pacientes suspendieron el tratamiento en el seguimiento, siendo una mayor puntuación en el índice de Mayo parcial basal el único factor que se asoció con discontinuación (HR 1,5; 95% IC 1,3-1,6). Un 15% de pacientes presentaron efectos adversos durante el tratamiento, siendo la dislipemia el más frecuente. No hubo ningún evento tromboembólico y el perfil de seguridad no mostró diferencias con lo previamente observado(32).

En otro estudio multicéntrico del Reino Unido se volvió a demostrar la efectividad de tofacitinib en CU moderada a grave y la buena tolerancia del fármaco en una cohorte de pacientes refractarios a uno o más fármacos biológicos. En semana 8, la tasa de respuesta fue del 74% y la remisión sin esteroides del 44%. El 23% de los pacientes que no respondieron a semana 8 consiguieron una remisión sin esteroides en semana 26. Sin embargo, sí que fue necesario un aumento en la dosis para conservar la respuesta o conseguir la remisión en la mitad de los pacientes. La dislipemia también fue el efecto adverso más observado, sin llegar a presentarse eventos tromboembólicos. La reacción pareció ser dosis-dependiente y no hizo necesario el uso de fármacos hipolipemiantes. Aquellos eventos adversos que requirieron una suspensión del tratamiento apenas aparecieron (1,5%)(33).

*Lucaciu LA et al*, llevaron a cabo un total de 9 estudios en los que se trabajó con 830 pacientes. En ellos se objetivó una respuesta y remisión en el grupo de inducción (8 semanas) del 51% y del 37%, respectivamente. En el grupo de mantenimiento (24 semanas), la respuesta fue del 40%, mientras que la remisión del 29%. La remisión endoscópica, por su parte, se alcanzó en un 34% de los pacientes(16). De la misma manera, los valores obtenidos en dos estudios posteriores en referencia a la efectividad del tofacitinib en el seguimiento a medio y largo plazo han advertido resultados similares y concordantes. Así, la remisión clínica y endoscópica de la enfermedad sin corticoides fue de un 39% al año de tratamiento(23), obteniendo estos pacientes una mayor tasa de remisión que a las 16 semanas(34) en sendas investigaciones.

Otras variables que también se han evaluado son la disminución de la necesidad de colectomía en el largo plazo o mejores resultados quirúrgicos en caso de ser necesaria una cirugía urgente(13)(35), a pesar de que la evidencia no es del todo concluyente(19). En una cohorte

francesa, incluso, se llegó a observar cómo el 70% de los participantes evitó la colectomía durante el primer año(36).

### 3.6.1. Posibles asociaciones prácticas y marcadores de respuesta y tolerancia

La remisión en semana 8 del tratamiento se ha visto asociada con una menor proporción de actividad endoscópica severa (OR 0,2; IC95%: 0,1-0,5) y unos valores más bajos de calprotectina ( $p < 0,02$ )(32). Se ha probado también una mejor tasa de continuación con tofacitinib en aquellos pacientes con UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) menor o igual de 4 que con UCEIS mayor de 5, lo que puede hacer prever su uso como predictor de continuación del tratamiento ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,02$ ; respectivamente)(37).

La administración previa de fármacos biológicos, por su parte, parece no influir en la respuesta posterior(33), aunque en aquellos pacientes naive sí que se ha podido observar una mejor tasa de respuesta clínica y endoscópica a la semana 8 (OR 4,50; IC95%: 1,64-12,37)(16). Contrariamente, esta exposición sí que podría producir una mayor tolerancia a tofacitinib (HR 0,20; IC95%: 0,06-0,65)(23). Por otro lado, la falta de respuesta estaría relacionada con una edad más joven (28,0 vs 40,7;  $p = 0,007$ ) y con un valor mayor de proteína C reactiva (PCR) basal ( $p = 0,012$ )(33).

Finalmente, la principal causa de abandono del tratamiento es la falta de respuesta, seguida de los efectos adversos(16)(32). Así, en la investigación conducida por *Straatmijer T et al*, el abandono se produjo en un 38,9% de los pacientes (14/36), con una duración media del tratamiento antes de abandonarlo de 9 semanas(23).

### 3.7. Importancia de la perspectiva del paciente en la enfermedad inflamatoria intestinal

La mayoría de estudios se centran en evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento en base a parámetros objetivos analíticos, endoscópicos y clínicos. Sin embargo, la percepción del paciente sobre su enfermedad, así como la afectación de su calidad de vida (relaciones personales, actividad cotidiana, trabajo, viajes, ansiedad, etc.) resultan fundamentales para valorar la eficacia de los tratamientos(38). En este sentido, cada vez es más frecuente la utilización de los "Patient-reported outcomes (PRO)" en las enfermedades crónicas, que se basan en la valoración del paciente sobre su enfermedad y/o tratamiento(39). En la EII se han utilizado múltiples PRO para valorar las áreas más afectadas por la enfermedad, como la calidad de vida (IBDQ-32, Short IBDQ...), la productividad laboral (WPAI), la discapacidad (IBD disability index), la fatiga (FACIT) o la ansiedad y la depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale). Uno de los PROs más utilizados en la EII es el cuestionario de calidad de vida IBDQ-9(40).

En relación con la afectación de la capacidad laboral de los pacientes, también se han desarrollado dos cuestionarios españoles para la enfermedad de Crohn (sCD-WDQ) y la colitis ulcerosa (UC-WDQ) (**Anexo 1**)(41)(42). Otro cuestionario de especial utilidad es el Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact (IBD PRTI), en el que se evalúa la satisfacción del paciente con el tratamiento (**Anexo 2**). Este cuestionario ya fue utilizado por el grupo de *Panés J et al*, para valorar la percepción del paciente sobre el tratamiento con tofacitinib(43). En él, en semana 8 del tratamiento con 10 mg/12h se consiguió demostrar una mejoría dosis-dependiente de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), donde la

mayoría de los pacientes se mostraron satisfechos o extremadamente satisfechos con el fármaco y dispuestos a usarlo nuevamente en un futuro (43).

En un ensayo clínico fase 2 posterior conducido por el mismo equipo se objetivó cómo un 84% de la satisfacción de los pacientes guardaba relación con mejores valores en la puntuación de la Escala de Mayo, mientras que el 59,5% podría estar asociada con resultados positivos para el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)(44). Esta diferencia parece indicar que, aun siendo factible un vínculo entre la actividad endoscópica de la enfermedad, la efectividad del tratamiento y la calidad de vida percibida por el paciente, todavía quedan por esclarecer nuevos parámetros que influyan sobre la satisfacción de los usuarios y que, hasta el momento, no se hayan tenido en cuenta en este y otros cuestionarios(44)(45)(46).

No obstante, una parte no desdeñable de aquellos pacientes que alcanzan la remisión no refieren una mejora en la calidad de vida en el cuestionario IBDQ, lo que indica que algunos de los criterios valorados en él podrían incluso ser independientes del curso de la enfermedad(47). Por ello, será importante entender en detalle la manera en que estos parámetros psicosociales condicionan la percepción de la propia enfermedad por los pacientes, además de conocer sus causas y los factores que influyen sobre los mismos, con el fin último de poder ofrecerles las mejores posibilidades terapéuticas, así como un cuidado global(45)(47).

Por otra parte, el Ulcerative Colitis Work Disability Questionnaire (UC-WDQ) se considera una herramienta útil a la hora de valorar la discapacidad laboral y la perspectiva del paciente con respecto a la misma. También parece mostrar una buena correlación con la actividad endoscópica e histológica de la CU, lo que podría convertir al cuestionario en una manera sencilla de monitorizar la enfermedad o de valorar la posibilidad de continuar el tratamiento. No obstante, se observó igualmente que esta discapacidad se encontraba más asociada con la calidad de vida que con la propia actividad, lo que igualmente podría confirmar lo ya valorado por IBDQ. Es posible, por tanto, que la clínica extradigestiva de la enfermedad, tal como la anemia o la fatiga, puedan contribuir más a la minusvalía o a la pérdida de calidad de vida que los síntomas digestivos, lo que podría plantear, de nuevo, un cambio de paradigma en la forma de valoración de la patología(42).

Finalmente, en un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos y Europa, se observó cómo los pacientes diagnosticados de CU con enfermedad activa también presentaban menores puntuaciones en otros cuestionarios centrados en la calidad de vida, como European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), que aquellos en remisión, siendo significativas estas diferencias ( $p < 0,05$ ). Estos resultados fueron similares a los del cuestionario Short IBDQ (SIBDQ)(48).

### 3.8. Justificación del estudio

Debido a la incorporación reciente de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la escasa evidencia sobre su eficacia y seguridad fuera de los ensayos clínicos, parece pertinente la realización de un estudio en nuestro medio que valore ambos aspectos, así como la perspectiva del paciente en relación al tratamiento, en práctica clínica habitual.

## **4. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

El tratamiento con tofacitinib es eficaz y seguro en pacientes con brote moderado de colitis ulcerosa refractaria a tratamiento esteroideo y/o biológico.

La perspectiva de los pacientes con respecto a la calidad de vida durante el tratamiento y sus posibles efectos adversos es positiva.

## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Objetivo principal**

- Evaluar la eficacia de tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa mediante parámetros clínicos, analíticos y endoscópicos (en caso de disponer de ellos) tras el periodo de inducción.

### **Objetivo secundario**

- Valorar la perspectiva del paciente sobre seguridad y eficacia del tratamiento con tofacitinib, así como calidad de vida y repercusión laboral.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio clínico unicéntrico, observacional, analítico, de cohortes retrospectivo, llevado a cabo en el sector III de Zaragoza, en el que se han revisado datos de la base ENEIDA. Además, cuenta con una parte transversal y descriptiva a través de una serie de cuestionarios realizados a los pacientes.

### 6.2. Selección de pacientes

Se dispone de una base de datos nacional (ENEIDA) del Grupo Español de Trabajo para la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (GETECCU), donde, previo consentimiento informado, se recopilan datos de los pacientes con EII, de tipo demográfico y clínico. A través de la información contenida en dicha base de datos, se llevará a cabo la selección de los pacientes siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico, endoscópico/imagen e histológico de colitis ulcerosa de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”.
- Tratamiento actual o pasado con tofacitinib.
- Duración mínima del tratamiento de 8 semanas.

#### Criterios de exclusión:

- Duración del tratamiento inferior a 8 semanas.
- Ausencia de datos clínicos para el seguimiento.

### 6.3. Metodología

De los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, en la primera parte del estudio, se recogieron de la base de datos ENEIDA variables de tipo demográfico y clínico, relacionadas tanto con otros antecedentes médicos, como con la EII y su respuesta al tratamiento con tofacitinib, así como los efectos adversos (detalle de todas las variables recogidas disponible en **Anexo 3**). La respuesta al tratamiento se evaluó en semana 8 y 16 mediante índices clínicos (Índice de Mayo parcial), parámetros analíticos (calprotectina fecal y PCR) y, en algunos casos, actividad endoscópica. Para caracterizar la gravedad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos se utilizaron las siguientes definiciones:

- Gravedad de la CU: valorada mediante el Índice de Mayo parcial (**Anexo 4**), que incluye número de deposiciones, presencia de rectorragia y valoración global del médico y clasifica la enfermedad en: remisión (< 2 puntos), leve (2-4), moderada (5-7) y grave (> 7).
- Remisión clínica: puntuación en el Índice de Mayo parcial < 2 puntos(32).

- Respuesta clínica: en base a estudios previos, se define con disminución de la puntuación en el Índice de Mayo parcial  $\geq 3$  puntos y, al menos, 30% del valor basal(32).
- Recaída: deterioro clínico asociado a datos objetivos de actividad de la enfermedad (elevación de calprotectina o actividad demostrada por endoscopia)(32).
- Efecto adverso (sospecha): cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos(49).
- Efecto adverso (confirmado): respuesta a un medicamento la cual es nociva, no intencionada y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función biológica(49).
- Efecto adverso grave: cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ponga en peligro la vida o causa la muerte del paciente, haga necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria o sea causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa(49).

En la segunda parte del estudio, se contactó telefónicamente con los pacientes para la realización de un cuestionario sobre la afectación de la capacidad laboral del paciente (UC-WDQ) (**Anexo 1**) y otro sobre la satisfacción con el tratamiento (IBD PRTI) (**Anexo 2**), previa explicación del estudio y firma del consentimiento informado en consultas anteriores.

#### 6.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los resultados se efectuó mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 (SPSS Ibérica, Madrid, Spain). En el análisis descriptivo inicial se calcularon las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas y la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas según su distribución. En el caso de las variables cuantitativas se evaluó la normalidad de su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis univariante se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher para estudiar la relación entre variables cualitativas. Los test T de Student o U de Mann-Whitney se utilizaron para la comparación de medias entre dos grupos independientes, eligiendo uno u otro según su distribución. Se consideró la significación estadística en caso de valor de  $p < 0,05$ .

#### 6.5. Aspectos éticos

La dirección del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” autorizó la realización del proyecto el día 20 de febrero de 2022 (**Anexo 5**). Una vez elaborado el protocolo del estudio, este fue remitido al Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para su evaluación, obteniendo resolución favorable por parte del mismo (**Anexo 6**).

La obtención de los datos personales de ENEIDA no ha requerido de documentación adicional al haber sido solicitado el Consentimiento Informado por GETECCU a la hora de recopilar estos datos. El acceso a los mismos se ha restringido a los componentes del equipo de investigación, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre su identidad, quedando almacenados previa anonimización en un soporte informático con clave de acceso al mismo. En el proceso de análisis no ha sido posible la identificación de los pacientes.

A cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se le proporcionó información específica sobre el mismo tanto de forma verbal, hablando con los miembros del equipo investigador, como a través de un Documento de información diseñado a tal efecto (**Anexo 7**). Asimismo, el personal investigador del Servicio se ha encontrado disponible para ampliar la información complementaria que desease el paciente en cualquier momento del estudio.

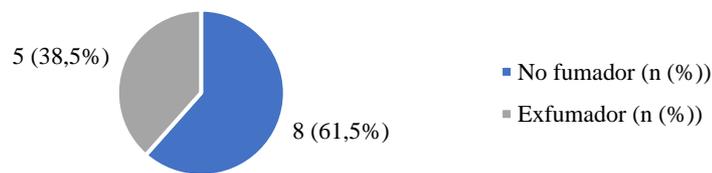
Tras haber obtenido la información adecuada, todos los pacientes otorgaron su autorización de forma voluntaria y siendo plenamente capaces para gestionar la información proporcionada a través de la firma del Consentimiento Informado (**Anexo 7**). No se han incluido pacientes en el estudio sin antes haber obtenido su consentimiento informado firmado por escrito. Dado el diseño retrospectivo del estudio, los riesgos a los que se someten los participantes al llevarlo a cabo han sido inexistentes. Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Características demográficas

La cohorte contó con 13 participantes, de los cuales 8 (61,5%) fueron varones y 5 (38,5%) fueron mujeres. La edad media fue de  $37,46 \pm 15,5$  años. Solo 2 sujetos (15,4%) no completaron el estudio por no haber podido ser valorados ciertos parámetros durante el seguimiento y por haber abandonado el tratamiento antes de la semana 16. Las características basales de los pacientes incluidos en cuanto a antecedentes de tabaquismo y comorbilidades se incluyen en el gráfico 1 y tabla 1, respectivamente.

**Gráfico 1. Antecedentes de tabaquismo**



Ninguno de los participantes era fumador activo en el momento del estudio.

**Tabla 1. Comorbilidades**

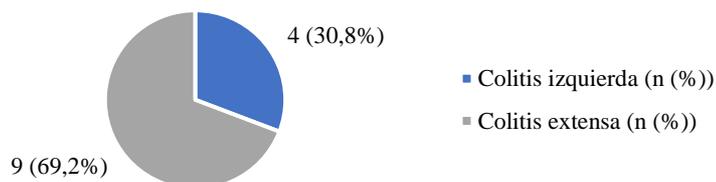
Comorbilidad	Sí (n (%))	No (n (%))
Hipertensión arterial	2 (15,4%)	11 (84,6%)
Diabetes Mellitus	2 (15,4%)	11 (84,6%)
Dislipemia	2 (15,4%)	11 (84,6%)

El resto de comorbilidades estudiadas fueron: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, antecedentes tromboembólicos, antecedentes neoplásicos y vacunación contra Herpes Zóster. Ninguno de los pacientes presentó estos antecedentes o comorbilidades.

### 7.2. Características de la enfermedad inflamatoria intestinal – colitis ulcerosa

El tiempo medio de evolución de la enfermedad en la cohorte fue de  $6,77 \pm 5,95$  años. El conjunto de datos se ajusta a una distribución normal. Ninguno de los pacientes presentaba algún antecedente quirúrgico en relación a la CU. Los datos acerca de la extensión de la enfermedad se muestran en el gráfico 2.

**Gráfico 2. Extensión de la colitis ulcerosa (Clasificación de Montreal)**



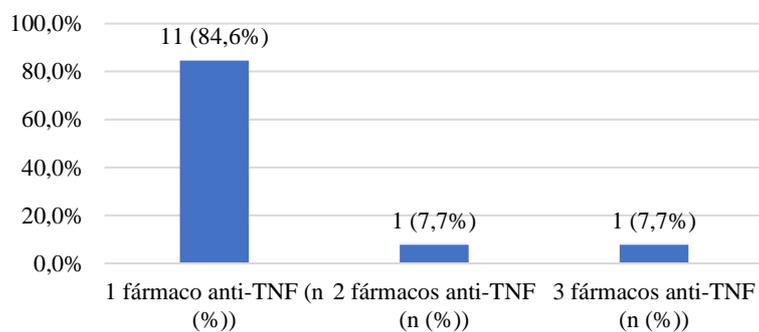
Se entiende por colitis izquierda a la afectación distal al ángulo esplénico, mientras que por extensa a aquella que se extiende más allá del ángulo esplénico(50).

Entre los seleccionados, ningún paciente padecía proctitis ulcerosa (afectación limitada al recto).

### 7.3. Tratamientos previos

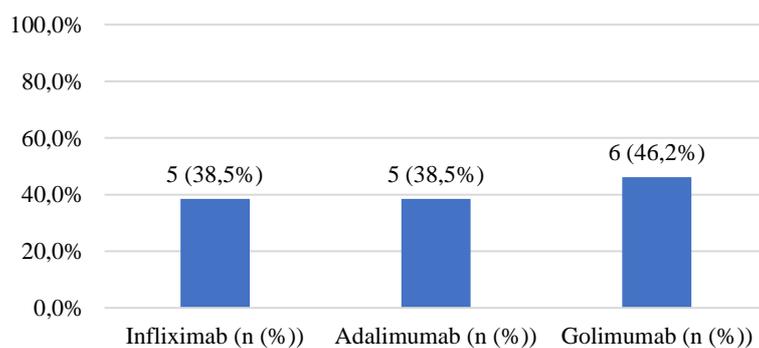
El 100% de los participantes habían recibido algún fármaco anti-TNF previamente al tratamiento con tofacitinib. La distribución de los sujetos según el número de anti-TNF utilizados se muestra en el gráfico 3.

**Gráfico 3. Número de fármacos anti-TNF recibidos**



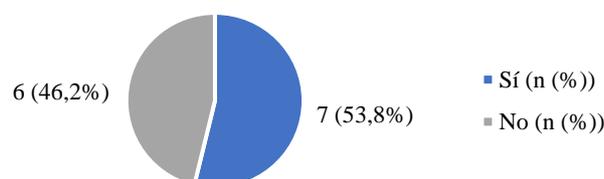
El número y porcentaje de pacientes que había usado cada tipo de anti-TNF (infliximab, adalimumab y golimumab) se expone en el gráfico 4.

**Gráfico 4. Tipo de fármaco anti-TNF recibido**

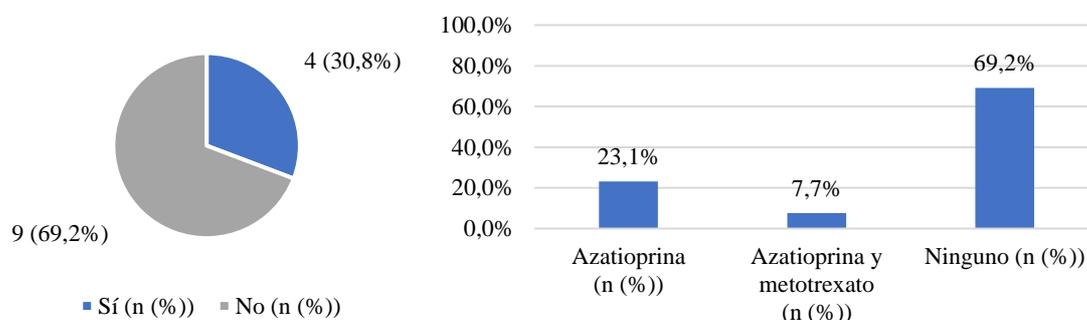


Respecto a otros tratamientos empleados previamente al uso de tofacitinib, ninguno había recibido ustekinumab. Un 53,8% de los pacientes había recibido tratamiento previo con vedolizumab (gráfico 5) y un 30,8% tenía antecedente de tratamiento inmunomodulador. El tipo de inmunomodulador utilizado se muestra en el gráfico 6.

**Gráfico 5. Tratamiento previo con Vedolizumab**



**Gráfico 6. Tratamiento previo con fármacos inmunomoduladores y tipo de inmunomodulador recibido**

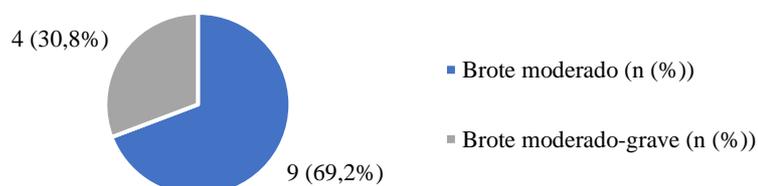


Ninguno de los participantes había empleado anteriormente metotrexato en monoterapia.

#### 7.4. Tratamiento con tofacitinib: seguimiento, respuesta y asociaciones

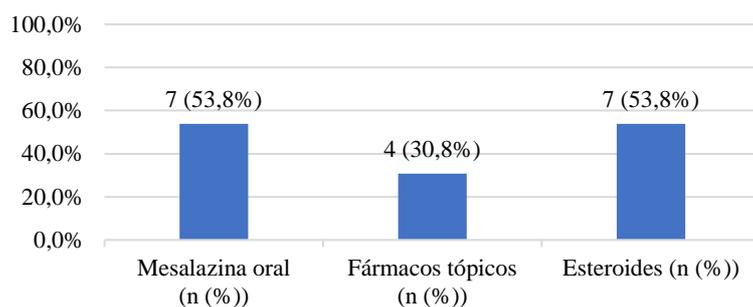
La dosis inicial de tofacitinib con la que comenzaron todos los pacientes fue de 10 mg/12h. La indicación del tratamiento se detalla en el gráfico 7.

**Gráfico 7. Indicación de tratamiento con tofacitinib**



Un 53,8% de los pacientes recibió tratamiento concomitante con esteroides y un 55,8% con mesalazina, como se muestra en el gráfico 8.

### Gráfico 8. Tratamiento concomitante al inicio de Tofacitinib



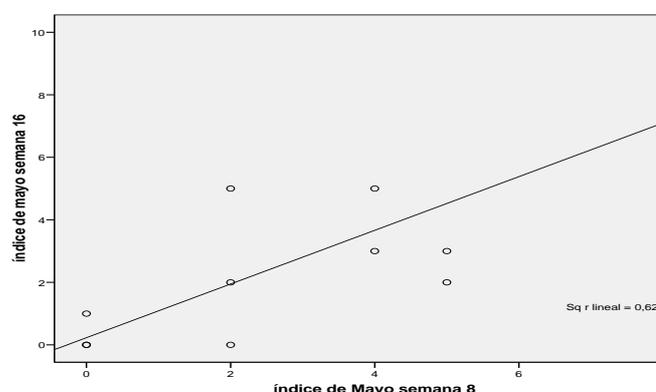
Con respecto al valor basal, tras 16 semanas de tratamiento, hubo un descenso estadísticamente significativo en la puntuación del Índice de Mayo parcial ( $p=0,002$ ), sin objetivar diferencias en los valores de PCR ( $p=0,449$ ) ni calprotectina fecal ( $p=0,895$ ). La evolución de los parámetros de actividad a lo largo del tratamiento con tofacitinib, así como la significación estadística de cada uno se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Evolución de los parámetros de actividad de la enfermedad**

Parámetro	Basal	Semana 8	Semana 16	p – valor
<b>Índice de Mayo parcial</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	6,27 $\pm$ 2,05	2,91 $\pm$ 2,55	2,73 $\pm$ 2,76	0,002
<b>PCR (mg/dl)</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	2,746 $\pm$ 2,919	1,15 $\pm$ 1,071	2,131 $\pm$ 2,316	0,449
<b>Calprotectina (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	2280 $\pm$ 1711	2318 $\pm$ 2193	2445 $\pm$ 2314	0,895

A su vez, el grado de correlación existente en los valores del Índice de Mayo parcial entre las semanas 8 y 16 es de 0,792 ( $p=0,004$ ), como se expone en el gráfico 9.

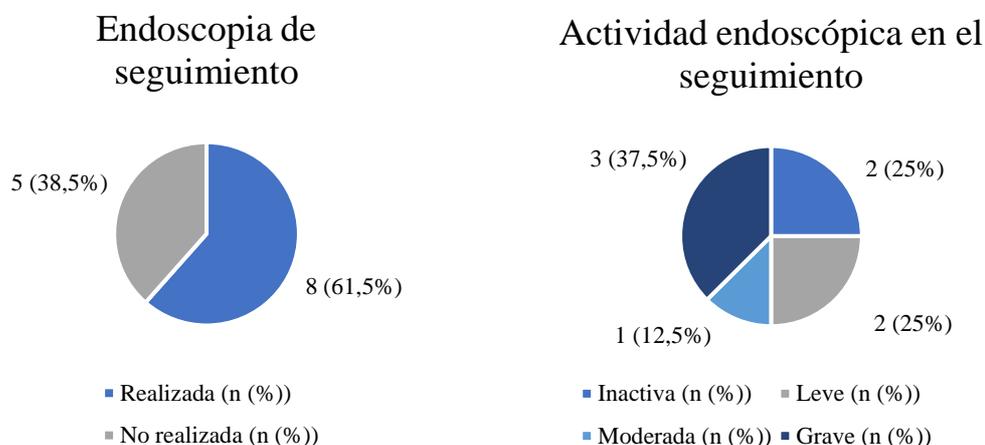
**Gráfico 9. Grado de correlación entre los valores del Índice de Mayo parcial en semana 8 y semana 16 del tratamiento**



Desde el punto de vista endoscópico, un 38,5% de los pacientes (5/13) disponían de una valoración basal, siendo en todos los casos la actividad endoscópica grave. Durante el

seguimiento, se realizó una valoración endoscópica en un 61,5% de los pacientes (8/13), persistiendo actividad moderada-grave en un 50% de los casos (gráfico 10).

**Gráfico 10. Evolución de la actividad endoscópica: endoscopia basal y endoscopia de seguimiento**



En cuanto a los porcentajes de respuesta y remisión, un 30,8% de los pacientes no obtuvo respuesta tras 16 semanas de tratamiento, mientras que un 30,8% y 38,5% alcanzó una remisión libre de esteroides en semanas 8 y 16, respectivamente. Los porcentajes de respuesta y remisión tanto en semana 8 como 16 del tratamiento aparecen mostrados en la tabla 3.

**Tabla 3. Respuesta y remisión: semana 8 y semana 16 del tratamiento**

Tipo de respuesta	Semana 8	Semana 16
<b>No respuesta (n (%))</b>	5 (38,5%)	4 (30,8%)
<b>Respuesta (n (%))</b>	1 (7,7%)	1 (7,7%)
<b>Remisión con esteroides (n (%))</b>	2 (15,4%)	1 (7,7%)
<b>Remisión sin esteroides (n (%))</b>	4 (30,8%)	5 (38,5%)
<b>No valorados (n (%))</b>	1 (7,7%)	2 (15,4%)

No se encontró asociación entre los valores de calprotectina fecal e índice de Mayo parcial basales y la probabilidad de respuesta en semanas 8 y 16 de tratamiento, si bien hay una tendencia a un menor valor de calprotectina fecal basal en aquellos con respuesta en semana 8 ( $786 \pm 448$  vs  $2830 \pm 1718$ ;  $p=0,056$ )

La posible asociación estadística entre algunos de los parámetros de actividad en situación basal y la respuesta a tofacitinib en semanas 8 y 16 se muestran en las tablas 4 y 5.

**Tabla 4. Parámetros de actividad asociados con respuesta en la semana 8**

Parámetro de actividad	Pacientes con respuesta (semana 8)	Pacientes sin respuesta (semana 8)	p - valor
<b>Calprotectina basal (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	786 $\pm$ 448	2830 $\pm$ 1718	0,056
<b>Índice de Mayo parcial basal</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	6,14 $\pm$ 2,19	6,2 $\pm$ 1,92	0,507

**Tabla 5. Parámetros de actividad asociados con respuesta en la semana 16**

Parámetro de actividad	Pacientes con respuesta (semana 16)	Pacientes sin respuesta (semana 16)	p - valor
<b>Calprotectina basal (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	2332 $\pm$ 2330	1770 $\pm$ 1091	0,678
<b>Índice de Mayo parcial basal</b> (Media $\pm$ Desviación típica)	6,57 $\pm$ 1,72	5,75 $\pm$ 2,75	0,964

En las tablas 4 y 5, el término respuesta acoge los resultados tanto de respuesta, como de remisión con y sin esteroides. Lo mismo ocurre con las tablas 6 y 7.

Además de las de los parámetros de actividad, también hemos estudiado otras posibles variables asociadas con respuesta tanto en semana 8 como en semana 16. Únicamente aquellas que demostraron algún tipo de significación estadística se encuentran detalladas en las tablas 6 y 7.

**Tabla 6. Otras variables asociadas con respuesta a la semana 8: tratamiento previo con golimumab**

Tratamiento previo con golimumab	Pacientes con respuesta (semana 8)	Pacientes sin respuesta (semana 8)	p - valor
<b>Sí (n)</b>	1	4	0,027
<b>No (n)</b>	6	1	

**Tabla 7. Otras variables asociadas con respuesta a la semana 16: extensión de la colitis ulcerosa según la Clasificación de Montreal**

Extensión de la colitis ulcerosa	Pacientes con respuesta (semana 16)	Pacientes sin respuesta (semana 16)	p - valor
<b>Colitis Izquierda (n)</b>	0	2	0,005
<b>Colitis Extensa (n)</b>	7	2	

Los 2 pacientes que no continuaban con el tratamiento en semana 16 presentaban Colitis Izquierda.

Con respecto a los demás factores, ningún otro mostró asociaciones estadísticas significativas. Estos fueron: uso previo de infliximab, uso previo de adalimumab, uso previo de vedolizumab, uso previo de inmunomoduladores, tratamiento concomitante tópico, tratamiento concomitante esteroideo, tratamiento concomitante con mesalazina oral, y dosis de mantenimiento de tofacitinib tras 8 semanas de tratamiento.

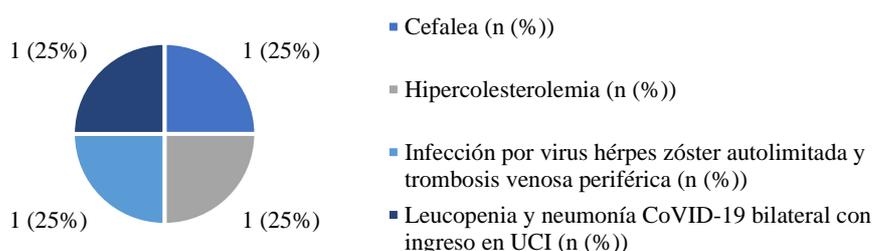
### 7.5. Dosis de tofacitinib tras 8 semanas de tratamiento

En la cohorte, 4 pacientes (33,33%) disminuyeron la dosis de tofacitinib a 5 mg/12h una vez pasadas las 8 semanas de tratamiento de inducción, mientras que la mayoría (66,67%), mantuvo la dosis inicial de 10 mg/12h.

### 7.6. Eventos adversos

Un 30,8% de los pacientes (4/13) presentó algún efecto adverso relacionado con el tratamiento a lo largo del seguimiento. Solo un paciente presentó un efecto adverso caracterizado como grave (7,7%; 1/13). Se trató de una neumonía COVID-19 bilateral asociada a leucopenia y precisó ingreso en UCI. El tipo de reacciones adversas se exponen en el gráfico 11.

**Gráfico 11. Tipo de efectos adversos**



Del total de pacientes incluidos, un 15,4% (2/13) necesitaron una modificación en el tratamiento como consecuencia de un efecto adverso: uno de ellos, una reducción de dosis a 5 mg/12h y el segundo, una suspensión temporal durante 11 días, con continuación posterior a 5 mg/12h. La suspensión definitiva no fue precisa en ninguno de los participantes. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y el riesgo de efectos adversos (tabla 8). Tampoco se encontraron otras asociaciones entre la presencia de eventos adversos y otros parámetros demográficos o de actividad.

**Tabla 8. Asociación entre edad y eventos adversos**

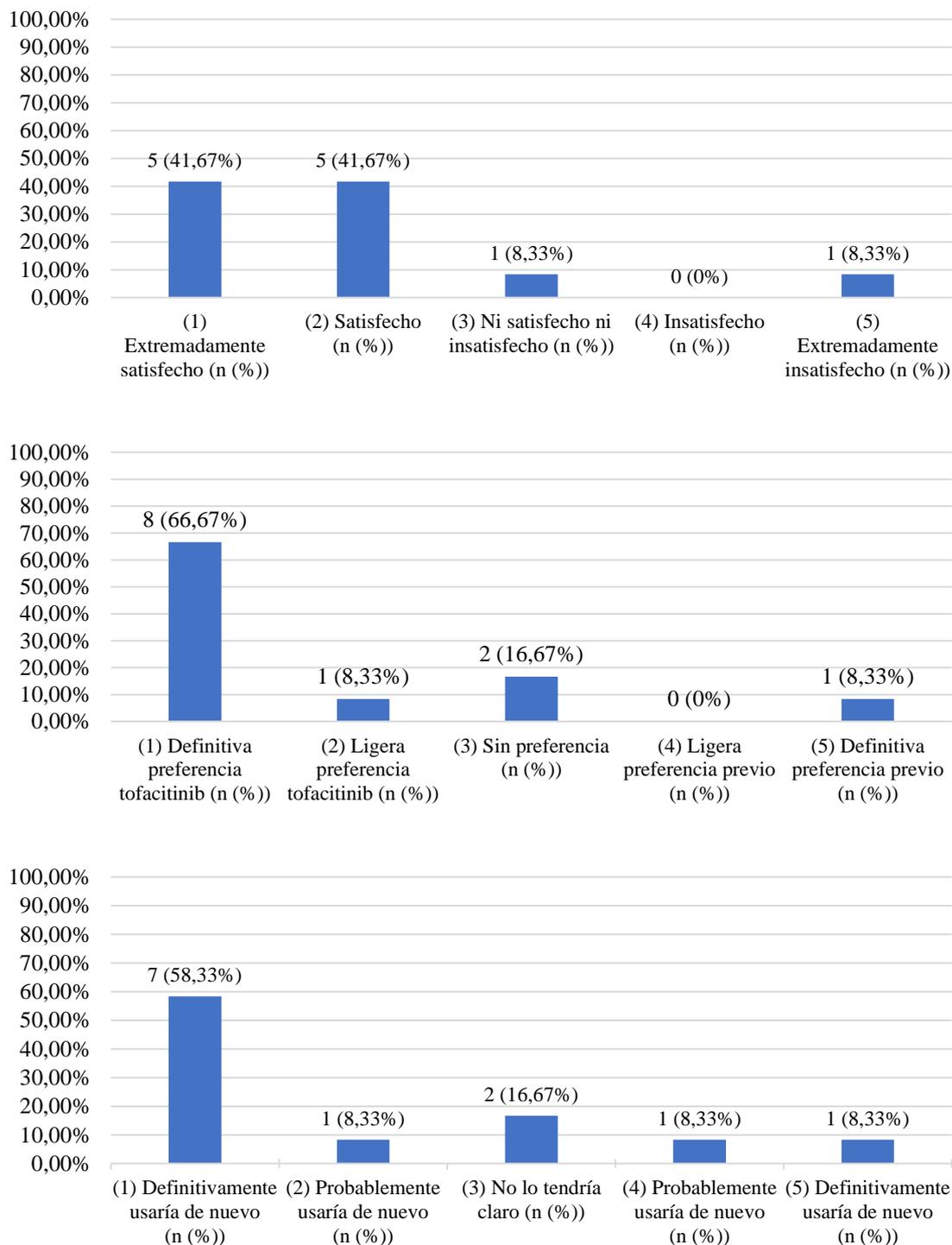
Parámetro	Pacientes que sufrieron eventos adversos	Pacientes que no sufrieron eventos adversos	p - valor
<b>Edad de tratamiento (años)</b> (Media ± Desviación Típica)	38,5 ± 22,49	37 ± 13,04	0,88

### 7.7. Perspectiva del paciente

Desde el punto de vista de la satisfacción del paciente con el tratamiento, la mayoría de los pacientes encuestados (83,33%; 10/12) se encontraban satisfechos o extremadamente

satisfechos (gráfico 12). Del mismo modo, un 66,67% de los pacientes manifestó su preferencia por el tratamiento con tofacitinib como "definitiva" (gráfico 12) y un 58,33% aseguró intención de utilizar de nuevo el tratamiento si fuera necesario (gráfico 12).

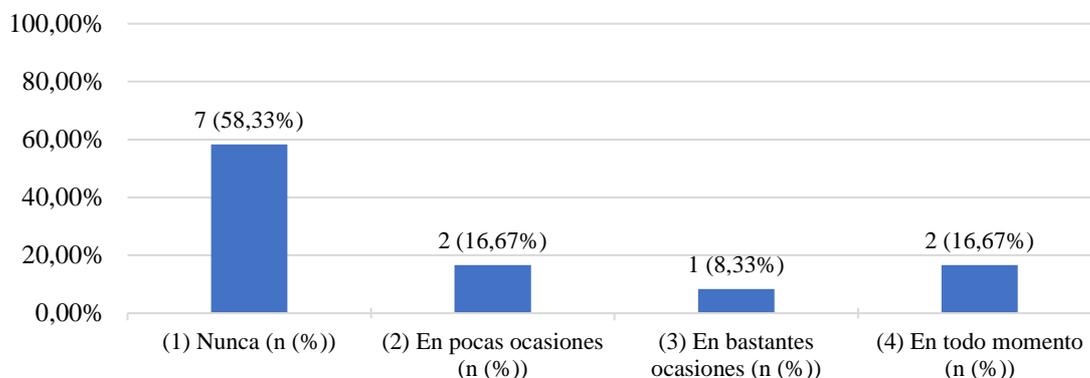
**Gráfico 12. Cuestionario de Satisfacción FCO – IBD PRTI**



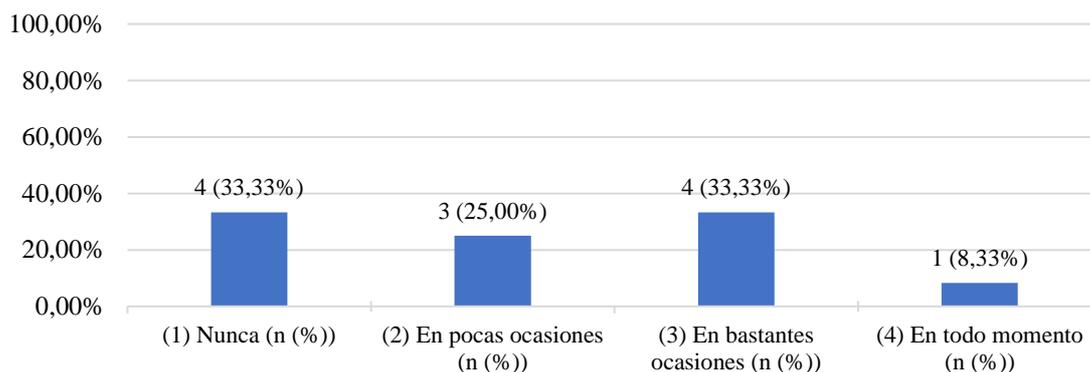
En cuanto a la incapacidad laboral, las preguntas más relevantes acerca del Cuestionario UC-WDQ se muestran en el gráfico 13.

### Gráfico 13. Cuestionario sobre Incapacidad Laboral – UC-WDQ

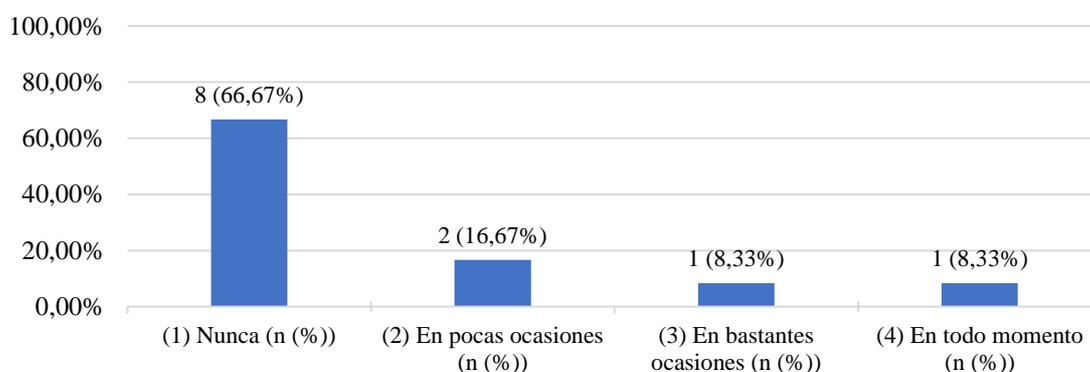
*Pregunta número 2: En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la colitis ulcerosa?*



*Pregunta número 3: En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por el hecho de no tener facilidades para acceder a un baño o por no tener un baño a mano?*



*Pregunta número 6: En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por sentirse más deprimido, ansioso o irritable como consecuencia de la colitis ulcerosa?*



De los 13 participantes del estudio, solo 1 (7,7%) no respondió a los cuestionarios refiriendo que no recordaba haber usado tofacitinib.

## 8. DISCUSIÓN

La reciente aprobación de tofacitinib para el tratamiento de pacientes con CU de gravedad moderada o severa y refractaria a tratamiento convencional ha propiciado el desarrollo de diversos estudios cuyo fin es poder confirmar la efectividad y seguridad del fármaco en condiciones de práctica clínica habitual. Sin embargo, el número de estos no es especialmente elevado, y muchos de ellos no terminan de valorar la perspectiva personal del paciente en relación a su enfermedad.

La principal limitación de nuestro estudio ha consistido en el menor tamaño muestral que en estudios previamente publicados. En consecuencia, las pérdidas en el seguimiento y la falta de algunos datos evolutivos han podido influir de forma más evidente. Nuestra serie, sin embargo, ha podido documentar adecuadamente las características basales y previas al tratamiento. Con ello, el total de pacientes seleccionados dista mucho del de los datos actuales, en los que la media de pacientes ronda la centena(15)(16)(22)(32)(33). Así, las investigaciones con una muestra más similar a la nuestra son las conducidas por *Straatmijer T et al*, y *Lair-Mehiri L et al*, con 36 y 38 sujetos respectivamente(23)(36). De la misma manera, la tasa de abandono también fue menor en nuestra cohorte(15)(32)(23).

A pesar de las diferencias evidentes, la mayoría de las características basales sí se encuentran dentro de los rangos esperables. Son ejemplos de ello la edad media, de aproximadamente 40 años en cada uno de los estudios o, incluso, el porcentaje de varones, el cual también es ligeramente superior al de mujeres en la mayoría de las investigaciones(16)(33). Por su parte, los antecedentes de tabaquismo no han sido, hasta el momento, una variable muy tenida en cuenta. Entre los datos que se disponen, destacan un 72,2% sin historia tabáquica(22), o un 4% de fumadores participando(33), siendo en ellos la mayoría de los pacientes con alguna relación con el tabaco clasificados como exfumadores. Estos valores concuerdan con lo observado en nuestro análisis.

Dentro de las características de la propia EII, lo primero en valorarse suele ser el tiempo medio de evolución de la CU previa al inicio del tratamiento, el cual oscila entre los 5 y los 10 años a lo largo de la evidencia previa existente(15)(22). Los estudios con un tamaño muestral más pequeño son aquellos en los que estos valores han sido más coincidentes(23)(36). Otra característica muy analizada es la de la extensión de la CU basándose en la Clasificación de Montreal. La mayoría de estudios cuenta con una proporción superior de pacientes con colitis extensa, sin embargo, la proporción de colitis extensa con respecto a colitis izquierda observada por nosotros es superior a la de estos estudios(15)(16)(22)(33)(36). Los valores más similares encontrados son los de la cohorte de *Chaparro M et al*, con un 70%(32). Un 7% de los pacientes de *Weisshof R et al* y *D'Amico F et al* padecían EC ileocólica(7)(15). Nuestro estudio, sin embargo, recoge únicamente pacientes diagnosticados de CU.

La evidencia actual revela que los principales tratamientos usados previamente sobre los participantes siguen siendo los anti-TNF, siendo estos también a los que más comúnmente habían fracasado antes. Así, son varias las investigaciones que presentan igualmente un 100% de pacientes con tratamiento previo con anti-TNF(32)(36). *Lucaciu LA et al* también estudiaron el número previo de anti TNF usados, empleando un 52% de la muestra uno solo(16). Los datos referentes al uso previo de vedolizumab, por su parte, presentan una mayor variabilidad, con un rango desde el 39%(33) hasta un 81%(15). De los fármacos biológicos valorados en el tratamiento previo, ustekinumab es el menos empleado, siendo su uso cercano a un 5%(16)(22)(32). Si bien nosotros no contamos con pacientes que hubiesen usado ustekinumab, es probable que su razón

resida en que es un fármaco que se ha aprobado recientemente para su utilización en CU. Por último, otra gran diferencia con respecto a la evidencia en los tratamientos es el uso previo de inmunomoduladores, habiendo estudios que cuentan con datos cercanos al 85-90%(33), e, incluso, con un 92% de empleo de tiopurinas(36), mientras que en nuestro estudio solo un 30,8% habría utilizado previamente dichos fármacos.

Entre los valores basales de los parámetros de actividad que observamos, el que muestra una similitud mayor con la evidencia presente es el Índice de Mayo parcial ( $6,27 \pm 2,05$ ), el cual presenta valores constantes de 6 en varios de los estudios(16)(32)(33)(36), aunque otros muestran medias muy inferiores(22). La PCR manifiesta unos valores más extremos(16)(36), mientras que los de la Calprotectina son, en su mayoría, inferiores a los nuestros(16)(32)(33), si bien el intervalo que observamos fue bastante amplio. Un 38,5% de los pacientes que estudiamos tenían alguna endoscopia basal realizada, todas ellas con actividad grave. No son muchas las investigaciones que han valorado hasta ahora esta variable, pero en una de ellas el porcentaje era del 67%, con un 65% de actividad grave y un 29% de moderada(32). El número de pacientes a los que se les realizó endoscopias de seguimiento es similar, si bien la proporción de pacientes con actividad moderada y grave parece ser algo mayor en dicha evidencia(32).

Una vez ya comenzado el uso de tofacitinib, la tasa de tratamiento concomitante con esteroides es similar a la descrita en estudios previos(15)(16)(22)(36). A diferencia de nuestra muestra, en otras cohortes, algunos pacientes incluidos recibían tratamiento concomitante con inmunomoduladores y vedolizumab(15)(16)(32), lo que es posible que se deba al escaso tamaño de la cohorte. En nuestra investigación, la única persona que no empleó tratamiento concomitante fue la primera en abandonar la terapia con tofacitinib.

El porcentaje de respuesta en semana 8 (53,8%) no difiere de lo previamente observado en otros análisis en práctica clínica habitual, donde el rango va desde el 35% hasta el 60%(16)(32)(33). Con los porcentajes de remisión (46,2%) ocurre prácticamente lo mismo, si bien en la evidencia parecen ser algo inferiores, con valores entre el 30% y el 50%(16)(17)(32)(36). En cuanto a la remisión libre de esteroides, en una cohorte del Reino Unido las tasas son similares a las alcanzadas en nuestro estudio(33). Estos resultados parecen confirmar las evidencias existentes respecto a la eficacia del fármaco en la inducción de la remisión y constatan, además, su rapidez de acción. Los resultados obtenidos en semana 16 objetivan algo semejante. Así, en el estudio de GETECCU, los porcentajes de respuesta y remisión fueron de un 57% y 32%, respectivamente, en comparación a los 53,8% y 46,2% de nuestra serie, comprobándose, de esta forma, la utilidad de tofacitinib también como tratamiento de mantenimiento(32).

Un 16,67% de los participantes con respuesta en semana 8 la perdió en semana 16. Igualmente, un 16,67% obtuvo respuesta en semana 16 a pesar de no haberla alcanzado en semana 8. En otros estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió respuesta clínica más allá de las 8 semanas de tratamiento, es superior al de nuestra muestra. Así, en la cohorte de *Chaparro M et al*, el 27% de pacientes que en semana 4 no consiguió respuesta, sí lo hizo en la 16. En el mismo seguimiento, sin embargo, hasta el 65% de participantes presentaron alguna recaída, si bien este fue un estudio de más duración(32).

En nuestras observaciones, las diferencias mostradas en los valores del Índice de Mayo parcial a lo largo del tratamiento con respecto a los valores basales fueron significativas, lo que confirma la efectividad del fármaco desde el punto de vista de la clínica digestiva. En el estudio de GETECCU los resultados obtenidos fueron similares(32). Por su parte, ni la PCR ni la

calprotectina demostraron diferencias significativas a lo largo del tratamiento, lo que puede sugerir que la mejoría clínica quizá pueda detectarse antes que los cambios analíticos.

La correlación entre el índice de Mayo parcial en semana 8 y en semana 16 mostró también significación estadística. Estos datos también apoyan la efectividad de tofacitinib en el mantenimiento del tratamiento de la CU tras la inducción, así como hacer prever el uso del índice en semana 8 como predictor del mantenimiento de la respuesta. En la serie española se estableció una correlación entre el Índice de Mayo parcial basal y la tasa de discontinuación. En nuestro estudio, no obstante, no encontramos ninguna asociación estadística entre el Índice de Mayo parcial basal y algún otro factor o parámetro a estudio(32). Los valores basales del Índice de Mayo parcial, por su parte, tampoco mostraron asociación significativa con la tasa de respuesta en semana 8 ni en semana 16, ni con ninguna otra variable. Lo mismo ocurre con la PCR y la Calprotectina, a diferencia de lo que habían postulado otros estudios(33)(37). Las razones para ello podrían ser bien, de nuevo, el pequeño número de participantes, o bien, la alta variabilidad encontrada en los valores iniciales de estos parámetros de actividad.

La extensión de la CU también presentó una asociación significativa con la tasa de respuesta al tratamiento en semana 16 ( $p=0,005$ ), obteniéndose los mejores resultados en la colitis extensa. Esta asociación no había sido valorada por ninguno de los demás estudios de la bibliografía. De esta manera, se plantea su posible utilidad como predictora de respuesta al tratamiento y podría hacer indicar la gran potencia de tofacitinib. Al igual que en la investigación conducida por *Honap S et al*, el uso previo de fármacos no pareció influir en los resultados posteriores de respuesta o tolerancia(33). La excepción encontrada fue el golimumab, el cual se vio asociada a una falta de respuesta en semana 8, y viceversa ( $p=0,027$ ).

Además de las reseñadas, no se encontraron más asociaciones estadísticas para las tasas de respuesta y remisión en semanas 8 y 16. Así, la menor edad tampoco se asoció con una menor respuesta, ni una menor actividad endoscópica con una mejor tasa de continuación, como si se había visto en otros análisis(32)(33). Es posible, de nuevo, que muchas de estas no se hayan podido confirmar estadísticamente por el pequeño tamaño de la cohorte.

En referencia a las dosis, el porcentaje de pacientes con dosis de mantenimiento de 10 mg/12h fue menor que el 86,5% que reporta *Deepak P et al*. En su estudio fueron el 90,4% los que comenzaron con esta misma cantidad. En nuestro estudio, el 50% de los que se mantuvo en 5mg/12h (16,67% del total), sin embargo, había necesitado previamente de una disminución a raíz de los eventos adversos, lo cual concuerda con la recomendación de las actuales guías de práctica clínica de disminuir la dosis a 5 mg/12 horas tras las 8 semanas de inducción(22).

Por otro lado, el efecto adverso más prevalente fueron las infecciones. De las 2 aparecidas, 1 fue considerada como grave (neumonía CoVID bilateral), pues llegó a requerir ingreso en UCI y otra se trató de una infección por virus herpes zoster autolimitada. La mayor parte de la bibliografía refiere una mayor prevalencia de infecciones leves que graves, así como una mayor incidencia de herpes zóster(16), si bien en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas. En el análisis conducido por *Deepak P et al*, los porcentajes fueron respectivamente del 15,7% y 36,6%, en el que las infecciones también fueron las reacciones más comunes(22). Otros de los efectos fueron cefalea, hipercolesterolemia y trombosis venosa periférica. En varias series, la dislipemia fue el evento adverso más frecuente y, sin embargo, no se objetivaron eventos tromboembólicos(32). Los eventos considerados como graves aparecieron en un 7,7% del total de pacientes, en contraste con el 1,5% de otros estudios(33).

De los 4 pacientes que sufrieron algún tipo de efecto adverso, el 100% recibía una dosis de 10mg/12h previamente a la producción del incidente, lo que concuerda con los resultados de los estudios que sugieren que algunos de los efectos adversos pueden ser dosis-dependientes(22). Tras él, la mitad necesitaron de alguna modificación: disminución a 5mg/12h (dislipemia) y suspensión temporal del fármaco durante el ingreso en UCI con reanudación posterior a los 11 días a 5mg/12h. Con respecto a la dislipemia, en la cohorte de Reino Unido, donde este fue el efecto más común, la reacción también pareció ser dosis-dependiente y tampoco se llegaron a requerir fármacos hipolipemiantes(33).

Igualmente, no se encontraron asociaciones significativas de otras variables con el riesgo de sufrir eventos adversos, a diferencia de estudios en los que se habían asociado bien con una edad más avanzada o bien con el tratamiento concomitante esteroideo, entre otros(7)(27)(29). Tampoco hubo ninguna mujer embarazada o con deseo gestacional en nuestra serie. De la misma manera, es posible que muchas de estas asociaciones no encontradas puedan deberse al menor número de pacientes empleados para la realización de la investigación.

En general, los resultados observados son concordantes con la evidencia. Así, tofacitinib podría tratarse de un fármaco efectivo y seguro para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la CU moderada o severa refractaria a tratamiento convencional en condiciones de práctica clínica habitual.

En referencia a los cuestionarios, el primero que realizamos fue IBD PRTI. En él, el porcentaje de satisfacción general fue de un 83,33%, mostrándose de igual manera los pacientes tanto satisfechos como muy satisfechos con el tratamiento, en concordancia con el estudio de Panés J et al. Los datos referentes a la posibilidad de volver a usar el fármaco en un futuro también concuerdan con el estudio, pero son ligeramente inferiores a los de satisfacción(43).

En la investigación comentada, las valoraciones realizadas por los propios pacientes a través de IBD PRTI fueron cada vez más positivas con dosis crecientes de tofacitinib hasta los 15 mg/12h, con la que se alcanzaron las mejores puntuaciones. Con 10 mg/12h, las opciones más contestadas en los apartados de preferencia y disposición a usar nuevamente tofacitinib coinciden con las de nuestros participantes. En la pregunta de satisfacción, no obstante, la respuesta más escogida fue la de “satisfecho”(43). Así, IBD PRTI podría ser útil en un futuro como indicador de las preferencias de tratamiento del paciente en base a su propia perspectiva de la enfermedad, así como una medida complementaria de la efectividad de los fármacos.

El cuestionario UC-WDQ fue el segundo que llevamos a cabo. En uno de los estudios más recientes acerca del mismo, se incluyeron 142 sujetos, entre los que también había un mayor porcentaje de varones que de mujeres, si bien la edad media y el tiempo medio de evolución fueron ligeramente superiores. En él, aquellos con actividad severa presentaron una mayor puntuación ( $p<0,005$ ), indicando una mayor puntuación en el cuestionario una mayor afectación de la capacidad laboral, y viceversa(42).

Fue la pregunta en referencia a la interferencia de los efectos adversos aquella que obtuvo mejores respuestas entre nuestros pacientes. Otros aspectos bien valorados fueron los relacionados con problemas personales y laborales y los asociados a la ansiedad, depresión o irritabilidad. Por otro lado, los aspectos que más alteraron la calidad de vida y capacidad laboral de los pacientes durante el tratamiento fueron la necesidad continua de acceso a un baño, seguido del cansancio y la diarrea. Igualmente, los resultados acerca de la perspectiva se consideran positivos y acordes a la bibliografía existente. Serán posiblemente estos factores aquellos sobre

los que haya que hacer un mayor hincapié en el futuro al valorar la efectividad del tratamiento de los pacientes con EII. Así, posibilidades como fisioterapia, rehabilitación o psicoterapia podrían ser bien aceptadas.

En definitiva, muchas de las herramientas de seguimiento actuales valoran únicamente una parte de la enfermedad, centrada especialmente en la clínica digestiva, y no terminan de tener en cuenta el global de la vivencia del paciente ni las interrelaciones creadas entre los distintos síntomas. Así, en nuestro estudio, la percepción general de los pacientes con respecto a las repercusiones de tofacitinib sobre su calidad de vida y otras esferas como el trabajo o el ámbito psicosocial fue totalmente positiva, de la misma manera que con la valoración de la efectividad y seguridad del fármaco en función de estas. Sin embargo, al carecer de los mismos cuestionarios realizados sobre los tratamientos previos o previamente a la administración del fármaco, no es posible realizar comparaciones al respecto, constituyendo este hecho la segunda limitación del estudio tras el escaso tamaño muestral ya comentado al inicio de la discusión. La fortaleza de nuestro estudio reside, sin embargo, en ser uno de los pocos que, a la hora de valorar la efectividad y seguridad del fármaco, también tiene en cuenta la perspectiva del paciente.

## 9. CONCLUSIONES

Se constata la eficacia de tofacitinib para la inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa en condiciones de práctica clínica habitual, la cual había sido demostrada previamente en los ensayos clínicos aleatorizados OCTAVE. Para ello se consideraron la mejora en los parámetros de actividad clínicos, analíticos y endoscópicos, así como la tasa de respuesta en semanas 8 y 16. Igualmente, el perfil de seguridad también es aceptable.

La percepción de los pacientes sobre las repercusiones del fármaco en las distintas esferas de la vida diaria (calidad de vida, trabajo, ansiedad-depresión, ocio, etc.), así como la influencia de estos sobre la propia efectividad y seguridad del fármaco son positivas. Se ratifica, de esta manera, la importancia de la valoración de los factores psicosociales a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos en la colitis ulcerosa.

Aunque el tamaño de la cohorte no era especialmente amplio, se han podido cumplir los objetivos propuestos y los resultados observados concuerdan con la evidencia existente, confirmándose así las hipótesis del estudio. No obstante, y aunque las perspectivas son buenas, es primordial continuar con más investigaciones que terminen de esclarecer tanto la efectividad y seguridad de tofacitinib en la práctica clínica habitual, como las distintas variables que puedan influir sobre ambas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 2017 Dec;390(10114):2769–78.
2. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Apr 21;47(4):3053–63.
3. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. In: *Handbook of experimental pharmacology* [Internet]. Germany; 2017. p. 115–46.
4. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Apr 3;53(4):379–89.
5. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* [Internet]. 2019 Dec 1;2019:1–16.
6. Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jun;42(6):403–12.
7. D’Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2019 Jan 16;12:175628481984863.
8. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2017 Dec;44(4):673–92.
9. Su H-J, Chiu Y-T, Chiu C-T, Lin Y-C, Wang C-Y, Hsieh J-Y, et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019 Jul;118(7):1083–92.
10. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019 May;18(5):439–54.
11. Zhou H-Y, Guo B, Lufumpa E, Li X-M, Chen L-H, Meng X, et al. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest* [Internet]. 2021 May 19;50(4):323–37.
12. López-Sanromán A, Esplugues J V., Domènech E. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Mar 17];44(1):39–48.
13. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Tofacitinib in Acute Severe Ulcerative Colitis: Case Series and a Systematic Review—Authors’ Reply. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2021 Aug 19;27(9):e107–e107.
14. 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* [Internet]. 2017 May 4;376(18):1723–36.
15. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, El Jurdi K, Ollech JE, Pekow J, et al. Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci*

- [Internet]. 2019 Jul 7;64(7):1945–51.
16. Lucaciu LA, Constantine-Cooke N, Plevris N, Siakavellas S, Derikx LAAP, Jones G-R, et al. Real-world experience with tofacitinib in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021 Jan 23;14:175628482110640.
  17. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2022 Jan 5;28(1):32–40.
  18. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR, Stidham RW, et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr;17(5):988-990.e1.
  19. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;43:1–57.
  20. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2021 Mar;
  21. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;18(1):123-132.e3.
  22. Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Aug;19(8):1592-1601.e3.
  23. Straatmijer T, van Gennep S, Duijvestein M, Ponsioen CIJ, Gecse KB, D'Haens GR, et al. Real-world clinical and endoscopic outcomes after one year tofacitinib treatment in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Oct 6;33(10):1288–97.
  24. Sleutjes JAM, van Lennep JER, van der Woude CJ, de Vries AC. Thromboembolic and atherosclerotic cardiovascular events in inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Jan;14:175628482110321.
  25. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(10):1068–76.
  26. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis - NICE guidance. *Frontline Gastroenterol*. 2021 Mar;12(2):133–6.
  27. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(May):301–4.
  28. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;
  29. 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* [Internet]. 2021 Oct;19(10):2112-2120.e1.
30. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1554-1573.e12.
  31. Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018 Nov 2;14(11):881–92.
  32. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-de Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2021 Jan 13;15(1):35–42.
  33. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2020 Oct 5;14(10):1385–93.
  34. Dalal RS, Mitri J, Goodrick H, Allegretti JR. Real-World Comparison of Tofacitinib vs Ustekinumab Among Bio-Exposed Patients With Ulcerative Colitis: A Propensity Score Analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2021 Oct 18;27(10):1694–7.
  35. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-world Experience. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2020 Jul 30;14(7):1026–8.
  36. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, et al. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2020 Mar;52(3):268–73.
  37. Ishida N, Miyazu T, Tamura S, Tani S, Yamade M, Iwaizumi M, et al. Real-World Efficacy and Safety Monitoring for Predicting Continuation of Tofacitinib Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021 Aug 30;1–9.
  38. Wolfe BJ, Sirois FM. Beyond standard quality of life measures: the subjective experiences of living with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res*. 2008 Aug;17(6):877–86.
  39. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-Reported Outcomes as Primary End Points in Clinical Trials of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;12(8):1246-1256.e6.
  40. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada J-R. Shortened Questionnaire on Quality of Life for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Jul;10(4):383–91.
  41. Vergara M, Sicilia B, Prieto L, Casellas F, Ramos A, Gomollón F, et al. Development and Validation of the Short Crohn's Disease Work Disability Questionnaire. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):955–62.
  42. Ramos A, Vergara M, Melcarne L, Sicilia B, Gomollón F, Calvet X. Validation of a self-reported work disability questionnaire for ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Sep;97(39):e12486.
  43. Panés J, Su C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported

- outcomes. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015 Dec 5;15(1):14.
44. Panés J, Su C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Healey P. Direct and Indirect Effects of Tofacitinib on Treatment Satisfaction in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2016 Nov;10(11):1310–5.
  45. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2021 Jul;53(7):803–8.
  46. Jowett SL, Seal CJ, Barton JR, Welfare MR. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Oct;96(10):2921–8.
  47. Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Jul;24(7):762–9.
  48. Armuzzi A, Tarallo M, Lucas J, Bluff D, Hoskin B, Bargo D, et al. The association between disease activity and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in the United States and Europe. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2020 Dec 21;20(1):18.
  49. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. Guía de farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones / eventos adversos espontáneos. 2006.
  50. Saro C. De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) Y Sus Implicaciones. 2008;31.

## 11.ANEXOS

### ANEXO 1. UC-WDQ: Cuestionario sobre incapacidad laboral en la Colitis Ulcerosa

#### UC-WDQ: Cuestionario acerca de incapacidad laboral en la Colitis Ulcerosa

#### UC -WDQ: Ulcerative Colitis – Work Disability Questionnaire

##### Instrucciones:

1. Lea cuidadosamente el cuestionario y marque la opción que más se adapte a la situación propuesta.
  2. Es necesario contestar a todas las preguntas.
  3. Las respuestas son confidenciales.
  4. Debe contestar de la manera más sincera posible.
  5. Sus respuestas ayudarán a mejorar el abordaje de la enfermedad inflamatoria intestinal.
  6. Todas las cuestiones se refieren al periodo en el que usted estuvo recibiendo tofacitinib.
- Muchas gracias.

1. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la pérdida de peso provocada por la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca he perdido peso o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
2. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
3. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por el hecho de no tener facilidades para acceder a un baño o por no tener un baño a mano?
  - (1) Nunca he estado en esta situación o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
4. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la medicación que ha usado para la colitis ulcerosa o por sus efectos secundarios?
  - (1) No he usado medicación o no ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.

5. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿ha sufrido usted problemas personales o laborales en su lugar de trabajo como consecuencia de la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca he sufrido problemas de ese tipo o únicamente han sido problemas sin importancia que no han afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
  
6. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por sentirse más deprimido, ansioso o irritable como consecuencia de la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca me he sentido de esa manera o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
  
7. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por el cansancio provocado por la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca me he sentido cansado o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
  
8. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la diarrea provocada por la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca he tenido diarrea o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.
  
9. En el periodo en el que usted recibió tofacitinib, ¿se ha visto su capacidad laboral o productiva afectada por la incontinencia fecal provocada por la colitis ulcerosa?
  - (1) Nunca he tenido incontinencia fecal o nunca ha afectado a mi capacidad laboral o productiva.
  - (2) En pocas ocasiones.
  - (3) En bastantes ocasiones.
  - (4) En todo momento.

## ANEXO 2. IBD PRTI: Cuestionario de satisfacción FCO

### **IBD PRTI: Cuestionario acerca de las impresiones del paciente en referencia a la efectividad del tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Versión 2)**

### **IBD PRTI: Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact Survey (Version 2)**

El cuestionario IBD PRTI comprende 3 preguntas independientes. Cada una de estas será valorada en una escala de puntuación del 1 al 5. La única excepción es la cuestión relacionada con el tratamiento previo, cuya intención es meramente informativa.

#### 1. VALORACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ESTIMADA POR EL PROPIO PACIENTE

En general, ¿cómo de satisfecho está con el tratamiento recibido (tofacitinib)? Indique solo una:

- (1) Extremadamente satisfecho.
- (2) Satisfecho.
- (3) Ni satisfecho ni insatisfecho
- (4) Insatisfecho.
- (5) Extremadamente insatisfecho.

#### 2. EVALUACIÓN DE LA DISPOSICIÓN DEL PACIENTE A RECIBIR DE NUEVO EL FÁRMACO (TOFACITINIB)

En el futuro, ¿estaría dispuesto a volver a usar el mismo tofacitinib?

- Fármacos prescritos inyectables.
- Fármacos prescritos orales/por boca.
- Cirugía.
- Tanto fármacos prescritos como cirugía.
- No recibía tratamiento.

En general, ¿prefiere tofacitinib al tratamiento recibido previamente (el de la pregunta anterior)?

- (1) Sí, definitivamente prefiero tofacitinib.
- (2) Tengo una cierta preferencia para tofacitinib.
- (3) No tengo preferencia por ninguno de los dos.
- (4) Tengo una cierta preferencia por el tratamiento que estaba recibiendo previamente.
- (5) No, definitivamente prefiero el tratamiento que estaba recibiendo previamente.

#### 3. EVALUACIÓN DE LA DISPOSICIÓN DEL PACIENTE A RECIBIR DE NUEVO EL FÁRMACO (TOFACITINIB)

En el futuro, ¿estaría dispuesto a volver a usar el mismo tofacitinib?

- (1) Sí, definitivamente querría usar tofacitinib de nuevo.
- (2) Probablemente querría usar de nuevo tofacitinib.
- (3) No lo tendría claro ahora mismo.
- (4) Probablemente no querría usar de nuevo tofacitinib.
- (5) No, definitivamente no querría usar de nuevo tofacitinib.

### ANEXO 3. Variables a estudio

Las variables recogidas son las siguientes:

- Variables demográficas y hábitos tóxicos:

- Edad.
- Sexo: hombre/mujer.
- Hábito tabáquico: fumador/exfumador/no.

- Antecedentes médicos y vacunales:

- Factores de riesgo cardiovascular y tromboembólico:
  - HTA: sí/no.
  - Diabetes Mellitus: sí/no.
  - Dislipemia: sí/no.
  - Enfermedad coronaria: sí/no.
  - Enfermedad cerebrovascular: sí/no.
  - Antecedente de proceso tromboembólico (tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda): sí/no.
- Antecedente personal de neoplasia: sí/no.
- Inmunizado frente a virus varicela-zóster: sí/no.

- Datos relativos a la enfermedad inflamatoria intestinal:

- Mes y año del diagnóstico.
- Extensión de la enfermedad (clasificación de Montreal): proctitis/colitis izquierda/colitis extensa (E1/E2/E3).
- Tratamientos previos:
  - Tipo de fármaco:
    - Anti-TNF: sí/no y fármaco.
    - Vedolizumab: sí/no.
    - Ustekinumab: sí/no.
    - Azatioprina: sí/no.
    - Metotrexato: sí/no.
- Antecedente de cirugía relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal: sí/no.

- Datos relativos al tratamiento con tofacitinib:

- Indicación del tratamiento: brote leve/brote moderado/brote moderado-grave/brote grave.
- Fecha de inicio del tratamiento.
- Tratamiento concomitante al inicio de tofacitinib:
  - Esteroides: sí/no, vía de administración oral/rectal y acción sistémica/tópica.
  - Mesalazina: sí/no y vía de administración oral/rectal.
  - Azatioprina: sí/no.
  - Metotrexato: sí/no.
- Dosis de mantenimiento (> semana 8): 5 mg/12 horas o 10 mg/12 horas.

- Valoración basal (semana 0):
  - Índice parcial de Mayo.
  - PCR.
  - Calprotectina.
- Valoración respuesta en semanas 8 y 16:
  - Índice parcial de Mayo.
  - PCR.
  - Calprotectina.
  - Remisión: no respuesta/respuesta/remisión con esteroides/remisión sin esteroides.
- Endoscopia basal: sí/no y actividad endoscópica normal/leve/moderada/grave.
- Endoscopia de seguimiento sí/no, semana y actividad endoscópica normal/leve/moderada/grave.
- Desarrollo de efectos adversos: sí/no.
  - Tipo de efecto adverso.
  - Suspensión o modificación del tratamiento.
- Percepción global del paciente sobre el tratamiento
  - Inflammatory Bowel Disease Patient-Reported Treatment Impact (IBD PRTI). Cuestionario satisfacción FCO: a menor puntuación, mayor satisfacción.
  - Cuestionario sobre incapacidad laboral en la Colitis Ulcerosa (UC-WDQ): a mayor puntuación, mayor discapacidad.

## ANEXO 4. Índice de Mayo parcial

Parámetro	Evaluación clínica (opción única)	Puntuación
<b>1. Frecuencia deposicional (por día)</b>	número normal de deposiciones	0
	1-2 deposiciones más de lo normal	1
	3-4 deposiciones más de lo normal	2
	≥ 5 deposiciones más de lo normal	3
<b>2. Sangrado rectal (indique el sangrado más grave del día)</b>	sin sangrado rectal	0
	trazos de sangre con las heces menos de la mitad de las veces	1
	sangre evidente con las heces la mayoría de las veces	2
	solo sangre	3
<b>3. Valoración global del médico</b>	normal	0
	enfermedad leve	1
	enfermedad moderada	2
	enfermedad grave	3

Cálculo del índice: suma de las puntuaciones de los tres parámetros.

## ANEXO 5. Autorización de la dirección del hospital

956

### SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

### SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

**Título del Proyecto:**

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y PERSPECTIVA DEL PACIENTE DEL TRATAMIENTO CON TOFACITINIB EN LA COLITIS ULCEROSA

**Nombre del Responsable:**

Dr. Fernando Gomollón García

**Categoría profesional:**

Jefe de Sección de Aparato Digestivo

**Dirección:**

Avda. San Juan Bosco nº 15

**Teléfono de contacto:**

976 76 57 00 Ext 162454

**E-mail de contacto:**

fgomollon@gmail.com

**Tutores del Proyecto:**

(Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja)

Dra. Viviana Laredo de la Torre, FEA Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Servicio de Aparato Digestivo

Dr. Samuel Jesús Martínez Domínguez, Residente Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Servicio de Aparato Digestivo

**Tipo de Proyecto:**

<input type="checkbox"/>	Tesis doctoral	<input type="checkbox"/>	Tesina	<input type="checkbox"/>	Proyecto FIS o similar
<input checked="" type="checkbox"/>	Comunicación	<input checked="" type="checkbox"/>	Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/>	Otros: Trabajo de Fin de Grado

**Resumen:** (máximo 300 palabras)

**1.- Justificación:**

Ausencia de evidencia científica sólida respecto a los efectos adversos del tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa. Posibilidad de establecer un equilibrio que permita tanto la remisión de la enfermedad como disminuir las complicaciones derivadas de su uso.

**2.- Objetivos:**

Evaluar la eficacia clínica, analítica y endoscópica de tofacitinib en pacientes del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" con colitis ulcerosa tras el periodo de inducción, así como la perspectiva de los mismos en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida.

**3.- Metodología:**

Estudio de cohortes retrospectivo con información de los pacientes procedente de una base de datos nacional del Grupo GETECCU (ENEIDA) y de la Historia Clínica, previa aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Medición de la efectividad del fármaco por medio del Índice Mayo Parcial

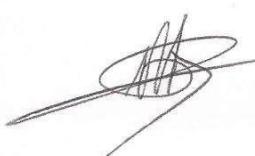
**4.- Aspectos Éticos:**

La realización del estudio se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki (versión 2013) y el código de Buenas Prácticas Clínicas, que evitan exponer a ningún riesgo innecesario a los sujetos participantes. Todos los datos se anonimizarán nada más ser recabados, respetándose en los documentos la confidencialidad de los sujetos participantes.

**5.- Conflicto de intereses:**

No

Anverso del **Anexo I:** PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

<b>Recursos solicitados:</b>					
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros
<i>*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</i>					
<b>Duración y cronograma de actividades:</b>					
Febrero-Marzo 2022: revisión retrospectiva de historias clínicas y recogida de datos en la base de datos					
Abril 2022: análisis estadístico					
Mayo 2022: redacción de los resultados y presentación de los mismos ante el tribunal evaluador. Es posible que los resultados sean publicados en congresos o revistas.					
<b>Análisis de costes:</b> (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)					
La realización del proyecto no supone coste adicional para el Hospital					
<b>Firma del Solicitante:</b>		<b>Firma del Tutor:</b>		<b>Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:</b>	
					
D. Álvaro Martínez Ganzarain Estudiante de Medicina		Dra. Viviana Laredo de la Torre F.E.A Aparato Digestivo		Dr. Ángel Lanas Arbeloa Jefe de Servicio Aparato Digestivo	
<b>Lugar y Fecha</b>					
En Zaragoza a 20 de Febrero 2022					

Reverso del **Anexo I**: PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

D. Álvaro Martínez Ganzarain, con DNI 71352005W, domiciliado en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", dependiente del Servicio Aragonés de Salud, con título de proyecto "Evaluación de la eficacia, seguridad y perspectiva del paciente del tratamiento con Tofacitinib en la Colitis Ulcerosa", asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

**Primera:** El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

**Segunda:** Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

**Tercera:** En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

**Cuarta:** El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

**Quinta:** El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 20 de Febrero de 2022

Firma de la Dirección:

Firma del Solicitante:

**salud**  
servicio aragonés de salud  
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESIA"  
Fdo. A

EL DIRECTOR DE HOSPITAL

Fdo.: D. Álvaro Martínez Ganzarain

## ANEXO 6. Dictamen favorable del CEICA



### Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. EPA22/015

3 de mayo de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 03/05/2022, Acta Nº 09/2022 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Evaluación de la eficacia, seguridad y perspectiva del paciente del tratamiento con Tofacitinib en la colitis ulcerosa**

**Promotor: Fernando Gomollón García**

**Alumno: Alvaro Martínez Ganzarain**

**Tutores: Fernando Gomollón García, Viviana Laredo de la Torre y Samuel Jesús Martínez Domínguez**

**Versión protocolo: Versión 2, 17/04/2022**

**Versión documento de información y consentimiento: Versión 01, de fecha 17/04/2022**

**Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos con diseño diferente al seguimiento prospectivo**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS

HINJOS MARIA - MARIA - DNI 03857456B

DNI 03857456B Fecha: 2022.05.04  
13:21:48 +02'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## ANEXO 7. Documento de información al paciente y Consentimiento Informado

### PLANTILLA PARA ELABORAR EL DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

#### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

**Título de la investigación: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y PERSPECTIVA DEL PACIENTE DEL TRATAMIENTO CON TOFACITINIB EN LA COLITIS ULCEROSA**

**Investigador Principal: FERNANDO GOMOLLÓN GARCÍA Tfno: 976765700 Email: clininf.hcu@salud.aragon.es**

**Centro: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa**

#### 1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Su participación es absolutamente voluntaria, en ningún caso debe sentirse obligado a participar, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética. Antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

#### 2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque padece Colitis Ulcerosa tratada con Tofacitinib.

En total en el estudio participarán potencialmente todos los pacientes con colitis ulcerosa tratados con Tofacitinib de la unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (aproximadamente 13 pacientes).

#### 3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El objetivo del estudio es evaluar el éxito del Tofacitinib para controlar la actividad inflamatoria de la Colitis Ulcerosa, su perfil de seguridad y la satisfacción/opinión del paciente en relación a dicho tratamiento.

#### 4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Simplemente tendrá que responder a unas encuestas destinadas a conocer el éxito, seguridad y perspectiva del paciente en relación al tratamiento con Tofacitinib. Las encuestas se registrarán de forma anónima, por lo que en ningún caso influirá en su tratamiento ni en la relación con su médico responsable.

Además, se revisará el historial médico con el fin de recabar de forma anónima datos sobre sus antecedentes médicos y el curso de su enfermedad inflamatoria intestinal.

## 5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La participación en el estudio no supone riesgo alguno para la salud. Tan sólo tendrá que dedicar unos minutos para responder los cuestionarios.

## 6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

## 7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Fernando Gomollón García

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en la LO 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección [clininf.hcu@salud.aragon.es](mailto:clininf.hcu@salud.aragon.es).

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: [https://aplicaciones.aragon.es/notif\\_lopd\\_pub/details.action?fileId=731](https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731)

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

#### **8. ¿Quién financia el estudio?**

Este proyecto no ha recibido financiación alguna.

#### **9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?**

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

#### **¿Puedo cambiar de opinión?**

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria (sólo para proyectos en el ámbito asistencial). Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. En caso de que decida retirarse del estudio puede solicitar la destrucción de los datos, muestras u otra información recogida sobre usted.

#### **¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?**

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta y le reiteramos nuestro agradecimiento por contribuir a generar conocimiento científico.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del PROYECTO: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA, SEGURIDAD Y PERSPECTIVA DEL PACIENTE DEL TRATAMIENTO CON TOFACITINIB EN LA COLITIS ULCEROSA**

Yo, ..... (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha: \_\_\_\_\_

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_