



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Experiencia en mundo real con el uso de upadacitinib en inducción para enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: *uparecol-induction*

## Real-world experience with upadacitinib induction for inflammatory bowel disease in Colombia: *uparecol-induction*

Viviana Parra-Izquierdo<sup>1,2</sup> , Juan Sebastián Frías-Ordoñez<sup>1</sup> , Fabio Leonel Gil-Parada<sup>3</sup> , William Otero-Regino<sup>4,5</sup> , Jonathan Barreto Perez<sup>6</sup> , German Manuel Tovar Fierro<sup>7</sup> , Fabian Eduardo Puentes-Manosalva<sup>8</sup> , Pedro Eduardo Cuervo Pico<sup>9</sup> , María Teresa Galiano<sup>10</sup> , Javier Riveros<sup>11</sup> , Alvaro Andrés Gomez-Venegas<sup>12</sup> , Carlos Andrés Medrano Almanza<sup>13</sup> , Daniel Perea<sup>14</sup> , Manuel Ballesteros<sup>15</sup> , Carlos Augusto Cuadros Mendoza<sup>1</sup> , Cristian Florez-Sarmiento<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Internacional de Colombia, Bucaramanga, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Inmunología Celular y Molecular (INMUBO), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Centro de Gastroenterología, Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> Medicart, Bogotá, Colombia.

<sup>7</sup> Gastrocal, Bucaramanga, Colombia.

<sup>8</sup> Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>9</sup> Cliniverso, Medellín, Colombia.

<sup>10</sup> María Teresa Galiano Servimed SAS, Bogotá, Colombia.

<sup>11</sup> Clínica de La Mujer, Bogotá, Colombia.

<sup>12</sup> Práctica Privada, Medellín, Colombia.

<sup>13</sup> Gastroadvanced IPS, Medellín, Colombia.

<sup>14</sup> Nueva EPS, San Andrés Islas, Colombia.

<sup>15</sup> Intergastro, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

**Introducción:** No existen estudios sobre la eficacia y seguridad de upadacitinib para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EI) en Latinoamérica. **Objetivo:** Este estudio busca describir su eficacia y seguridad en la fase de inducción en pacientes con EI moderada/grave. **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo multicéntrico en pacientes con EI que recibieron upadacitinib en inducción entre julio de 2024 y enero de 2025.

**Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes, 53,8% mujeres, edad media 41,5 años (rango 18,1-70,4; DE 17,5). El 61,5% tenía colitis ulcerosa (CU) y 38,5% enfermedad de Crohn (EC), con un tiempo medio de diagnóstico de 6,4 años. En CU, 62,5% lograron respuesta clínica, 37,5% remisión clínica y 56,3% remisión bioquímica. En EC, 70% lograron respuesta clínica, 20% remisión clínica y 50% remisión bioquímica. Nueve de 16 pacientes con CU (56,3%) y 3 de 10 con EC (30%) lograron remisión clínica de la frecuencia de las heces y el dolor abdominal. En CU hubo una tendencia hacia mayor eficacia en urgencia defecatoria (OR 2,87; IC 95%: 0,53-18,25; p=0,19). De los 12 pacientes con manifestaciones extraintestinales (MEI), 75% presentaron remisión. Se reportaron eventos adversos en 5 pacientes (19,3%): tres casos de acné, una infección leve y una infección severa. **Conclusiones:** Este primer estudio latinoamericano con upadacitinib en EI demuestra eficacia y seguridad en pacientes con actividad moderada a grave.

**Palabras clave:** Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Inhibidores de las Cinasas Janus; Upadacitinib; Terapéutica; Manejo de la Enfermedad; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos (fuente: DeCS Bireme).

### ABSTRACT

**Introduction:** There are no studies on the efficacy and safety of upadacitinib for Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Latin America. This study aims to describe its efficacy and safety during the induction phase in patients with moderate-to-severe IBD. **Materials and methods:** A multicenter observational descriptive study in IBD patients who received upadacitinib during the induction phase between July 2024 and January 2025. **Results:** A total of 26 patients were included, 53.8% female, with a mean age of 41.5 years (range 18.1-70.4; SD 17.5). Ulcerative colitis (UC) was present in 61.5% and Crohn's disease (CD) in 38.5%, with a mean disease duration of 6.4 years. In UC, 62.5% achieved clinical response, 37.5% clinical remission, and 56.3% biochemical remission. In CD, 70% achieved clinical response, 20% clinical remission, and 50% biochemical remission. Nine of 16 UC patients (56.3%) and 3 of 10 CD patients (30%) achieved clinical remission of stool frequency and abdominal pain. In

**Recibido:** 07/04/2025  
**Aprobado:** 05/09/2025  
**En línea:** 30/09/2025

#### Contribución de los autores

VPI y JSFO concibieron y diseñaron el estudio; FLGP, WOR, JBP y GMTF participaron en la recolección y análisis de datos; FEPM, PECP, MTG y JR contribuyeron en la búsqueda bibliográfica, análisis crítico y discusión; AAGV, CAMA, DP y MB aportaron en la interpretación clínica y revisión del manuscrito; CACM y CFS apoyaron en la edición final y verificación de referencias. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

#### Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

#### Financiamiento

Ninguno declarado por los autores.

#### Citar como

Parra-Izquierdo V, Frías-Ordoñez JS, Gil-Parada FL, Otero-Regino W, Barreto Perez J, Tovar Fierro GM, Puentes-Manosalva FE, et al. Experiencia en mundo real con el uso de upadacitinib en inducción para enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: *uparecol-induction*. Rev Gastroenterol Peru. 2025;45(3):255-64. doi: 10.47892/rgp.2025.453.1904

#### Correspondencia:

Juan Sebastian Frías-Ordoñez  
 Teléfono: + 57 3187126428  
 E-mail: jsfriaso@unal.edu.co.

UC, there was a trend towards greater efficacy in urgency (OR 2.87; 95% CI: 0.53-18.25; p=0.19). Among 12 patients with extraintestinal manifestations (EIMs), 75% achieved remission. Adverse events were reported in 5 patients (19.3%): three cases of acne, one mild infection, and one severe infection. **Conclusions:** This first Latin American study on upadacitinib in IBD demonstrates its efficacy and safety in patients with moderate-to-severe disease activity.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Diseases; Janus Kinase inhibitors; Upadacitinib; Therapeutics; Disease Management; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consiste principalmente en la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), que se caracterizan por inflamación crónica recidivante en el tracto gastrointestinal<sup>(1)</sup>. Las terapias tradicionales, incluidos los anticuerpos monoclonales dirigidos a citocinas específicas, han sido eficaces para muchos pacientes, pero no son universalmente exitosas, ya que algunos pacientes experimentan respuestas incompletas, perdida de la respuesta o efectos adversos. Todo esto llevando a la necesidad de nuevos tratamientos más eficaces y específicos<sup>(2)</sup>.

Los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), como el upadacitinib, representan una nueva clase de terapias orales dirigidas a la vía de señalización JAK-STAT, crucial en la patogénesis de la EII debido a su papel en la modulación de las respuestas inmunitarias y la inflamación<sup>(2,3)</sup>. Upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK1, ha sido aprobado para el tratamiento de la CU y la EC de moderada a grave, ofreciendo un nuevo mecanismo de acción en comparación con los biológicos existentes<sup>(4,5)</sup>. Su aprobación se basó en ensayos clínicos que demostraron su eficacia para inducir y mantener la remisión en estas afecciones<sup>(4,5)</sup>. Las ventajas de upadacitinib incluyen su administración oral, su rápido inicio de acción y su alta selectividad para JAK1, lo que puede mejorar su perfil de seguridad y eficacia en comparación con los inhibidores de JAK menos selectivos<sup>(4,6)</sup>. Esta selectividad reduce potencialmente y plausiblemente el riesgo de acontecimientos adversos comúnmente asociados con los inhibidores de JAK, como infecciones y problemas cardiovasculares, sin embargo, su seguridad a largo plazo es aún tema de incertidumbre<sup>(6)</sup>. Para CU, la dosis de inducción recomendada es de 45 mg una vez al día durante 8 semanas<sup>(7)</sup>. En el caso de la EC, la dosis de inducción también es de 45 mg una vez al día, pero se extiende a 12 semanas<sup>(7)</sup>. En el contexto de la CU, los ensayos clínicos han demostrado que el upadacitinib logra tasas de remisión clínica del 26% al 34% a las 8 semanas, significativamente superiores a las del placebo<sup>(8)</sup>. La mejoría endoscópica, definida como una subpuntuación endoscópica de  $\leq 1$ , se logró en el 35,7% de los pacientes que recibieron 45 mg de upadacitinib, frente al 2,2% en el grupo placebo<sup>(9)</sup>. En el caso de EC, los ensayos de fase 3 notificaron tasas de remisión clínica del 38,9% al 49,5% a las 12 semanas con 45 mg de upadacitinib, en comparación con el 21,1% al 29,1% con placebo<sup>(10)</sup>. Las tasas de respuesta endoscópica también fueron significativamente superiores en el grupo

de upadacitinib, con un 34,6% al 45,5% que alcanzó este resultado en comparación con el 3,5% al 13,1% en el grupo placebo<sup>(10)</sup>.

La EII es cada vez más reconocida en América Latina, con tasas de incidencia y prevalencia en aumento, probablemente debido a la urbanización y la occidentalización de los estilos de vida. Esta tendencia subraya la necesidad de tratamientos eficaces como upadacitinib, que pueden abordar las necesidades insatisfechas de los pacientes que no han respondido a otras terapias<sup>(11)</sup>. Para el contexto específico de Colombia, upadacitinib se encuentra aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) desde 2024 para tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave. (INVIMA 2024M-0021560)<sup>(12)</sup> y su uso en Colombia para EC es off-label. El upadacitinib se está convirtiendo en una excelente opción para el manejo de CU y EC de moderadas a graves en Colombia debido a varios factores. Por un lado, los pacientes pueden tener diferentes antecedentes de exposición a terapias biológicas<sup>(13)</sup>. Su forma de administración puede mejorar la adherencia de los pacientes y reducir la carga sobre los sistemas de salud, lo cual es una consideración importante en Colombia. Además, upadacitinib en algunos estudios se describe eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con EII altamente refractarios, incluso aquellos tratados previamente con otros inhibidores de JAK<sup>(14-18)</sup>. Esto es crucial en un entorno como el colombiano, donde el acceso a una gama de terapias avanzadas puede ser limitado, y los pacientes a menudo requieren alternativas eficaces después de fracasar a múltiples líneas de tratamiento<sup>(4)</sup>. Además, su perfil de seguridad, combinado con su eficacia, hacen de upadacitinib una opción convincente para tratar la EII moderada a grave en Colombia, donde la infraestructura sanitaria puede tener dificultades para tratar casos refractarios<sup>(19)</sup>. El objetivo principal de este estudio fue, por tanto, describir la eficacia y seguridad de upadacitinib en el tratamiento en fase de inducción de pacientes con EII moderada/grave, tanto en pacientes con CU como en EC.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y extracción de datos

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y multicéntrico, mediante muestreo por conveniencia, se incluyeron pacientes de 18 a 75 años de

edad, con CU /EC de moderada a grave, y en quienes se inició el tratamiento con upadacitinib según la etiqueta aprobada, independientemente de su participación en el estudio. Estos pacientes fueron atendidos en consulta externa y hospitalización entre julio 2024 hasta enero 2025 en 12 centros de referencia de EII de Gastroenterología y Coloproctología, en diferentes ciudades de Colombia. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de colitis indeterminada y sin deseos de participar en el estudio. La decisión de usar upadacitinib fue fundamentada en criterio clínico y decisión compartida con el paciente.

### Esquema terapéutico

Para la inducción en CU, upadacitinib se utilizó a dosis de 45 mg (tabletas de 15 mg, 3 tabletas cada día) una vez al día durante 8 semanas. En casos seleccionados que no lograron una respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con 45 mg diarios, se consideró extender el tiempo de inducción a 16 semanas. Mientras que para EC, upadacitinib (tabletas de 15 mg, 3 tabletas día) se utilizó a 45 mg una vez al día durante 12 semanas.

### Recolección de datos

Se usó como fuente de información primaria las historias clínicas. Se recolectaron variables sociodemográficas y clínicas previo al inicio del upadacitinib, tales como sexo, edad, distribución de la EII, para CU (E1: proctitis, E2: lazo izquierdo, y E3: extensa o pancolitis) <sup>(20)</sup>, para EC (L1: íleon terminal, L2: colon, L3: íleo-colónica, L4: tracto digestivo superior) y comportamiento (B1: no estenosante no fistulizante, B2: estenosante, B3: fistulizante, p: enfermedad perianal) <sup>(21)</sup>. También, edad de diagnóstico de EII, edad al momento de inicio de upadacitinib, tiempo transcurrido entre inicio de EII e inicio de upadacitinib, uso previo anti-TNF, anti-integrina alpha4-beta7, o tofacentinib. En cuanto a gravedad de la enfermedad, en CU se evaluó el score de Mayo clínico <sup>(22)</sup> y la escala de Mayo endoscópica <sup>(20)</sup>. Mientras que en EC se evaluó por medio de Índice de Actividad de EC (CDAI, por sus siglas en inglés) <sup>(23)</sup> y el índice endoscópico Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) <sup>(24)</sup>. También se consideraron valores bioquímicos, (Proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), calprotectina fecal, y Hemoglobina (Hb)). Se evaluó respuesta terapéutica al completar la inducción. Se consideraron términos clínicos (ausencia dolor abdominal, diarrea y rectorragia), en remisión clínica y bioquímica; así como remisión endoscópica. Adicionalmente, se midieron frecuencia de eventos adversos, uso de esteroides, necesidad de inmunomodulador, presencia de manifestaciones extraintestinales (MEI), requerimiento quirúrgico para EII, hospitalizaciones o cambios en esquema terapéutico y en el caso de CU resolución de la urgencia defecatoria.

### Definiciones de variables

Se consideraron adultos los pacientes de 18 años o mayores, de acuerdo a la legislación a nivel nacional. En CU, se consideró respuesta clínica como la reducción de la actividad de la enfermedad medida por el puntaje Mayo adaptado como disminución de 3 o más puntos Mayo

score clínico <sup>(8,9)</sup>. En EC, se consideró respuesta clínica como la reducción de la frecuencia de deposiciones y el dolor abdominal, mediante la mejoría en la frecuencia de deposiciones muy blandas o líquidas y la puntuación de dolor abdominal, con un enfoque en la rapidez de la mejora de los síntomas en las primeras 12 semanas de tratamiento, o disminución en puntuación de CDAI más de 70 puntos <sup>(10,25)</sup>. En CU se consideró remisión clínica como puntuación total de Mayo≤ 2, sin ninguna subpuntuación > 1 y subpuntuación de sangrado rectal de 0 <sup>(26)</sup>. En EC se consideró remisión clínica como CDAI con puntuación menor de 150 <sup>(21)</sup>. Se consideró remisión clínica de MEI en EII como la ausencia de síntomas clínicos activos y la normalización de marcadores inflamatorios, tanto a nivel intestinal como extraintestinal <sup>(27,28)</sup>. Se consideró respuesta clínica de MEI como la mejoría de acuerdo criterios específicos para cada MEI en específico con la participación de especialistas dependiendo de la complejidad de la manifestación <sup>(29,30)</sup>.

En CU se consideraron como no respondedores aquellos pacientes que no alcanzaron una respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con upadacitinib 45 mg al día y requirieron de tratamiento adicional de 8 semanas para intentar lograr respuesta clínica <sup>(25)</sup>. En el contexto de EC, los no respondedores fueron aquellos que no lograron remisión clínica después de un período de inducción de 12 semanas con upadacitinib <sup>(31)</sup>.

### Análisis estadístico

La base de datos se creó en Excel 2019, garantizando la confidencialidad sin incluir información sensible. Tres personas revisaron los datos. El procesamiento se realizó en SPSS 25.0. Para variables cuantitativas se usaron promedio, mínimo, máximo y desviación estándar; para cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Se aplicaron modelos logísticos para comparar resultados binarios, con odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se interpretó OR > 1 como factor de riesgo, OR < 1 como protector y OR = 1 como neutro según el IC 95%. El nivel de significancia fue 0,05.

### Consideraciones éticas

En su diseño fueron tenidos en cuenta los requerimientos establecidos en la declaración de Helsinki, versión 2013, en Fortaleza, Brasil <sup>(32)</sup>, de manera que se consideró una investigación sin riesgo y se garantizó confidencialidad y reserva de la información recolectada. Esta investigación fue revisada y aprobada por el comité de cada institución con el protocolo que se envió a cada uno de los investigadores.

Esta investigación fue revisada y aprobada por la junta de revisión institucional y el comité de ética de cada institución. Su diseño tuvo en cuenta los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki, versión 2013, en Fortaleza, Brasil, y se consideró una investigación libre de riesgos. Se garantizó la confidencialidad de la información recogida de los pacientes.

## Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan las conclusiones de este estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente, VPI y JSFO. Los datos no están disponibles públicamente debido a restricciones éticas o de privacidad, ya que contienen información que podría comprometer la privacidad de los participantes en la investigación.

## RESULTADOS

### Características basales

26 sujetos cumplieron criterios de selección. 53,8% fueron mujeres, con edad media de 41,5 (rango 18,1-70,4; DE 17,5) años. 61,5% con CU 38,5% con EC. El tiempo medio de diagnóstico de la EI y el inicio de upadacitinib fue de 6,4 (rango 13,8-18,6; DE 7,2) años.

Se incluyeron 16 pacientes con CU, 56,3% mujeres, con edad media de 39,6 años (rango 20,9-70,4; DE: 14,8). La edad media al diagnóstico de CU fue de 31,9 años (rango 2,11-52,6; DE 12,8). El tiempo medio transcurrido desde la aparición de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento con upadacitinib fue de 8,3 años (rango 0,25-18,6; DE 5,9). Todos los pacientes presentaban CU de moderada a grave; el 81,3% de los pacientes con pancolitis y el 6,3% con colitis del lado izquierdo. 11/16 (68,8%) pacientes habían fracasado previamente con inhibidores del factor de necrosis tumoral, 5/16 (31,3%) habían fracasado con un inhibidor de la integrina alfa4 beta7 (Vedolizumab), y 3/16 (18,8%) habían fracasado con tofacitinib. Cuatro pacientes no habían recibido ningún fármaco biológico. Seis pacientes (37,5%) presentaban MEI. Además, 11/16 (68,8%) pacientes estaban utilizando esteroide antes de iniciar Upadacitinib y 12/16 (75%) pacientes estaban utilizando inmunomodulador.

Se incluyeron 10 pacientes con EC, 5/10 (50%) mujeres, edad media 43,15 años (rango 14,2-21,3; DE: 22,7). Edad media al diagnóstico 37,7 (rango 6,9-67,5; DE 23,15). Tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el inicio de Upadacitinib de 3,33 (rango 0,1-15,9; DE 8,17) años. La mayoría de los pacientes tenían EC de moderada a grave; 7/10 (70%) pacientes con enfermedad ileocolónica y 3 (30%) con enfermedad ileal. 5 pacientes con enfermedad estenosante y 3 pacientes con enfermedad penetrante activa. Todos los pacientes habían fracasado previamente con inhibidores del factor de necrosis tumoral, 8/10 (80%) habían fracasado con inhibidores de la integrina alfa4 beta7 (Vedolizumab). Seis pacientes tenían MEI. Seis pacientes tenían antecedentes de cirugía por EC. Además, 4/10 (40%) pacientes utilizaban un esteroide antes de empezar Upadacitinib y 6/10 (60%) pacientes utilizaban inmunomodulador. Las características clínicas, biológicas y endoscópicas basales se muestran en la Tabla 1.

### Eficacia general

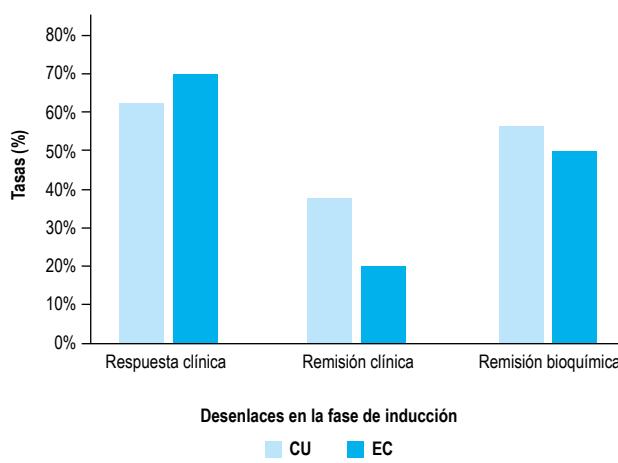
Durante la fase de inducción, en CU, 10/16 (62,5%) lograron respuesta clínica, 6/16 (37,5%) remisión clínica y

9/16 (56,3%) remisión bioquímica (Figura 1). En Tabla 2 se muestran resultados de pruebas paraclínicas al completar la inducción. 3/6 pacientes con MEI mostraron mejoría de las MEI. 3/4 pacientes naïve presentaron remisión frente a 3/12 pacientes expuestos a terapia biológica o de moléculas pequeñas previa. 10/16 informaron de urgencia defecatoria, todos resolvieron este síntoma. Los pacientes que tomaban corticosteroides antes de iniciar Upadacitinib, 9/11 (81,8%) pudieron suspender el corticosteroide y 2/11 (18,2%) lograron una reducción de la dosis. Solo se documentó un caso no respondedor (6,25%), requiriendo de extender la terapia hasta 16 semanas.

En EC, 7/10 (70%) lograron respuesta clínica, 2/10 (20%) remisión clínica y 5/10 (50%) remisión bioquímica (Figura 1 y Tabla 2). De aquellos que se disponía imagen 4/6 (66,6%) pacientes lograron mejoría en los hallazgos de imagen. 2/5 (40%) pacientes mostraron mejoría de la enfermedad perianal. Solo un paciente requirió cirugía para la EC. 3/4 (75%) pudieron suspender los corticoides y 1/4 (25%) consiguieron reducir la dosis de corticoides.

Al comparar desenlaces clínicos de acuerdo a tipo de EI (CU versus EC) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, remisión clínica (OR 2,4; IC 95% 0,37-15,3;  $p=0,35$ ), respuesta clínica (OR 0,71; IC 95%: 0,13-3,86;  $p=0,7$ ) y remisión bioquímica (OR 1,28; 0,26-6,27;  $p=0,99$ ).

En cuanto a urgencia defecatoria El tratamiento con upadacitinib en pacientes con CU y urgencia defecatoria mostró una tendencia hacia una mayor eficacia (OR 2,87; IC 95%: 0,53-18,25;  $p=0,19$ ); sin embargo, la diferencia no alcanzó significancia estadística. Se encontró remisión clínica de la frecuencia de heces y el dolor abdominal en 9/16 (56,25%) pacientes con CU y en 3/10 (30%) pacientes



CU: Colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn

**Figura 1.** Respuesta clínica, remisión clínica y bioquímica a la inducción en pacientes tratados con upadacitinib de acuerdo a tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.

**Tabla 1.** Características clínicas, bilógicas y endoscópicas de los pacientes incluidos en el estudio (n=26).

Colitis ulcerosa (n=16)		Enfermedad de Crohn (n=10)	
Hombres, n (%)	7 (43,7)	5 (50)	
Edad al diagnóstico, media (rango;DE), años	31,9 (rango 2,11-52,6; DE 21,8)	37,7 (rango 6,9-67,5; DE 23,15)	
Características clínicas			
Edad, n (A1:A2:A3)	0:11:05	3:03:04	
Extensión, n (E1:E2:E3)	2:01:13	Extensión, n (L1:L2:L3:L4)	3:0:7:0
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ± DE (rango)	19,6 ± 3,8 (18,2-26,8)	Comportamiento de la enfermedad, n (B1:B2:B3:p)	2:5:3:4
Uso previo de anti-TNF, n (%)	11 (68,8)	21,4 ± 16,7 (14,2-33,1)	
Uso previo de anti-integrina, n (%)	5 (31,3)	10 (100)	
Uso previo de Tofacitinib, n (%)	3 (18,8)	8 (80)	
Tiempo de inducción de 8 semanas, n (%)	15 (93,8)	Tiempo de inducción de 12 semanas, n (%)	7 (70)
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	6 (37,5)	6 (60)	
Historia de cirugía por EII, n (%)	2 (12,5)	6 (60)	
Urgencia defecatoria o proctalgia, n (%)	9 (56,25)	7 (70)	
Motivo de inicio de Upadacitinib			
Falla primaria anti-TNF, n (%)	2 (12,5)	Falla secundaria anti-TNF, n (%)	1 (10)
Falla secundaria anti-TNF, n (%)	5 (31,3)	Falla anti-TNF y anti-integrina, n (%)	3 (30)
Falla secundaria anti-integrina, n (%)	1 (6,3)	Eventos adversos a anti-TNF, n (%)	1 (10)
Falla primaria Tofacitinib, n (%)	1 (6,3)	Eventos adversos a anti-integrina, n (%)	1 (10)
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	1 (6,3)	Otro, n (%)	4 (40)
Naïve a terapia biológica, n (%)	4 (25)		
Score de Montreal		Clasificación de CDAI	
Moderado, n (%)	11 (68,8)	Remisión, n (%)	1 (10)
Grave, n (%)	5 (31,3)	Moderado, n (%)	4 (40)
		Grave, n (%)	5 (50)
Score de Mayo			
Moderado, n (%)	11 (68,8)	Moderado (7-15), n (%)	8 (80)
Grave, n (%)	4(25)	Grave (>15), n (%)	2 (20)
Sin información, n (%)	1 (6,3)		
Score SES CD			
PCR (mg/dL), media (DE)	13,2 (12,2)	32,3 (20,8)	
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	12,5 (2,2)	11,6 (2,3)	
Calprotectina (mcg/g), media (DE)	851 (365)	923 (281)	
Paracéntricos			

anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral; CDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; SES CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

con EC. No hubo requerimiento de colectomía tras la inducción. En el caso de sujetos con EC se presentó un fracaso terapéutico e infección grave, requiriendo de manejo quirúrgico. Tratándose de un paciente 20 años con EC de debut en edad pediátrica, historia de resección

intestinal con proctocolectomía total y resección ileal con ileostomía con falla primaria a anti-TNF, con falla primaria a Vedolizumab, con respuesta parcial a Ustekinumab, y quien se utilizó Upadacitinib en combinación de terapia con Ustekinumab.

**Tabla 2.** Pruebas paracéntricas durante la inducción según tipo de EII.

Pruebas paracéntricas	CU (n=16)	EC (n=10)	Valor p
PCR (mg/dL), media (DE)	4,49 (5,02)	44,6 (122,5)	0,25
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	12,3 (2,2)	12,2 (1,8)	0,84
Calprotectina(mcg/g), media (DE)	204,6 (137,7)	353,5 (317,4)	0,16

CU: colitis ulcerosa. DE: desviación estándar. EC: enfermedad de Crohn. PCR: proteína C reactiva.

En cuanto a sujetos naïve a terapia biológica, se incluyeron 4 pacientes con CU, 2 hombres y 2 mujeres, edad media 39,7 años (rango 27,4-54,3; DE 15,7). Edad media al diagnóstico 30,6 (rango 22,3-41,4; DE 18,3). Tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y el inicio de Upadacitinib de 5,7 (rango 0,25-12,5; DE 17,4) años. Todos con colitis extensa sin exposición previa a biológico o pequeña molécula, todos con uso de esteroide y 3/4 con uso de inmunomodulador previo al inicio de Upadacitinib. Dos de estos pacientes tenían historia de MEI, uno de ellos con artralgias y ulceras orales, y otro con espondiloartropatía axial, dos de ellos con proctalgia o urgencia defecatoria, en todos se realizó tiempo de inducción de 8 semanas, 3 presentaron remisión clínica, y 1 respuesta clínica. En solamente un caso hubo mejoría de la MEI, correspondiendo a un sujeto con espondiloartropatía axial. Todos presentaron mejoría de proctalgia y urgencia defecatoria. En 3/4 se logró suspender el corticoide. En cuanto a seguridad, en un caso se presentó infección. No se presentaron eventos adversos medicamentosos. Ningún paciente requirió de suspensión de upadacitinib, hospitalizaciones o colectomía.

Además de la cohorte descrita, se presentó un caso pediátrico: una paciente de 14 años con EC fistulizante perianal desde los 3 meses de vida, refractaria a infliximab (20 mg/kg mensual) pese al ajuste por niveles y uso de azatioprina. Posteriormente, desarrolló anticuerpos contra infliximab y no respondió a vedolizumab. Debido a la inflamación persistente y desnutrición severa, requirió nutrición parenteral. La RMN pélvica mostró progresión de la fistula interesfinteriana, manejada con cirugía pediátrica y colostomía por refractariedad. Ante la actividad luminal y perianal persistente, además de síntomas articulares, se inició upadacitinib tras decisión en junta multidisciplinaria. Según reportes en la literatura sobre su uso en pediatría, se optó por una dosis de 45 mg diarios durante la fase de inducción<sup>(33-35)</sup>. La paciente presentó remisión clínica significativa tras 1 semana de inicio del tratamiento, con mejoría tanto del compromiso nutricional y perianal al mes del tratamiento.

## Seguridad

De los 26 pacientes, 5 (19,3%) presentaron eventos adversos (3 casos de acné, un caso de infección leve y un caso de infección severa). No se notificaron casos de infección por herpes zóster. En pacientes con CU, 2/16 (12,5%) presentaron acné tras la inducción y en un caso infección gastrointestinal leve la cual fue manejada con metronidazol. En pacientes con EC, un paciente requirió la interrupción de upadacitinib, debido a falta de respuesta y sepsis grave. Un paciente presentó acné tras la inducción. No se notificaron eventos tromboembólicos, cardiovasculares ni leucopenia, tampoco alteración hepática o renal, ni infección por herpes zóster. En total, 4/26 pacientes (15,4%) fueron vacunados contra el herpes zóster antes del inicio del tratamiento, dos con CU y dos con EC, en los cuatro casos con vacuna de virus vivos atenuados, debido a la disponibilidad nacional.

## Manifestaciones extraintestinales

Previo al inicio de upadacitinib 12/26 (46,15%) pacientes presentaban historia de MEI, de los cuales 6/12 tenían EC y 6/12 CU; 6/12 (50%) presentaban 2 o más MEI de modo concomitante. Las más frecuentes correspondieron a artritis periférica en 4/12 (33,3%) sujetos, espondiloartropatía axial en 3/12 (25%) pacientes, y colangitis esclerosante primaria en 2/12 pacientes (16,6%). En 9/12 (75%) de estos pacientes presentaron remisión de la MEI tras el inicio de upadacitinib. La MEI resolvió tras la inducción con upadacitinib en tres casos de espondiloartropatía axial, tres de artritis periférica, dos de artritis psoriásica, y uno de escleritis. En los pacientes con CU y MEI, el 66,6% (4/6) usaba previamente anti-TNF, el 33,3% (2/6) uso previo de anti-integrina, el 16,7% (1/6) uso previo de tofacitinib, y el 33,3% (2/6) eran naïve a terapia biológica. En cuanto a EC y MEI, todos tenían uso previo de Anti-TNF, y 83,3% uso previo de anti-integrina.

En relación a uso de esteroide e immunosupresión, 5/12 (41,6%) pacientes con EI y MEI tenían uso de esteroide previo al inicio de upadacitinib, de los cuales 4 pacientes tenían EC. De los pacientes con EI y MEI con uso de esteroide previo al inicio de upadacitinib, 3/5 (60%) pacientes lograron suspender esteroide en la inducción y 2/5 (40%) disminuir la dosis de esteroide en la inducción posterior al inicio de upadacitinib. La presencia de MEI se asoció a mayor riesgo de requerir inducción por tiempo prolongado (OR 3; IC 95%: 0,44-20,4; p=0,26) pero sin significancia estadística. 6/12 pacientes con EI y MEI requirieron de uso de inmunomodulador previo al inicio de upadacitinib, correspondiendo a dos casos con EC y cuatro casos con CU.

Al analizar de acuerdo a tipo de EI, en pacientes con CU y MEI, 66,7% (4/6) con uso de corticoides previo al inicio de Upadacitinib, de estos, (4/6) 66,7% pudieron suspenderlo tras la inducción, y 33,3% (2/6) pudieron reducir la dosis. Mientras que de los pacientes con EC y MEI, 16,7% (1/6) con uso de corticoides en la inducción, logrando disminuir la dosis tras la inducción.

En cuanto a objetivos terapéuticos de EI en pacientes con MEI, en pacientes con CU y MEI 4/6 (66,6%) presentaron respuesta clínica, y 2/6 (33,3%) remisión clínica. Mientras que, en EC, 5/6 (83,3%) presentaron respuesta clínica, y 1/6 (16,7%) remisión clínica. Al analizar objetivos terapéuticos enfocados a MEI, en pacientes con CU y MEI, 66,7% logró respuesta clínica y remisión de la MEI en la inducción y en pacientes con EC y MEI 33,3% lograron respuesta clínica y 66,6% remisión de MEI en la fase de inducción. En cuanto a seguridad, en dos casos de pacientes con MEI (1 con EC y otro con CU), se presentó acné tras la inducción.

## DISCUSIÓN

Este primer estudio en Latinoamérica demuestra la eficacia y seguridad de upadacitinib en EI, con resultados prometedores en escenarios clínicos complejos y opciones

terapéuticas limitadas. Es eficaz en EII moderada-grave, refractaria a terapias avanzadas, con exposición previa a biológicos, MEI o alto riesgo de colectomía, y en pacientes que requieren terapia personalizada. Además de controlar la enfermedad, reduce la dependencia de corticosteroides, la necesidad de colectomía y síntomas como proctalgia y urgencia defecatoria, con un perfil de seguridad adecuado.

En el presente estudio pese al reducido número de pacientes, inferior al de otras cohortes, sus datos corroboran una respuesta adecuada en la inducción y se aproximan a lo descrito en la literatura<sup>(8,10,36)</sup>. En CU, el estudio de fase 3 por Danese y cols., se observó remisión clínica del 26% y 34% en dos estudios de inducción diferentes, y de respuesta clínica de hasta el 54% en la terapia de inducción con upadacitinib en comparación a placebo<sup>(8)</sup>. Mientras que, en EC, los estudios U-EXCEL y U-EXCEED, reportaron remisión clínica del 49,5% y del 38,9% y respuesta clínica del 64%<sup>(10)</sup>. En cuanto a remisión bioquímica, están los datos del estudio de experiencia en mundo real por Friedberg *et al.* en el que se incluyeron pacientes con CU y EC, en el que se encontró normalización de marcadores bioquímicos del 64%<sup>(36)</sup>. Estos resultados corroboran su eficacia a corto plazo y sugieren que, en comparación con otras cohortes internacionales, los pacientes incluidos en este estudio son probablemente similares en su refractariedad a los tratamientos inmunosupresores.

El interés en evaluar la urgencia defecatoria en respuesta al tratamiento con upadacitinib en EII se centra en la relevancia clínica de estos síntomas para la calidad de vida y el manejo de la enfermedad<sup>(37)</sup>. Para CU, se encuentran los resultados del estudio U-ACHIEVE, en el que el tratamiento con upadacitinib mejoró la ausencia de urgencia defecatoria y el dolor abdominal en un mayor porcentaje de pacientes, con una mejora observada tan pronto como a las dos semanas de tratamiento. A la semana 8, el 46% de los pacientes que recibieron 45 mg diarios no presentaron urgencia defecatoria, y el 38% no reportó dolor abdominal<sup>(38)</sup>. En EC, el estudio de Colombel *et al.* que demostró mejoría significativa en la frecuencia de heces y en la puntuación de dolor abdominal, con resultados observables desde el día 5 o 6 de tratamiento con upadacitinib<sup>(39)</sup>. El presente estudio encontró frecuencias que se aproximan a lo previamente descrito, siendo del 56,25% para CU y 30% en EC. Todos estos hallazgos resaltan la eficacia de upadacitinib para controlar los síntomas que más afectan a la calidad de vida de los pacientes con EII.

También, se documentaron casos de no respondedores. Este resultado clínico se ha venido conociendo cada vez más en la experiencia de uso de upadacitinib. La extensión de la terapia inducción para ser beneficiosa para aquellos casos sin respuesta inicial, permitiendo que una proporción significativa de pacientes alcance una respuesta clínica que les permita continuar con la terapia de mantenimiento<sup>(25,40,41)</sup>. En el caso específico de CU, se encuentra la experiencia descrita por Panaccione *et al.*<sup>(25)</sup>, en el que se identificaron aproximadamente 19,2% de

pacientes no respondedores, sin lograr respuesta clínica después de 8 semanas de tratamiento con upadacitinib a 45 mg diarios. No obstante, el 59,1% de estos pacientes que inicialmente no respondieron lograron una respuesta clínica al extender la terapia de inducción a 16 semanas. Lo cual sugiere que ajustar la dosis o prolongar el tratamiento podría ser beneficioso para algunos pacientes. En nuestra experiencia, un paciente con CU fue no respondedor a terapia de inducción estándar y requirió extensión de la terapia a 16 semanas, con resultados clínicos satisfactorios, siendo concordante con lo descrito en la literatura<sup>(25)</sup>. Sin embargo, la decisión de extender la terapia debe ser cuidadosamente evaluada, considerando el perfil de seguridad y la respuesta individual del paciente.

En cuanto a MEI, en el presente estudio se encontró remisión clínica de la MEI en 75% de los pacientes tras inducción con upadacitinib, en su mayoría correspondiendo a pacientes con MEI articulares, refractarios a terapia biológica previa, con menor uso de esteroide e inmunomodulador, y concomitantemente con resultados clínicos óptimos en objetivos terapéuticos para EII. Aunque la experiencia actual con el uso de upadacitinib para las MEI en pacientes con EII es promisoria, aún se encuentra en etapas tempranas de investigación. Este fármaco ha sido eficaz en el tratamiento de MEI como la espondiloartritis periférica relacionada con EC, provocando la remisión clínica tanto de la enfermedad intestinal como de la manifestación articular sin que se produjeran eventos adversos significativos<sup>(42)</sup>. El estudio de García y cols., de carácter multicéntrico realizado en España, evaluó la eficacia, la seguridad y la efectividad a largo plazo de upadacitinib en pacientes con EII, incluido aquellos con MEI. Se evidenció una mejora en el 80% de los pacientes con enfermedades inmunomediadas activas o MEI tras el inicio de terapia<sup>(16)</sup>. Los datos del presente estudio están en concordancia con lo establecido en la literatura<sup>(16,42)</sup> y muestran resultados promisorios para otras MEI articulares, como espondiloartropatía axial y artritis psoriásica, asociadas a EII. Upadacitinib es un fármaco a tener en cuenta especialmente en pacientes con EII moderada a grave con MEI articulares y refractariedad a terapia biológica, llevando a remisión clínica de la MEI como de la EII, con adecuado perfil seguridad y menor requerimiento de corticoide. No obstante, es necesaria más investigación para confirmar estos hallazgos y establecer recomendaciones clínicas específicas.

En relación a eventos adversos, los más descritos en pacientes con EII incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, aumento de la creatina fosfoquinasa, acné, neutropenia, elevación de enzimas hepáticas y erupciones cutáneas<sup>(8,43)</sup>. Con respecto al riesgo de eventos adversos graves, como eventos cardiovasculares mayores, tromboembolismo venoso y malignidad, la edad avanzada (mayor de 50 años) y la presencia de factores de riesgo cardiovascular se han asociado de modo independiente<sup>(44)</sup>. En el caso de infecciones graves, como la infección por herpes zóster y el cáncer de piel no melanoma, la incidencia es mayor en poblaciones con mayor riesgo cardiovascular

en comparación con otros tratamientos, en pacientes tratados con upadacitinib<sup>(44)</sup>. Asimismo, las mujeres pueden experimentar más problemas musculoesqueléticos, infecciones y anomalías en las pruebas de laboratorio, mientras que los hombres pueden tener más trastornos musculoesqueléticos y de la piel<sup>(45)</sup>. Los hallazgos del presente estudio coinciden con información previa acerca de seguridad de upadacitinib en pacientes con EII<sup>(8,36)</sup>. Estos datos incluyen los estudios clínicos de fase 3 para CU, en los que se informó que el acné fue un evento adverso común, que ocurrió en aproximadamente el 5% de los pacientes en uno de los estudios de inducción y el 7% en otro (8). Por otro lado, en un estudio de experiencia del mundo real, se informó que el acné fue el evento adverso más frecuente y se presentó en el 22,9% de los pacientes<sup>(36)</sup>. No se conoce con certeza cómo el uso de upadacitinib está asociado a la aparición de acné, se cree que está relacionado con la inhibición de la vía de la JAK, específicamente JAK1, cuya función es regular las respuestas inmunitarias y la inflamación<sup>(46,47)</sup>. La inhibición de JAK1 modifica el equilibrio de citoquinas y otros mediadores inflamatorios que afectan a la función de las glándulas sebáceas, lo que podría contribuir al desarrollo del acné<sup>(46,48)</sup>. También, se ha descrito que su incidencia es mayor en pacientes más jóvenes y en mujeres<sup>(46)</sup>. El acné asociado a upadacitinib es generalmente de gravedad leve a moderada y pueden utilizarse terapias tópicas para tratarlo, o en muchos casos no es necesario ningún tipo de intervención<sup>(46)</sup>. Ninguno de los pacientes necesitó tratamiento tópico y el hallazgo de acné inducida por upadacitinib no se asoció a ningún evento cardiovascular. No se detectó ningún caso de tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, esto sigue siendo un problema, ya que la mayoría de los pacientes de este estudio, aunque tratados con upadacitinib 45 mg al día, tenían menos de 50 años de edad y no presentaban factores de riesgo cardiovascular asociados ni antecedentes de TEV, y esto difiere de lo incluido en otros estudios<sup>(44,45)</sup>.

Este estudio tiene algunas limitaciones, que incluyen su carácter retrospectivo, llevado a cabo en más de cinco centros de referencia de EII, lo que aporta credibilidad a los resultados. El tamaño de la muestra es otra limitación; estudios previos han evaluado muestras de estudio con un mayor número de participantes<sup>(16,18,19,36)</sup>. No obstante, conviene señalar que la epidemiología de la EII es diferente en las distintas regiones del mundo, y que upadacitinib se ha utilizado antes de su aprobación en Colombia en otras áreas geográficas para el tratamiento de la EII. También cabe señalar las dificultades en el seguimiento clínico y paraclínico de estos pacientes. Por un lado, en algunos centros hubo problemas para realizar pruebas paraclínicas de seguimiento (PCR, calprotectina), posiblemente relacionados con factores socioeconómicos y de administración de salud a nivel local. Por otra parte, algunos aspectos evaluados en el estudio, como los tiempos de seguimiento de los pacientes con EII, el diagnóstico y la evaluación de los resultados clínicos de la MEI, y la evaluación de la urgencia defecatoria, podrían variar entre los diferentes centros del estudio. Sin embargo, el nivel de eficacia documentado es coherente con la

mejoría clínica y la normalización de los biomarcadores inflamatorios y los datos de resultados clínicos en MEI y seguridad respaldan los resultados del presente estudio.

En conclusión, este primer estudio en vida real sobre upadacitinib en EII en Latinoamérica muestra resultados coherentes con la literatura. Upadacitinib es una opción eficaz y segura en EII moderada/grave, en pacientes naïve y expuestos a biológicos. Logró alta respuesta en inducción, sin eventos trombóticos o cardiovasculares, con excelente resolución de urgencia defecatoria. En pacientes con MEI, especialmente articulares en EC, mostró eficacia y seguridad. En CU no respondedores, la inducción extendida a 16 semanas fue efectiva. Se requieren estudios prospectivos con más pacientes para confirmar estos hallazgos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
2. Herrera-deGuise C, Serra-Ruiz X, Lastiri E, Borruel N. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1089099. doi: 10.3389/fmed.2023.1089099.
3. Caballero-Mateos AM, Cañadas-De la Fuente GA. Game changer: How Janus kinase inhibitors are reshaping the landscape of ulcerative colitis management. *World J Gastroenterol*. 2024;30(35):3942-53. doi: 10.3748/wjg.v30.i35.3942.
4. Faggiani I, D'Amico F, Bernardi F, Bencardino S, Allocat M, Furfaro F, et al. Evaluating the pharmacokinetics of upadacitinib for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024;20(5):297-305. doi: 10.1080/17425255.2024.2349711.
5. Dignass A, Esters P, Flauaus C. Upadacitinib in Crohn's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(4):359-70. doi: 10.1080/14656566.2024.2333964.
6. Núñez P, Quera R, Yarur AJ. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Diseases. *Drugs*. 2023;83(4):299-314. doi: 10.1007/s40265-023-01840-5.
7. Food and Drug Administration. Rinfoq. Label via DailyMed. FDA; 2024.
8. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenblom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5.
9. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanda S, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2139-2149.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.030.
10. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. doi: 10.1056/NEJMoa2212728.
11. Balderramo D, Quaresma AB, Olivera PA, Savio MC, Villamil MPG, Panaccione R, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease in Latin America. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(3):263-72. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00284-4.

12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Medicamentos y productos biológicos. Bogotá: INVIMA; 2024. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biolog>
13. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71(10):1976-87. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326390.
14. Farkas B, Bessisow T, Limdi JK, Sethi-Arora K, Kagramanova A, Knyazev O, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Selective JAK Inhibitors in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Retrospective, Multicentre Study. *J Clin Med*. 2024;13(24):7804. doi: 10.3390/jcm13247804.
15. Akiyama S, Shimizu H, Tamura A, Yokoyama K, Sakurai T, Kobayashi M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Three Janus Kinase Inhibitors in Ulcerative Colitis: A Real-World Multicentre Study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2025;61(3):524-537. doi: 10.1111/apt.18406.
16. García MJ, Brenes Y, Vicuña M, Bermejo F, Sierra-Ausín M, Vicente R, et al. Persistence, Effectiveness, and Safety of Upadacitinib in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Real Life: Results From a Spanish Nationwide Study (Ureal Study). *Am J Gastroenterol*. 2024;120(7):1593-1604. doi: 10.14309/ajg.00000000000003243.
17. Hosomi S, Nishida Y, Fujiwara Y. Efficacy of Upadacitinib As a Second-line JAK Inhibitor in Ulcerative Colitis: A Case Series. *Intern Med*. 2024;63(13):1882-5. doi: 10.2169/internalmedicine.2653-23.
18. Odah T, Karime C, Desai A, Picco MF, Kinnucan JA, Hashash JG, et al. Response to Upadacitinib in Patients with Inflammatory Bowel Disease Previously Treated with Tofacitinib. *Dig Dis Sci*. 2024;69(10):3911-3919. doi: 10.1007/s10620-024-08630-3.
19. Zheng D, Yu W, Wang Y, Huang YH, Jiang M, Dai C. Effectiveness and safety of upadacitinib for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of RCT and real-world observational studies. *Int Immunopharmacol*. 2024;126:111229. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111229.
20. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.
21. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
22. Kawakatsu S, Zhu R, Zhang W, Tang MT, Lu T, Quartino AL, et al. A longitudinal model for the Mayo Clinical Score and its sub-components in patients with ulcerative colitis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2022;49(2):179-90. doi: 10.1007/s10928-021-09789-2.
23. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
24. Khanna R, Zou GY, Stitt L, Feagan BG, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Responsiveness of Endoscopic Indices of Disease Activity for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1584-92. doi: 10.1038/ajg.2016.580.
25. Panaccione R, Danese S, Zhou W, Klaff J, Ilo D, Yao X, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for 16-week extended induction and 52-week maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(3):393-408. doi: 10.1111/apt.17816.
26. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(6):801-13. doi: 10.1111/apt.13948.
27. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: Looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(3):315. doi: 10.1007/s11894-013-0315-7.
28. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1645-53. doi: 10.1097/MIB.0b013e318283a4b3.
29. Guillo L, Abreu M, Panaccione R, Sandborn WJ, Azevedo VF, Gensler L, et al. Endpoints for extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease trials: the EXTRA consensus from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(3):254-61. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00297-1.
30. Falloon K, Cohen B, Ananthakrishnan AN, Barnes EL, Bhattacharya A, Colombel JF, et al. A United States expert consensus to standardise definitions, follow-up, and treatment targets for extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(9):1179-91. doi: 10.1111/apt.16853.
31. Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Louis E, Atreya R, Rubin DT, Lindsay JO, et al. Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):2096-106. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.026.
32. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
33. Liu Y, Song XM, Xiang LY, Tan W, Zou M, Guo H. Rapid Remission With Upadacitinib in a Child With Refractory Crohn's Disease and ATM Mutation: A Case Report. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2024;101:100756. doi: 10.1016/j.curtheres.2024.100756.
34. Spencer EA, Bergstein S, Dolinger M, Pittman N, Kellar A, Dunkin D, et al. Single-center Experience With Upadacitinib for Adolescents With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(11):2057-2063. doi: 10.1093/ibd/izad300.
35. Collen LV. Rapid Clinical Remission With Upadacitinib in a Pediatric Patient With Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1175-6. doi: 10.1093/ibd/izad048.
36. Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, Picker EA, et al. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1913-1923.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.001.
37. Kulyk A, Shafer LA, Graff LA, Stone J, Witges K, Targownik LE, et al. Urgency for bowel movements is a highly discriminatory symptom of active disease in persons with IBD (the Manitoba Living with IBD study). *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(11-12):1570-80. doi: 10.1111/apt.17241.
38. Ghosh S, Gonzalez YS, Zhou W, Clark R, Xie W, Louis E, et al. Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates with Quality of Life Improvements in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(12):2022-30. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab099.
39. Colombel JF, Hisamatsu T, Atreya R, Bresso F, Thin L, Panaccione R, et al. Upadacitinib Reduces Crohn's Disease Symptoms Within the First Week of Induction Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(8):1668-77. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.027.
40. Mohamed MEF, Klunder B, Lacerda AP, Othman AA. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in the Crohn's Disease CELEST Study and Bridging to the Extended-

Release Formulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):639-49. doi: 10.1002/cpt.1668.

41. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus E V, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2123-2138.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.047.

42. Suzuki K, Akiyama M, Inokuchi H, Saito K, Hanaoka H, Kaneko Y. Successful treatment of Crohn's disease-related peripheral spondyloarthritis with upadacitinib: two case reports and case-based review. *Rheumatol Int.* 2024;44(12):3127-3133. doi: 10.1007/s00296-024-05735-w.

43. Napolitano M, D'amico F, Ragaini E, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Evaluating Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development, and Potential Position in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1897-913. doi: 10.2147/DDDT.S340459.

44. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: Integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(9):1130-41. doi: 10.1136/ard-2023-223916.

45. Yuan J, Lu HX, Zuo X, Yin L, Pu Y, Zhang J. Adverse Event Assessment of Upadacitinib: A Pharmacovigilance Study Based on the FAERS Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024;33(10):e70030. doi: 10.1002/pds.70030.

46. Martinez J, Manjaly C, Manjaly P, Ly S, Zhou G, Barbieri J, et al. Janus Kinase Inhibitors and Adverse Events of Acne: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology.* 2023;159(12):1339-45. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.3830.

47. Sun C, Su Z, Zeng YP. Association of risk of incident acne and treatment with systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res.* 2023;72(9):1861-71. doi: 10.1007/s00011-023-01789-x.

48. Mendes-Bastos P, Ladizinski B, Guttman-Yassky E, Jiang P, Liu J, Prajapati VH, et al. Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(4):784-91. doi: 10.1016/j.jaad.2022.06.012.