

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Traballo de
Fin de Grao

TRATAMIENTO CON ANTI-IL 12-23 EN ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA A ANTI – TNF

ANTI-IL 12-23 TREATMENT IN REFRACTARY CROHN’S DISEASE

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

EFFECTIVENESS AND SECURITY OF USTEKINUMAB IN CROHN’S DISEASE

Sara Martínez Nogueira
María Luisa de Castro Parga
Natalia García Morales

Xuño 2022

Resumen

Resumen

Antecedentes

En la enfermedad de Crohn disponemos actualmente de varios tratamientos biológicos modificadores del curso de la enfermedad como los anti – TNF y el objeto de este estudio, el anti-IL 12 – 23 Ustekinumab.

Los objetivos de este trabajo son determinar la efectividad, seguridad y persistencia en el tiempo que tiene el Ustekinumab en la enfermedad de Crohn refractaria, así como la necesidad y eficacia de su intensificación.

Método

Primero se realizó una búsqueda sistemática a través de los portales científicos Google Scholar, PUBMED y UptoDate, para seleccionar aquellos estudios que tuvieran relevancia para la introducción general y específica del trabajo y que hubieran pasado por una revisión de pares.

El cuerpo del trabajo consiste en el estudio observacional retrospectivo de cohortes USTEvolution realizado en el área sanitaria de Vigo.

Resultados

Las tasas de respuesta y remisión fueron del 73,9% y 21,7% respectivamente a 16 semanas, del 68,1% y 23,2% a 6 meses, del 55,1% y 20,3% a 12 meses, del 31,8% y 24,6% a 24 meses y del 29% y 20,3% a 36 meses.

Se detectaron efectos adversos en un 10,1% de los pacientes, siendo retirado el tratamiento en 1 paciente.

La intensificación fue necesaria en un 42% de los casos, y en estos fue efectiva en un 89,6% de las ocasiones

Conclusiones

El ustekinumab es seguro y efectivo en nuestra población diana, y la intensificación del tratamiento es eficaz en caso de ser necesaria.

Palabras clave: base de datos, efectividad, Enfermedad de Crohn, seguridad, tratamiento, Ustekinumab.

Abstract

Background

Currently, there are several available biological disease – modifying lines of treatment for Crohn’s disease. Among them are anti -TNFs and the subject of this study, anti – IL 12 – 23 ustekinumab.

The aim of this project is determining security, effectiveness and drug persistence through time that treatment with Ustekinumab might have in refractory Crohn’s disease, as well as discerning the need for dosage intensification and its results.

Methods

Firstly, Google Scholar, PUBMED, and UptoDate were systematically searched and studies that were currently relevant to the theme and properly peer reviewed were selected for this review.

The main body of this work is based on the USTRevolution observational retrospective study conducted in the sanitary district of Vigo.

Findings

Response and remission rates were 73.9% and 21.7% respectively at 16 weeks, 68,1% and 23,2% at 6 months, 55,1% and 20,3% at 12 months, 31,8% and 24,6% at 24 months and 29% and 20,3% at 36 months.

Adverse effects were reported in 10,1% of patients and forced discontinuation on 1 patient.

Treatment intensification was required in 42% of patients and was effective in 89.6% of those cases.

Conclusion

Ustekinumab is a safe and effective drug for our focus group, and dose intensification proves successful when necessary.

Key words: Crohn’s disease, database, effectiveness, safety, treatment, Ustekinumab.

Resumo

Antecedentes

A Enfermidade de Crohn ten actualmente varias opcións de tratamento biolóxico modificador do seu curso, entre eles destacan os anti – TNF e o obxectivo deste traballo, o anti – IL 12 – 23 Ustekinumab.

A finalidade deste traballo é determinar a seguridade, efectividade e persistencia no tempo do Ustekinumab nos casos de Enfermidade de Crohn refractaria, así como a necesidade de intensificación e a súa eficacia.

Método

Para elaborar a introducción realizouse unha busca sistemática nos portais científicos Google Scholar, PUBMED e UpToDate e seleccionáronse aqueles artigos que fosen relevantes para o traballo.

Na parte central deste documento revísanse os datos clínicos do proxecto USTEvolution, un estudo retrospectivo observacional na área sanitaria de Vigo.

Resultados

As taxas de resposta e remisión foron do 73,9% e 21,7% respectivamente as 16 semanas, do 68,1% e 23,2% os 6 meses, do 55,1% e 20,3% os 12 meses, do 31,8% e 26,4% os 24 meses e do 29% e 20,3% os 36 meses.

Detectáronse efetos adversos nun 10,1% dos doentes, debéndose retirar o tratamento en 1 doente.

A intensificación foi necesaria nun 42% dos casos, e foi efetiva nestos un 89,6% das veces.

Conclusiones

O ustekinumab é seguro e efectivo na nosa poboación, e a intensificación do tratamento é unha medida eficaz no caso que sexa precisa.

Termos clave: Base de datos, efectividade, Enfermidade de Crohn, seguridade, tratamento, Ustekinumab.

Índice general

Resumen	2
Resumen.....	2
Abstract	3
Resumo.....	4
Índice general.....	5
Índice de tablas, gráficos o figuras	8
Justificación de la elección temática	9
1. Introducción	10
1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Crohn y colitis ulcerosa	10
2. Enfermedad de Crohn	10
2.1 Epidemiología de la Enfermedad de Crohn	10
2.2 Etiopatogenia de la EC.....	11
2.2.1 Genómica molecular.....	11
2.2.2 Papel del tabaco en la EC.....	12
2.3 Identificación de la enfermedad de Crohn: ⁽²⁾	12
2.3.1 Localización.....	12
2.3.2 Fenotipia y caracterización clínica.....	12
2.4 Diagnóstico de la Enfermedad de Crohn	14
2.4.1 Analítica ^(6,8,15)	15
2.4.2 Pruebas de imagen	16
2.4.3 Endoscopia con biopsia: El gold standard	16
2.5 Principios del tratamiento de la EC	17
2.5.1 Tratamiento médico	17
2.5.2 Tratamiento quirúrgico.....	18
3. Tratamiento biológico en la EC.....	19
3.1 Principios del tratamiento con agentes biológicos	19
3.2 Tratamiento con Anti – TNFs	19
3.2.1 Principios de farmacoterapia	19
3.2.2 Contraindicaciones y efectos secundarios	20

3.2.3	Resistencia a los anti – TNFs: predicción del fallo terapéutico.....	21
3.3	Tratamiento con anti – integrina $\alpha 4\beta 7$	21
3.4	Tratamiento con anti IL 12 – 23	22
3.4.1	Farmacodinamia.....	22
3.4.2	Indicaciones actuales en EC	23
3.4.3	Eficacia de Ustekinumab a corto y largo plazo	23
3.4.4	Seguridad del Ustekinumab	25
3.5	Justificación del estudio: Interrogantes a resolver	25
Planificación		26
1.1	Método	26
1.1.1	Hipótesis	26
1.1.2	Tipo de estudio.....	26
1.1.3	Objetivos.....	26
1.1.4	Selección de información.....	26
1.1.5	Diseño del estudio e inclusión de pacientes	27
1.1.6	Análisis estadístico.....	27
1.1.6.1	Aspectos ético – legales.....	28
4.	Resultados.....	29
1	Características de la cohorte USTEvolution	29
2	Evaluación del fármaco	32
2.1	Efectividad del ustekinumab.....	32
2.1.1	Necesidad de intensificación de Ustekinumab.....	35
2.2	Seguridad del ustekinumab	35
Conclusiones y ampliación		36
1	Discusión	36
2	Conclusiones	38
Agradecimientos		39
Bibliografía		40

Índice de abreviaturas

Anti – IL. Anti – interleucina

AZT. Azatioprina.

CDAI. Clinical disease activity index/ índice clínico de la actividad de la enfermedad.

CDs. Células dendríticas.

CF. Calprotectina fecal.

EC. Enfermedad de Crohn.

EII. Enfermedad intestinal inflamatoria

GETECCU. Grupo español de trabajo en la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

GI. Gastrointestinal.

GM – CSF. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

HSTCL. Linfoma de célula T hepatoesplénico.

IL. Interleucina

IV. Intravenoso

PCR. Proteína C reactiva.

RRP. Receptor intracelular de reconocimiento de patrones.

TAC. Tomografía axial computerizada.

TACE. Enzima convertidora de TNF α

TNF α . Factor de necrosis tumoral humana alfa.

VSG. Velocidad de sedimentación globular.

RM. Resonancia magnética.

Índice de tablas, gráficos o figuras

Tabla I: <i>Clasificación de Montreal en la EC</i>	13
Tabla II: <i>Escala numérica HBI</i>	14
Tabla III: <i>Escala numérica CDAI</i>	14
Tabla IV: <i>Signos y síntomas que pueden orientar a EII</i>	15
Tabla V: <i>Datos poblacionales de estudios de eficacia Ustekinumab en España</i>	24
Tabla VI: <i>Resultados de estudios españoles sobre efectividad Ustekinumab</i>	24
Tabla VII: <i>Protocolo de intervalos de dosis con Ustekinumab</i>	30
Tabla VIII: <i>Motivos de inicio de Ustekinumab</i>	30
Tabla IX: <i>Características fenotípicas y de enfermedad de la muestra a evaluar</i>	31
Tabla X: <i>Necesidad de corticoides al inicio y a las 16 semanas</i>	32
Tabla XI: <i>Comparación de valores analíticos basales con los registrados a los 6 meses</i>	32
Tabla XII: <i>Eficacia del tratamiento a lo largo del seguimiento</i>	34
Tabla XIII: <i>Resultado de la primera intensificación</i>	35
Tabla XIV: <i>Efectos adversos de la terapia con Ustekinumab en nuestra cohorte</i>	35
Imagen I: <i>Vía de la IL23-Th17⁽¹⁾</i>	11
Imagen II: <i>Patrones de la EC⁽²⁾</i>	13
Imagen III: <i>Vía del TNF-α⁽¹⁾</i>	20
Imagen IV: <i>Subunidades de las IL 12 y 23⁽³⁵⁾</i>	22
Imagen V: <i>Cadena de inflamación de las IL 12-23 en EC⁽³⁶⁾</i>	22
Figura I: <i>Distribución por edades de los pacientes</i>	29
Figura II: <i>Flujograma de inclusión y evolución de pacientes en el seguimiento</i>	29
Figura III: <i>Gráfica de Kaplan – Meier de supervivencia a lo largo del tiempo</i>	34
Figura IV: <i>Pacientes en el seguimiento según el momento en el que necesitaron intensificaciones</i>	35

Justificación de la elección temática

La prevalencia y la incidencia de la Enfermedad de Crohn (EC) está en aumento en los últimos años por múltiples factores conocidos, como el sedentarismo y las dietas ultraprocesadas que son parte del estilo de vida de países más desarrollados; y otros aún desconocidos. Los tratamientos de esta enfermedad están, por ello, en constante evolución y desarrollo, a medida que vamos conociendo nuevas dianas en las que centrarnos. En este trabajo pretendemos analizar la evolución de pacientes con EC a los que se les trata con uno de estos medicamentos, los anti IL 12 – 23.

1. Introducción

Desde su primera descripción en 1932 por los doctores Ginzburg, Oppenheimer y B. Crohn, de quien llevaría su nombre⁽³⁾, la detección, evolución y consecuente tratamiento de la Enfermedad de Crohn ha seguido avanzando hasta llegar a la creación de fármacos dirigidos a dianas concretas dentro de la cadena de inflamación intestinal: los anticuerpos monoclonales.

1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Crohn y colitis ulcerosa

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica inmunomediada, que localiza esencialmente en el íleon y colon su actividad, pese a que en la enfermedad de Crohn este no sea el único territorio que puede estar afecto.⁽⁴⁾ Su curso se caracteriza por alternar períodos de remisión entre períodos de actividad, o brotes, los cuales producen una inflamación en la pared intestinal que dificulta la digestión y absorción de los nutrientes y es causa de complicaciones.⁽⁵⁾

Dentro de la EII, se incluyen tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (EC), en la que nos centraremos en este trabajo. Entre los datos que dificultan en ocasiones su diferenciación, están la similitud de su epidemiología y manifestaciones clínicas y en ocasiones la existencia de características radiológicas e histológicas compatibles con ambas. De hecho, hasta en un 10% de los casos no se puede concluir que los pacientes padezcan una u otra, por lo que se define su enfermedad como EII no clasificada, antes denominada colitis indeterminada.⁽⁴⁾

2. Enfermedad de Crohn

2.1 Epidemiología de la Enfermedad de Crohn

La EII es frecuente en la población europea, sobre todo en la raza caucásica, situando su máxima prevalencia en la etnia judía⁽⁶⁾. Los países del norte de Europa (escandinavos) presentan una mayor afectación, así como las áreas urbanas y la población con un perfil socioeconómico alto⁽²⁾. En nuestro país se diagnostican alrededor de 16 casos/100.000 personas cada año⁽⁷⁾.

Centrándonos en la Enfermedad de Crohn, su incidencia en Europa es de 12 casos/100.000 habitantes al año, y tiene una prevalencia de unos 320 casos/100.000 habitantes – un 0,3% de la población de países como Reino Unido o Alemania⁽⁶⁾.

En España, la EC representa un 42% de los casos diagnosticados de EII, y tiene una incidencia de 7,5 casos/100.000 personas-año⁽⁴⁾.

Por otra parte, la afectación de la EC es equivalente en ambos géneros, pero cambia según el rango de edad, describiéndose clásicamente un pico de incidencia entre los 15 y 30 años y un segundo pico – menos acusado – entre los 60 y 80 años. La edad media

de diagnóstico está en torno a los 40 años y se suele retrasar unos 5 meses desde el inicio de los síntomas^(6,8).

La evolución de la enfermedad de Crohn es progresiva, y, en ausencia de tratamiento efectivo, agresiva. Al año del diagnóstico, un 28% de los pacientes precisan ingreso y un 5,6% cirugía; mientras que a los 5 años serán un 36% y 22% respectivamente ⁽⁹⁾.

2.2 Etiopatogenia de la EC

Pese a que aún no se conocen todos los factores que puedan en su conjunto ser causa suficiente para la aparición de esta enfermedad, se considera que la combinación de la susceptibilidad genética individual, factores ambientales – dieta deficiente, estilo de vida sedentario y contaminación – y la microbiota intestinal conducen a una respuesta inmune inadecuada de las células epiteliales de la mucosa intestinal y a una inflamación continuada. Esta inflamación se presenta en la EC en forma de granulomatosis transmural no necrosante.

2.2.1 Genómica molecular

Mediante estudios de asociación genómica, se han identificado hasta 140 locus de susceptibilidad a la EC⁽¹⁰⁾, entre los que destacan:

1. MUC-2. Su mutación produce una alteración del moco que separa la luz intestinal y el epitelio, lo que favorece la traslocación bacteriana de la microflora luminal⁽¹⁾.
2. DLG5. Codifica una proteína implicada en la integridad epitelial y por tanto en la permeabilidad intestinal⁽¹¹⁾.
3. NOD2 –CARD15. Codifica una proteína RRP del antígeno bacteriano muramilo dipéptido expresada en macrófagos, monocitos, linfocitos, CD4 y células epiteliales. La capacidad de presentación antigénica se exagera patológicamente si está afectado. Se ha demostrado la asociación de su mutación con un fenotipo fibroestenótico⁽¹⁰⁾.
4. HLA DR5. Implicado en la activación y reclutamiento de linfocitos T, provocando una inflamación patológica⁽¹⁾.
5. ATG16L1, IRGM. Están implicados en el proceso de autofagia, por lo que las células macrofágicas que lleguen al punto de inflamación no serán capaces de procesar adecuadamente los residuos, formándose así los granulomas⁽¹⁰⁾.

La inmunidad adaptativa tiene también un papel importante. La activación patológica de la cascada de inflamación implica un bombardeo de interleucinas (entre ellas la IL12 e IL23) que activan citoquinas, atraen y expanden las líneas de linfocitos y otras células inmunes (Th1, Th17) y perpetúan la inflamación. ⁽¹¹⁾ En concreto, la vía inflamatoria Th17 – IL23 expande los linfocitos Th17, que producen IL-17 y actúan sobre las células estromales para que expresen citoquinas proinflamatorias, promoviendo el reclutamiento de neutrófilos y la aceleración de la

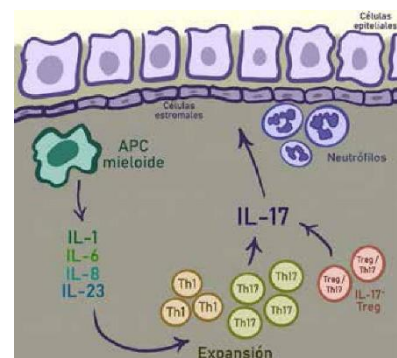


Imagen I: Vía de la IL23-Th17 ⁽¹⁾

inflamación a nivel local. Se han detectado en esta vía distintas mutaciones genéticas (IL23R, TNFSF15)⁽¹⁾.

Todas estas mutaciones presentan un cierto grado de asociación familiar, que puede llegar hasta un 10 – 20% de los casos actualmente diagnosticados, con un 18% de los casos en España con familiares de 1er grado con la patología. Hay también una concordancia del 37% para gemelos monocigóticos⁽⁶⁾. Todo esto implica un riesgo de alrededor del 9,2% de presentar EC si un progenitor está también diagnosticado^(11,12).

2.2.2 Papel del tabaco en la EC

Dentro de la epigenética y los factores ambientales, la mayor influencia a favor de desarrollar y empeorar el pronóstico de esta enfermedad es el tabaquismo. En España, el 38% de los diagnosticados en España fuman o fumaron⁽⁷⁾.

Fumar aumenta el riesgo de tener Crohn y de que se asocie a artritis periférica, de necesitar ingresos hospitalarios relacionados con el curso de esta enfermedad, de requerir cirugía (46% versus 38% en no fumadores) y de que esta sea menos efectiva, y por lo tanto sufrir recidivas⁽¹³⁾.

2.3 Identificación de la enfermedad de Crohn: ⁽²⁾

La enfermedad de Crohn es una patología autoinmune progresiva que cursa en brotes, con remisión y recaídas sintomáticas en su historia natural. Durante los episodios de actividad existen ciertos signos guía que orientarán a identificar la enfermedad de Crohn como tal – El caso típico es una persona joven, con dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y diarrea ⁽¹⁴⁾.

2.3.1 Localización

Pese a que puede afectar a cualquier segmento del tracto intestinal, desde la boca al ano – incluso dar manifestaciones extraintestinales – lo más habitual es su presentación ileal o ileocólica. ^(5,6).

Estos segmentos patológicos aparecen con distinta variedad en distintas alturas del trayecto gastrointestinal. Alrededor del 80% de los casos involucra el íleon terminal, aunque solo en el 30 – 35% será el único segmento afecto. En el 40-55% de los casos estará afectado tanto el íleon como el colon – sobre todo el derecho –. En el 20% restante compromete únicamente el colon, destacando aquí una diferencia con la CU, ya que solo el 50% tendrán afectación rectal a su diagnóstico⁽⁶⁾. Es menos frecuente la afectación yeyuno-ileal, gastro-duodenal o esofágica, aunque en pacientes jóvenes es frecuente evidenciar granulomas en muestras histológicas de antro gástrico⁽⁵⁾.

2.3.2 Fenotipia y caracterización clínica

La clasificación de Montreal es la más aceptada para definir la distribución y evolución desde un punto de vista macroscópico, teniendo en cuenta la clínica, la edad del diagnóstico, la extensión de la inflamación y el comportamiento biológico (**Tabla I**).

Según esta clasificación, la EC puede aparecer con 3 patrones: inflamatorio, fibroestenótico – obstructivo y penetrante – fistuloso. Al diagnóstico, el 80 – 90% de los pacientes presentarán el primero ⁽¹¹⁾, que sin embargo puede complicarse en los siguientes 5 – 10 años de evolución, apareciendo fístulas con formación de abscesos o perforaciones – 13% a 5 años y 48% a 10 – estenosis u oclusiones^(8,9). Además, un 36% de los pacientes ⁽²⁾ presentará una afectación perianal, caracterizada por fisuras, fístulas (10%) e incluso abscesos.

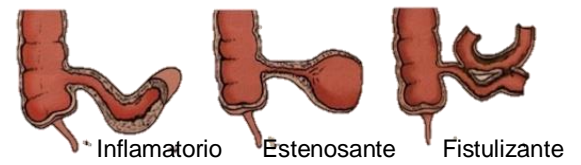


Imagen II: Patrones de la EC ⁽²⁾

En edades pediátricas, se utiliza la clasificación de Paris – modificación de la clasificación de Montreal – para evaluar posibles retrasos en el crecimiento, así como la más frecuente afectación alta, distal al ángulo de Treitz⁽¹¹⁾.

CLASIFICACIÓN DE MONTREAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN			
EDAD AL DIAGNÓSTICO		LOCALIZACIÓN	PATRÓN EVOLUTIVO
A1 ≤ 16 años	A1a <10a (Paris)	L1: Ileal	B1: Inflamatorio NO estenosante ni penetrante
	A1b >10a (Paris)		
A2 17 – 40 años		L2: Cólica	B2: Estenosante
A3 ≥ 40 años		L3: Ileocólica	B3: Penetrante
* L4/p pueden ser añadidos como modificadores cuando coexistan		L4: Digestivo superior *	p: Enfermedad perianal*

Tabla I: Clasificación de Montreal en la EC

La localización y el patrón o comportamiento determinarán la presentación de síntomas orientativos y la aparición de complicaciones asociadas.

En la afectación del colon distal o recto, lo más destacable es la rectorragia. A medida que nos alejamos del margen anal, la diarrea y el dolor abdominal sustituirán la rectorragia como síntomas predominantes^(2,8). Es también destacable la objetivación de masas palpables correspondientes a zonas inflamadas, sobre todo en colon ascendente e íleon terminal^(6,15). Estas masas pueden ir acompañadas de fiebre, sobre todo si hay sobreinfección. La afectación ileal implicará litiasis biliar o renal y esteatorrea por malabsorción^(6,15).

La EC puede debutar con diarrea crónica – lo más común y característico del patrón inflamatorio–; un abdomen agudo simulando apendicitis u oclusión intestinal; con síndrome febril, y, en algunos casos, con afectación perianal como manifestación inicial⁽⁶⁾. También se puede acompañar de afectación extraintestinal, con manifestaciones reumatológicas, cutáneas y oculares⁽²⁾.

El megacolon tóxico – parálisis de la musculatura del colon – puede aparecer durante un brote de colitis grave, siendo frecuente en los 2 primeros años desde el debut de la enfermedad⁽²⁾.

Un patrón estenosante puede provocar suboclusiones u oclusiones. Esto provocará un cuadro de ausencia de deposiciones, dolor y distensión abdominal.

En cuanto al patrón perforante – ulcerante, la formación de abscesos y fístulas internas se objetiva con datos de sobreinfección (fiebre, dolor abdominal). Las fístulas se pueden formar entre asas intestinales o con otros órganos abdominales, incluyendo vejiga y genitales.⁽¹⁶⁾

Además, la EC se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, en los pacientes con afectación cólica crónica de larga evolución^(2,8).

2.3.2.1 Gravedad de los brotes

La EC tiene una presentación clínica variada, por lo que es necesario realizar una valoración individualizada de la gravedad de esta afectación, para lo cual se emplean los índices clínicos IHB y CDAI.

El índice de Harvey – Bradshaw (HBI) (**Tabla V**) es la herramienta más utilizada en la clínica para estimar el grado de actividad y gravedad de la enfermedad. Precisa la exploración abdominal para determinar masas y dolor, la valoración clínica del estado general, y los datos de diarrea y posibles complicaciones en el día previo para dar un resultado numérico^(17,18).

Es una simplificación de la previa escala CDAI (**Tabla III**) que es el índice clínico preferido para estudios al ser el único que ha sido validado pero que necesita de la información clínica recogida en los 7 días previos y además de estos datos considera el nivel de hematocrito (anemia) y las desviaciones de peso estándar⁽¹⁹⁾ y es, por lo tanto, más complejo.

<5	Remisión
5-7	Leve
8-16	Moderado
>16 puntos	Grave

Tabla II: Escala numérica HBI

<150 puntos	Remisión
150 – 220 puntos	Leve
220 – 450 puntos	Moderado
>250 puntos	Grave

Tabla III: Escala numérica CDAI

2.4 Diagnóstico de la Enfermedad de Crohn

Una vez establecida la sospecha clínica (**Tabla III**⁽¹¹⁾), el siguiente paso es discernir si la enfermedad ante la que estamos es efectivamente EC.

Para ello, disponemos de marcadores analíticos, pruebas de imagen – resonancia magnética, TC y ecografías – endoscopia con toma de muestras e histología^(6,15).

El diagnóstico diferencial incluye la colitis aguda isquémica o la colitis ulcerosa, la enterocolitis infecciosa – incluyendo la pseudomembranosa por *Clostridium Difficile* –, la apendicitis aguda, tumores abdominales, diverticulitis o la celiacía⁽⁸⁾.

Signos y síntomas de alarma para la detección de EI	
Síntomas de alarma	
Rectorragia sin patología anal benigna que lo justifique	
Pérdida <u>involuntaria</u> de >1kg de peso	
<i>Pediatría</i> : Retraso de talla de > – 1DS de la talla diana	
<u>Síntomas extraintestinales</u>	<i>Oculares</i> : Uveítis (HLA27), epiescleritis (Crohn)
	<i>Dermatológicas</i> : eritema nodoso , aftas bucales
	<i>Articulares</i> : artritis periférica (EC colon), espondilitis anquilosante
Marcadores analíticos y fecales	
<u>Hemoglobina</u>	4 – 12 años < 11,4 g/dl
	12 – 18 años < 13 (<i>niños</i>) / < 11,9 (<i>niñas</i>)
	> 18 años < 12 g/dl
<u>PCR</u>	> 10 mg/L
<u>VSG</u>	>20 mm/h
<u>Plaquetas</u>	>450*10 ⁹
<u>Calprotectina fecal</u>	>150 µg/g

Tabla IV: Signos y síntomas que pueden orientar a EI

2.4.1 Analítica^(6,8,15)

Se detectarán anomalías con más frecuencia si la enfermedad es más grave o lleva más tiempo de evolución.

El marcador más utilizado para dirigir la sospecha o descartar la EC, y una vez diagnosticada, seguir su actividad, es la calprotectina fecal. La calprotectina es una proteína de la familia de la S100 derivada de neutrófilos y con papel en la inmunidad innata, con lo que sus valores aumentan ante inflamación, y en este caso, inflamación intestinal⁽¹⁹⁾. Sus valores en heces son 6 veces mayores que aquellos en plasma⁽¹⁹⁾. Mientras que su sensibilidad es del 83%, la especificidad puede disminuir hasta el 60%⁽¹⁵⁾.

También estarán elevados los niveles séricos de PCR (proteína C reactiva) y VSG (velocidad de sedimentación globular) –por la propia actividad inflamatoria– y la presencia de anemia y deficiencia de B12, debido a los déficits nutricionales asociados.

2.4.2 Pruebas de imagen

Se utiliza la radiología sobre todo para descartar oclusiones o suboclusiones del tracto intestinal: ante obstrucción se verá la ausencia de gas rectal y la dilatación preoclusiva.

En cuanto al TAC (tomografía axial computerizada), la RM (resonancia magnética) y la ecografía abdominales, pueden dar información sobre la actividad de la enfermedad – grosor de la pared >3mm asociado a edema mural, aumento del realce parietal que indique incremento de la vascularización, identificación de úlceras, estenosis o cambios perientéricos – y posibles complicaciones – fístulas, masas, abscesos o perforaciones –.

(20)

En cuanto a la preferencia de una prueba u otra, cabe destacar la mayor facilidad de acceso al TAC para descartar complicaciones agudas graves (perforaciones o abscesos) versus la ausencia de radiación ionizante en RM y ecografía, lo que las hace de elección ante la necesidad de repetir pruebas. (20)

2.4.3 Endoscopia con biopsia: El gold standard

La ileocolonoscopia es, en la mayor parte de los casos, la herramienta diagnóstica definitiva. Permite visualizar la afectación de la mucosa, la cual presenta un aspecto “empedrado” (2) en los segmentos afectados, los cuales se intercalan de forma discontinua entre zonas de pared intestinal normal, llamadas “zonas preservadas”. Las lesiones inflamatorias se distinguirán como eritema, friabilidad, erosiones de la mucosa y en último caso, úlceras. También pueden aparecer estenosis de la luz o incluso fístulas(2,6,20). La principal ventaja de la endoscopia es la posibilidad de toma de muestras de las diversas localizaciones exploradas.

En aquellos casos en los que el resto de exploraciones no den un diagnóstico certero o para valorar tramos de intestino delgado más proximales, la endoscopia por cápsula del intestino delgado es necesaria para completar el diagnóstico(15).

2.4.3.1 Anatomía patológica de la Enfermedad de Crohn

A nivel macroscópico, la inflamación es transmural y discontinua, con afectación del mesenterio y ganglios linfáticos colindantes, dando lugar a la llamada “grasa enredadera”. Los segmentos afectados presentarán un patrón “en empedrado”, pudiendo apreciarse también úlceras aftosas, profundas o fisuras, así como fibrosis por inflamación crónica(2,6).

Desde el punto de vista microscópico, el hallazgo más clásico y característico son los granulomas – agregados de células macrofágicas en forma circular – epitelioides no necrosantes, que pueden situarse en cualquier capa de la pared, aunque con más asiduidad en la submucosa. Sin embargo, en un 40-70% de los casos pueden no aparecer(6), por lo que cobran importancia otros hallazgos como la aparición de

infiltrados leucocitarios y de células plasmáticas, distorsión de más del 10% de las criptas – llegando incluso a formar abscesos – y metaplasia de células de Paneth. ^(15,21)

Al ser la EC una patología caracterizada por su curso en brotes, la reevaluación por medio de técnicas de imagen es vital en el seguimiento de su evolución y de la respuesta a los tratamientos.

2.5 Principios del tratamiento de la EC

El tratamiento de la enfermedad de Crohn no es curativo de la patología en sí, sino que busca la regresión de las lesiones mucosas provocadas por los brotes y el control de dichas reactivaciones para limitar la progresión de la enfermedad y evitar sus posibles complicaciones. ⁽²²⁾

Es importante destacar que este debe ser individualizado según la localización y gravedad del brote, la respuesta a tratamientos previos y características personales. Se puede diferenciar entre tratamiento médico y quirúrgico.

2.5.1 Tratamiento médico

Dentro del abordaje médico disponemos de varios grupos de fármacos como los derivados de 5 ASA – mesalazina –, corticoides – prednisona y budesonida –, antibióticos – metronidazol y ciprofloxacino –, inmunosupresores – metotrexato, azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina – y los anticuerpos monoclonales – anti-TNF α (ifliximab y adalimumab), anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) y anti IL12y23 (ustekinumab) –. ^(2,8,22)

Para escoger el tratamiento adecuado en cada caso, se determinará la actividad de la enfermedad según el índice clínico HB, se tendrá en cuenta la localización de las lesiones y finalmente se considerarán posibles complicaciones de los tratamientos y comorbilidad del propio paciente que puedan contraindicar el uso de alguno de estos fármacos o por el contrario, priorizar su uso sobre los de primera línea. ⁽⁶⁾

2.5.1.1 Tratamiento de inducción en brotes

En enfermedad intestinal activa, el algoritmo variará según la gravedad de la enfermedad y su localización – ileal o ileocólica – o su afectación única del colon (en cuyo caso el tratamiento se parece más al de la colitis ulcerosa).

- **EC ileocecal:**

En los brotes leves se emplea budesonida 9 mg. Tras 2 semanas de tratamiento, se evaluará si ha habido una respuesta adecuada o si se reclasificará como moderada; y si hace falta continuar con una terapia de mantenimiento ^(6,8,22).

Si la enfermedad es moderada, está indicado el tratamiento con un corticoide sistémico como la prednisona, que se mantendrá durante 1-2 meses ^(6,8,22).

En pacientes hospitalizados por un cuadro grave se debe instaurar tratamiento IV con metilprednisolona, además de soporte y nutrición parenteral en caso de sospecha de oclusión o si hay dolor abdominal intenso ante ingesta^(6,8,22).

- **EC Cólica:**

Si el brote es leve, está indicada la mesalazina a 4g/día⁽²⁾. Ante no respuesta o brote moderado – grave, se pasaría a corticoides orales.

En un 45% de los pacientes la falta de respuesta o la reactivación de la enfermedad tras esteroides precisará realizar un cambio de tratamiento. Para ello, se emplean inmunosupresores o fármacos biológicos dependiendo de las características del paciente y su respuesta evolutiva.⁽²²⁾

Las lesiones perianales no supurativas o perirrectales a <30 cm del margen anal pueden ser tratadas inicialmente con antibióticos – metronidazol +/- levofloxacino – y si no hay respuesta se pasaría a anti – TNF α o vedolizumab. En cuanto a la proctitis, se tratará con mesalazina tópica 1g/día⁽²⁾.

Por otra parte, en abscesos intraabdominales se priorizará el tratamiento conservador con antibioterapia si miden menos de 3 cm y no hay complicaciones asociadas. En caso contrario, pasaría a ser quirúrgico.⁽²²⁾

2.5.1.2 Tratamiento de mantenimiento

Una vez conseguida la remisión del brote, se evalúa la necesidad de tratamiento de mantenimiento en base a las características del paciente y de la enfermedad. En caso necesario, éste se realiza mediante inmunosupresores y anticuerpos monoclonales.^(6,8,15)

2.5.2 Tratamiento quirúrgico

La cirugía se reserva para aquellos casos en los que el tratamiento médico no ha sido efectivo, sobre todo en casos de aparición de complicaciones, como fístulas, abscesos u obstrucciones refractarias, lesiones displásicas no abordables endoscópicamente o neoplasia colorrectal. En general, al año del diagnóstico necesitarán cirugía un 5.6% de los pacientes; y a los 5 años un 22%. La cirugía no suele ser curativa, sino que la norma es la recidiva en la zona proximal de la anastomosis, por lo que las reintervenciones son frecuentes.

La técnica más frecuente es la resección del segmento afecto con anastomosis lateroterminal, laterolateral, o anastomosis de Kono–S. En estenosis cortas (<4 cms) pueden utilizarse la dilatación endoscópica si son accesibles, o realizar estricturoplastias – corte longitudinal del segmento estenosado y sutura transversal – si no lo son o ante estenosis múltiples o extensas.⁽²³⁾

3. Tratamiento biológico en la EC

3.1 Principios del tratamiento con agentes biológicos

Los anticuerpos monoclonales son un grupo de fármacos dirigidos contra dianas concretas en la fisiopatogenia de una enfermedad, en este caso, citoquinas proinflamatorias implicadas en el desarrollo de la EC. Una vez unidos, bloquean la acción de dicha diana. ⁽²³⁾

La terapia biológica ha revolucionado el tratamiento de la EC, aunque presenta riesgos, sobre todo de infecciones. Por ello, previo al comienzo de esta terapia y siguiendo recomendaciones establecidas por sociedades como GETECCU para minimizar las complicaciones se tienen en cuenta las siguientes consideraciones ⁽²⁴⁾:

1. Prueba cutánea o sérica para detección de tuberculosis latente. En los casos con inmunosupresión previa/corticoterapia de más de un mes, se dará automáticamente una dosis *Booster*.
2. Radiografía de tórax basal, por la mayor probabilidad de desarrollar infecciones y para descartar tuberculosis latente.
3. Serologías de los virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV) y virus varicela zoster (VVZ).
4. Actualización del calendario vacunal. Las vacunas vivas están contraindicadas durante todo el tratamiento.
5. En el caso de comenzar con anti – TNF alfa, determinación de ANA para posterior control en el caso de aparición de síndrome *lupus – like*.
6. Test de embarazo puesto que no hay los suficientes estudios para conocer los riesgos asociados a esta combinación de factores.
7. Si fuma, dejar el tabaco, puesto que disminuye la respuesta, favorece una peor evolución de la enfermedad y mayor riesgo de complicaciones.

Asimismo se deben monitorizar el hemograma del paciente, su bioquímica con perfil hepático, VSG y PCR tanto tras la inducción como durante el mantenimiento, cada 3 meses durante el primer año y cada 6 después ⁽²⁴⁾.

3.2 Tratamiento con Anti – TNFs

3.2.1 Principios de farmacoterapia

Los medicamentos actualmente disponibles dentro de este grupo para la EC son el adalimumab, el certolizumab – no comercializado en Europa – y el infliximab. Todos ellos son anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa.

El TNF humano es una proteína inmunoreguladora pro-inflamatoria no glicosilada producida por células mastoideas, macrófagos, granulocitos y linfocitos T. Es secretada por la superficie celular a partir de un precursor de membrana tras la actuación de la

enzima TACE sobre esta. En la EC, tanto el mRNA de TNF alfa como la proteína están aumentados. ⁽²⁴⁾

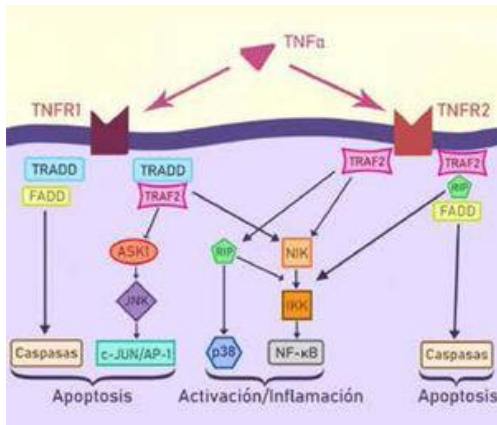


Imagen III: Vía del TNF- α ⁽¹⁾

Mientras que el infliximab bloquea tanto a la forma soluble como al precursor de membrana, inhibiendo por tanto su actividad funcional⁽²⁵⁾, el adalimumab tiene como diana el bloqueo de los receptores de membrana del TNF p55 y p75. Para ello, se une al TNF, no a su precursor, e impide que produzca la señal de migración leucocitaria ⁽²⁶⁾. Además, ambos inducen la apoptosis de células T a las que se unen y disminuyen la apoptosis epitelial ⁽²⁴⁾.

Pese a su amplia utilización como medicamento de 1ª línea biológica en la EC y su aceptable efectividad en esta dolencia, hay ocasiones en

las que este grupo de fármacos debe ser sustituido por otras terapias biológicas, ya sea por contraindicaciones, por efectos adversos o ante el fracaso o la pérdida de su efecto terapéutico. La pérdida de respuesta primaria o secundaria es el mayor problema ante el que se recomienda el cambio hacia otras dianas -vedolizumab o ustekinumab-.

3.2.2 Contraindicaciones y efectos secundarios

Puede haber contraindicaciones hasta en un 11.5% de los pacientes candidatos a tratamiento con anti – TNFs, entre ellas un 2.5% son absolutas (no se puede recomendar bajo ningún concepto su uso). En su mayor parte son por enfermedades concomitantes: neoplasias, inmunodeficiencias graves o insuficiencia cardíaca crónica severa. ⁽²⁷⁾

Los posibles efectos adversos afectan son diversos y de variable severidad, destacando por su frecuencia y gravedad : ⁽²⁸⁾

- Reacciones infusionales: se consideran hasta 24h después de la infusión. Afectan hasta a un 5% de los pacientes, y pueden ir desde un enrojecimiento y picor en la zona hasta reacciones anafilácticas (1%). Hay mayor riesgo si previamente se han tratado con otro anti–TNF y se han detectado autoanticuerpos hacia él. ⁽²⁸⁾
- Infecciones. Al ser fármacos inmunosupresores de la inmunidad innata y adaptativa, favorecen la proliferación de bacterias, hongos y virus, causando infecciones típicas de inmunodeprimidos (atípicas, oportunistas) así como comunes. Pueden localizarse en el tracto respiratorio, GI o urinario, o en la piel y tejido subcutáneo. Destacan la Listeria y Legionella, los virus de la Hepatitis B,C,CMV, VIH y herpes zóster, la aspergilosis pulmonar, y la pneumocystis jirovecii en concomitancia con tratamiento corticoideo. ⁽²⁸⁾
- Linfoma. La relación entre mayores tasas de linfoma y tratamiento con anti – TNF es dudosa, sin embargo sí que se ha observado un aumento en la prevalencia de un linfoma en concreto, el **HSTCL**, que preocupa por su gran agresividad. ⁽²⁹⁾ En cuanto a linfomas ligados a infecciones con EBV (virus de Epstein-Barr), se

localizan con más asiduidad en el abdomen en vez de en sus localizaciones nodales características ⁽²⁸⁾.

Otros efectos pueden ser la leucopenia (20%)⁽²⁸⁾, las reacciones psoriasiformes y el Síndrome Lupus – Like (5%)⁽²²⁾.

La aparición de estos efectos puede obligar a interrumpir el tratamiento en alrededor del 8% de los pacientes. ⁽²⁸⁾

3.2.3 Resistencia a los anti – TNFs: predicción del fallo terapéutico

Para hablar de aquellos casos en los que se reconduce la terapia por falta de respuesta, necesitamos saber antes qué es el fallo terapéutico. Se considera el fracaso terapéutico cuando no hay respuesta primaria al tratamiento en pacientes “naive” que empiezan con él – se considera punto de corte las 14 semanas desde el inicio –; o cuando hay una pérdida de efecto terapéutico de los anti – TNFs.⁽³⁰⁾

Incluso antes de comenzar este tratamiento, hay ciertos marcadores en los pacientes con EC activa que nos permite descartar que vaya a ser efectivo, y por tanto, orientar la farmacoterapia hacia otras dianas terapéuticas como las anti ILs. Estos factores dependen tanto de la propia enfermedad y paciente como del fármaco y su dosis⁽³⁰⁾.

Así, la edad avanzada, una evolución superior a 2 años, que sean **fumadores**, el fenotipo fibroestenótico o fistulizante, la localización ileal y un grado de actividad e inflamación altos pueden ser marcadores clínicos que predigan una falta de respuesta⁽³⁰⁾.

Desde el punto de vista farmacológico, puede haber fallos **farmacocinéticos** (con bajos niveles de fármaco y anticuerpos), de la **farmacodinamia** (niveles adecuados sin respuesta clínica), **inmunogénicos** (gran cantidad de anticuerpos asociados a pérdidas de respuesta primaria y secundaria) y fallos de **dosificación**.⁽³⁰⁾ Esto implica que con los niveles de anticuerpos y fármaco en sangre se puede predecir un fallo terapéutico y evitar prolongar una terapia que no está siendo efectiva.

Así fue demostrado en un estudio multicéntrico de cohortes en el Reino Unido, en el que se tomaron datos de concentración tanto de adalimumab como infliximab en la semana 14 y se compararon con la respuesta clínica en la semana 54. Ante niveles bajos de los medicamentos u altos de autoanticuerpos se veía un fallo primario en la semana 14 y una continuada ausencia de respuesta en la semana 54, así como una pérdida secundaria en los que en un primer momento respondieron. ⁽³¹⁾

Además, en el caso de los fallos primarios, encontraron que el cambio hacia el otro anti – TNF fue efectivo solo en el 12,4% de los casos⁽³¹⁾. Aunque en general la respuesta ante un segundo anti – TNF suele ser más optimista que estos resultados (en torno a un 50%)⁽³⁰⁾, sigue siendo un porcentaje lo bastante bajo como para que se prefiera el cambio a otro biológico. Aquí entran por lo tanto el vedolizumab y el ustekinumab.

3.3 Tratamiento con anti – integrina $\alpha 4\beta 7$

Una terapia alternativa que se puede utilizar en enfermedad ileocólica o perianal es el vedolizumab.

Este inmunosupresor está indicado en afectación cólica, ileal o ileocólica ante fallo de otros medicamentos – incluyendo los anti-TNFs – o de 1ª línea ante un brote grave persistente en pacientes corticodependientes con contraindicaciones o fracaso previo de anti – TNF. (2,22)

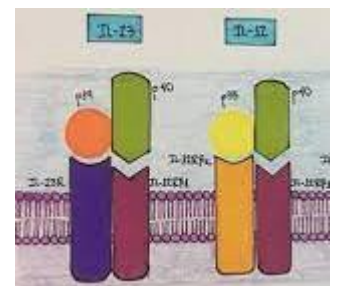
Es importante destacar que este medicamento no es efectivo ante manifestaciones extraintestinales de la EC (22) al ser un inmunosupresor específico del intestino que centra su acción en la integrina $\alpha 4\beta 7$, expresada en linfocitos TH de memoria. La unión a dicha integrina impide la diapedesis linfocitaria, es decir, los linfocitos T no migran al intestino. (32)

3.4 Tratamiento con anti IL 12 – 23

3.4.1 Farmacodinamia

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k anti interleucina. (33)

Su acción depende de su capacidad para impedir la unión de las citocinas humanas IL-12 e IL-23 a la superficie de las células inmunitarias a través de la proteína receptora IL-12R β 1. Esto interrumpe la cascada de señalización inflamatoria, y por tanto, la perpetuación de la inflamación en la EC. (33)



La IL 12 y 23 pertenecen a la misma familia de interleucinas, y su papel es la estimulación de los linfocitos NK, los macrófagos y los linfocitos T. (34)

Imagen IV: Subunidades de las IL 12 y 23 (35)

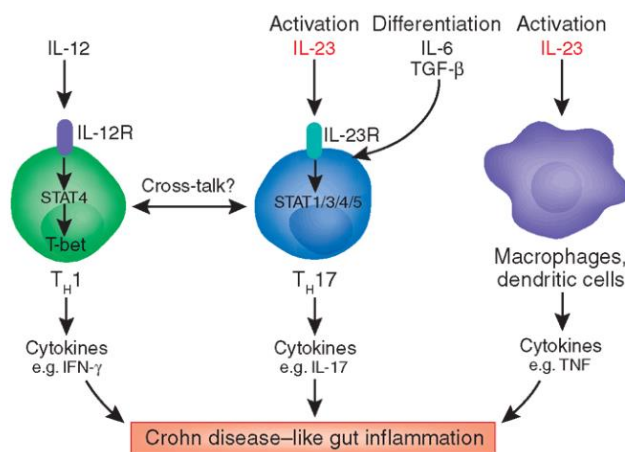


Imagen V: Cadena de inflamación de las IL 12-23 en EC (36)

La IL12 tiene dos unidades, de 35 y 40 kd. La subunidad p35 se une a su receptor de superficie en los linfocitos. La subunidad p40 contiene los sitios de unión a la subunidad p19 de la IL23, que a su vez es homóloga al GM – CSF(34,35). Una vez unida a sus receptores, la interleucina 23 produciría una respuesta de expansión de linfocitos Th17 y la interleucina 12 de expansión de células Th1 a partir de linfocitos CD4; y la migración al epitelio intestinal, donde los Th17 producen IL17, reclutando otras células inflamatorias. (34)(36)

En EC la inducción se realiza con una dosis única IV de 6mg/kg peso para después continuar con el tratamiento de mantenimiento con 90 mg de manera subcutánea cada 8 o 12 semanas. (33) En ciertos casos, se debe aumentar la frecuencia a 6 o 4 semanas.

3.4.2 Indicaciones actuales en EC

Como hemos visto anteriormente, los tratamientos convencionales y los anticuerpos monoclonales pueden ser poco efectivos o acarrear efectos secundarios que provocan su abandono, por lo que esta alternativa cobra fuerza. En España se definieron en 2014⁽³⁷⁾ unos criterios de inclusión de esta terapia en el servicio público de salud estatal.

Este será el caso de los pacientes con EC activa moderada o grave, que hayan tenido una respuesta parcial – pérdida de respuesta secundaria – o nula ante otros tratamientos o presenten intolerancias o contraindicaciones que les impidan usarlos^(33,37).

3.4.3 Eficacia de Ustekinumab a corto y largo plazo

Previamente a la recopilación de la base de datos USTEV se realizó una búsqueda sistemática de estudios de comparación de seguridad y eficacia a corto y largo plazo de ustekinumab versus anti – TNF y versus vedolizumab.

En un metaanálisis realizado en 2022 de estudios previos, se analizaron más de 4400 pacientes en 41 estudios para concluir que en conjunto alrededor del 34% de los pacientes entraron en remisión clínica entre las semanas 8 y 16, manteniéndose en un 31% al año. En cuanto al ratio de respuesta, se estimó que es un 60% tras la inducción (8 – 16 semanas) y de un 42% al cabo del año de tratamiento ⁽³⁸⁾.

A nivel español, un metaanálisis de 2022 recogió información de 63 estudios observacionales y 8500 pacientes, en los que se consiguió respuesta del 60% tras la inducción, de un 64% a las 24 semanas y finalmente se mantuvo en 64% a las 52 semanas. La tasa de remisión fue de un 37%, 42% y 45% respectivamente en estos puntos de corte.⁽³⁹⁾ Alrededor de un tercio de los pacientes necesitaron aumento de dosis, pero a diferencia de lo que pasa con los anti – TNF^(30,31), fue efectiva en un 59% de los casos ⁽³⁹⁾, un porcentaje mucho más alto.

A 5 años, el estudio IM – UNITI ⁽⁴⁰⁾, que escogió pacientes con respuesta mantenida a las 44 semanas, muestra que un 49,7% mantuvo la remisión clínica y un 52,3% tenía respuesta clínica a las 252 semanas.

En España, existen varios estudios sobre la efectividad y seguridad del ustekinumab en distintos tamaños y características muestrales. En todos ellos se ha empleado inducción IV de ustekinumab, y son todos retrospectivos. Mientras que ambos estudios basados en ENEIDA, el estudio ARAINF y SUSTAIN han sido publicados, el resto solo han sido comunicados a congresos, y por tanto el número de pacientes incluidos es menor. Iborra19-20, SUSTAIN y Hernandez et al. son estudios multicéntricos.

Sus resultados nos dan una base de comparación para USTEVEvolution. Sus características (**Tabla V**) y resultados (**Tabla VI**) tras la inducción (14 – 16 semanas), a medio (24 – 26 semanas) y a largo plazo (52 semanas) se resumen para su mejor comprensión en las siguientes tablas. ⁽⁴¹⁻⁴⁷⁾

Cabe destacar a mayores que tras 15 meses de seguimiento el estudio SUSTAIN encontró que el uso previo de otros biológicos (prácticamente la totalidad de la muestra había sido tratada con biológicos) no implicaba mayor riesgo de cese de este tratamiento ⁽⁴⁰⁾.

CARACTERÍSTICAS		Iborra		Chaparro (SUSTAIN)	Casas De. (ARAINF)	Sánchez	López	Rullán	Hernández
Año		2019	2020	2022	2020	2020	2020	2019	2019
n pacientes		305	407	463	69	25	37	41	47
Edad		44	45	47	42	NR	43	NR	29
Período seguimiento		14s	52s	52s	16s	24s	52s	16s	52s
Años enfermedad		12	11	14	9	NR	NR	11	18
Localiza EC	L1	45%	44%	41%	57%	28%	35.1%	NR	NR
	L2	13%	15%	12%	16%	28%	16.2%	NR	NR
	L3	42%	41%	47%	26%	44%	45.5%	NR	NR
Fenotipo EC	B1	50%	55%	52.9%	70%	68%	40.5%	NR	NR
	B2	30%	27%	28.5%	17%	16%	24.3%	NR	NR
	B3	20%	18%	18.6%	13%	16%	35.1%	NR	NR
% Cirugía previa		56.1%	54.8%	60.7%	50.7%	NR	62.2%	NR	NR
% Tto. Anti-TNF		96.7%	95.6%	96%	62.3%	96%	95%	100%	83%
>1 Anti – TNF		64%	61%	69.1%	62%	60%	65.7%	NR	43%
% Tto. Esteroides		35.7%	33.2%	40%	29%	NR	29.7%	22%	NR
% Tto Inmunosupresor		40%	36.1%	35.2%	21.7%	100%	32.4%	26.8%	NR

Tabla V: Datos poblacionales de estudios de eficacia Ustekimumab en España. NR: No registrado.

Resultados	Corto plazo (14 – 16s)				Medio plazo (24 – 26 s)			Largo plazo (52s)		
	Iborra 2019	ARAINF	Rullán	SUSTAIN	Sánchez	López	Iborra 2020	López	Hern.	Iborra 2020
Respuesta	58%	74%	71.4%	70%	66.7%	50%	57%	61.1%	42%	64%
Remisión	25%	16%	57.1%	56%	14.3%	33.3%	16.6%	27.8%	NR	11.9%
CF normal	48%	NR	NR		NR	NR	44%	NR	NR	54%

Tabla VI: Resultados de estudios españoles sobre efectividad Ustekinumab

3.4.4 Seguridad del Ustekinumab

En población general incluida en el metaanálisis europeo de 2022 cubriendo entre otros los estudios Iborra 2019 y 2020, SUSTAIN e IM – UNITY para comprobar la seguridad del medicamento a corto y largo plazo se demostró que esta era alta. En conjunto, hubo reacciones adversas en un 16.7% de los pacientes, y fueron graves en un 5.6%, con lo que se establece su incidencia en la población en un 13.5 y 0.5 respectivamente ⁽³⁸⁾. En el metaanálisis español de Rubin et al. de 2022 se detalla una tasa de efectos secundarios del 25% (de causa mayormente infecciosa), de efectos adversos graves del 8,7% y de suspensión del tratamiento a causa de estos del 6,8%⁽³⁹⁾, un valor ligeramente más alto que en Europa, que choca con la información referida en los estudios españoles López et al. y Hernández et al., en los que la tasa de efectos adversos no supera el 5%, siendo su mayor contribuyente igualmente las infecciones ^(43,44). Si hablamos de otra base de datos extendida por toda España, el registro ENEIDA, un 15% de los pacientes tuvo reacciones adversas en un período de 26 semanas, mientras que este porcentaje disminuyó al 12% si hablamos de 1 año de seguimiento ⁽⁴¹⁾. El estudio UNITY por su parte comparó los efectos secundarios del ustekinumab con los de un placebo, encontrándose que no había diferencias significativas entre ellos, demostrando así su seguridad ⁽⁴⁰⁾. Asimismo, los resultados parecen indicar una menor tasa de reacciones indeseadas en pacientes anti – TNF naïve ⁽³⁸⁾.

En el caso de lactantes y embarazadas con EC, recientemente se han realizado 2 estudios ^(12,48) que demuestran la seguridad del ustekinumab, recomendando que la última dosis de mantenimiento pre-parto sea unas 8 -12 semanas antes de este ⁽⁴⁸⁾. Además, la dosis de ustekinumab que pasa a la leche materna es nimia, por lo que la lactancia se considera segura ⁽⁴⁸⁾. En el recién nacido, se recomienda evitar las vacunas vivas durante el primer año de vida si ha estado expuesto intraútero al ustekinumab, a menos que se pueda demostrar la ausencia del fármaco en su sangre ⁽⁴⁸⁾.

3.5 Justificación del estudio: Interrogantes a resolver

Ante los resultados de estos estudios previos, se plantean varias dudas:

- El estudio más largo a nuestro conocimiento ha sido el IM – UNITY, con resultados que ponen de manifiesto la disminución de la persistencia del tratamiento en los pacientes a medida que pasa el tiempo. Dado que el ustekinumab se emplea habitualmente tras el fracaso previo a otros tratamientos, determinar una estrategia de mantenimiento del tratamiento constituye un objetivo relevante para lo que incluimos en nuestra base de datos pacientes con 5 años de historial de tratamiento con este fármaco.
- Respecto a la intensificación de dosis, resolver si es un método necesario en gran parte de los pacientes, su grado de efectividad en estos y sobre todo la estrategia a seguir en materia de intervalos de administración y dosificación.
- No existen hasta la fecha estudios centrados en la población gallega del área sanitaria de Vigo.

En base a estos interrogantes se abre la necesidad de auditar y evaluar los resultados propios de nuestro centro.

Planificación

1.1 Método

1.1.1 Hipótesis

Ustekinumab es un fármaco anti-IL12-23 que demuestra una adecuada eficacia, un buen perfil de seguridad y una larga persistencia temporal cuando ha sido empleado en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria a otros fármacos en el área sanitaria de Vigo.

1.1.2 Tipo de estudio

Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn pertenecientes al área sanitaria del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, que hayan empleado Ustekinumab para el control de su EII entre los años 2018 y 2022 (Cohorte USTEVOLUTION).

1.1.3 Objetivos

El objetivo principal es analizar la eficacia (respuesta y remisión clínica, fallo primario y fallo secundario) y la seguridad (eventos adversos, tipo y gravedad) de ustekinumab.

Los objetivos secundarios son:

- Valorar la tasa de intensificación de ustekinumab, su momento de aparición y resultados.
- Evaluar la persistencia de este tratamiento a lo largo del tiempo.

1.1.4 Selección de información

Para la introducción y la primera parte del cuerpo del trabajo, se realizó una búsqueda sistemática en la que se revisaron artículos y estudios a través de las plataformas científicas PubMed, Google Scholar y UptoDate, así como información general desde las instituciones españolas de gastroenterología clínica AEG, GETECCU y SEGHP y los manuales médicos de gastroenterología de MIRAST y Vademecum.

Dentro de esta búsqueda se identificaron 45 artículos y extractos de manuales y libros de estudio que cumplieran los criterios de inclusión.

Como palabras claves se incluyeron los términos Enfermedad de Crohn, manejo/tratamiento, interleucinas IL12 IL23, anti – TNF, anti – integrina $\alpha\beta47$, vedolizumab, infliximab, adalimumab, ustekimumab, predicción de fallo terapéutico, seguridad/eficacia a corto plazo y a largo plazo, o sus equivalentes en inglés.

Para seleccionar la cohorte USTEVLUTION, se realizó la búsqueda en la BASE de datos de pacientes con EII del proyecto ENEIDA (2006/2018) mediante los filtros de búsqueda: ustekinumab /años 2018-2022. Esta base contiene datos sobre el diagnóstico y fenotipo de la EII junto a la fecha de nacimiento y género de los pacientes y los tratamientos empleados para esta patología.

Todos los pacientes incluidos en ENEIDA han firmado previamente un documento de consentimiento informado.

Además, hubo una revisión adicional de datos incluidos en la historia clínica electrónica (IANUs) pertenecientes a los pacientes seleccionados, relativos a los índices clínicos de actividad, datos analíticos (proteína C y calprotectina fecal), estudios endoscópicos y radiológicos.

1.1.5 Diseño del estudio e inclusión de pacientes

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Tener enfermedad de Crohn activa.
- Tener más de 18 años.
- Emplear ustekinumab por afectación luminal, enfermedad perianal, como tratamiento de recurrencia postquirúrgica o reservoritis.

En cuanto a los criterios de exclusión, no se consideran pacientes que utilicen ustekinumab como fármaco profiláctico de recurrencia postquirúrgica o para otras enfermedades que no sean EC.

La búsqueda en ENEIDA arrojó los registros de 160 pacientes con EII y tratamiento con Ustekinumab. La revisión del tipo de enfermedad inflamatoria mostró que 60 casos correspondían a colitis ulcerosa y 100 a pacientes con Enfermedad de Crohn. La aplicación de los criterios de exclusión conformó una cohorte de 69 pacientes, la cohorte USTEVLUTION.

1.1.6 Análisis estadístico

Se realizará un estudio descriptivo inicial analizando la frecuencia relativa y absoluta en las variables cualitativas, así como la media-desviación estándar o mediana-rango intercuartil en el caso de las cuantitativas, según su distribución. Posteriormente se procederá a comparar las variables cualitativas mediante los test de Chi-cuadrado o de Fisher, y las cuantitativas empleando los test de Student o U de Mann-Whitney. La persistencia del fármaco a lo largo del tiempo se analiza mediante el análisis de supervivencia de Kaplan – Meier.

1.1.6.1 Aspectos ético – legales

Todos los pacientes incluidos en ENEIDA han firmado un documento de consentimiento informado.

La base de datos del estudio, así como el manejo de las historias clínicas ha cumplido los requisitos marcados en la normativa legal vigente en España, la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (Ley 3/2018). Los datos serán almacenados previa codificación en un soporte informático con clave de acceso, el cual se encuentra dentro del sistema informático del Hospital Álvaro Cunqueiro. El protocolo de estudio fue aprobado por el *Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia* (CEIm-G) con registro 2022/452.

No se dispone de financiación económica específica para los investigadores ni para los participantes en este estudio.

4. Resultados

1 Características de la cohorte USTEvolution

De los 160 pacientes incluidos en la base de datos del CHUVI y hospitales asociados, diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal, 100 presentaban enfermedad de Crohn. De estos, 21 no estaban siendo tratados en este momento con ustekinumab para las indicaciones presentadas en nuestros criterios o no presentaban enfermedad activa. Posteriormente al inicio del tratamiento, se perdieron 14 pacientes por desplazamiento.

Las características basales de la población se expresan en la **Tabla IX** para su mejor comprensión.

Se incluyeron un total de 69 pacientes, de los cuales un 56,5% eran mujeres y el resto hombres. Sus edades estaban comprendidas entre los 15 y los 88 años, con una media de $46 \pm 14,9$ años (**Figura I**). Su seguimiento desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con ustekinumab es de media 15 años, con desviación típica de 10,1 entre el mínimo (1 año) hasta el máximo (42 años), con la excepción de 2 pacientes en los que parte de su recorrido por el sistema sanitario no consta en nuestros registros.

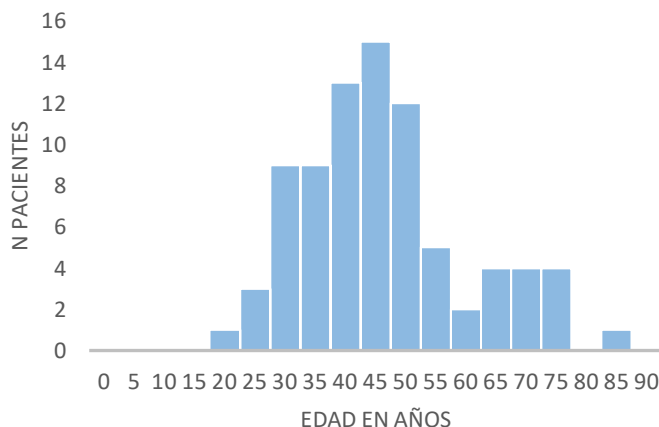


Figura I: Distribución por edades de los pacientes

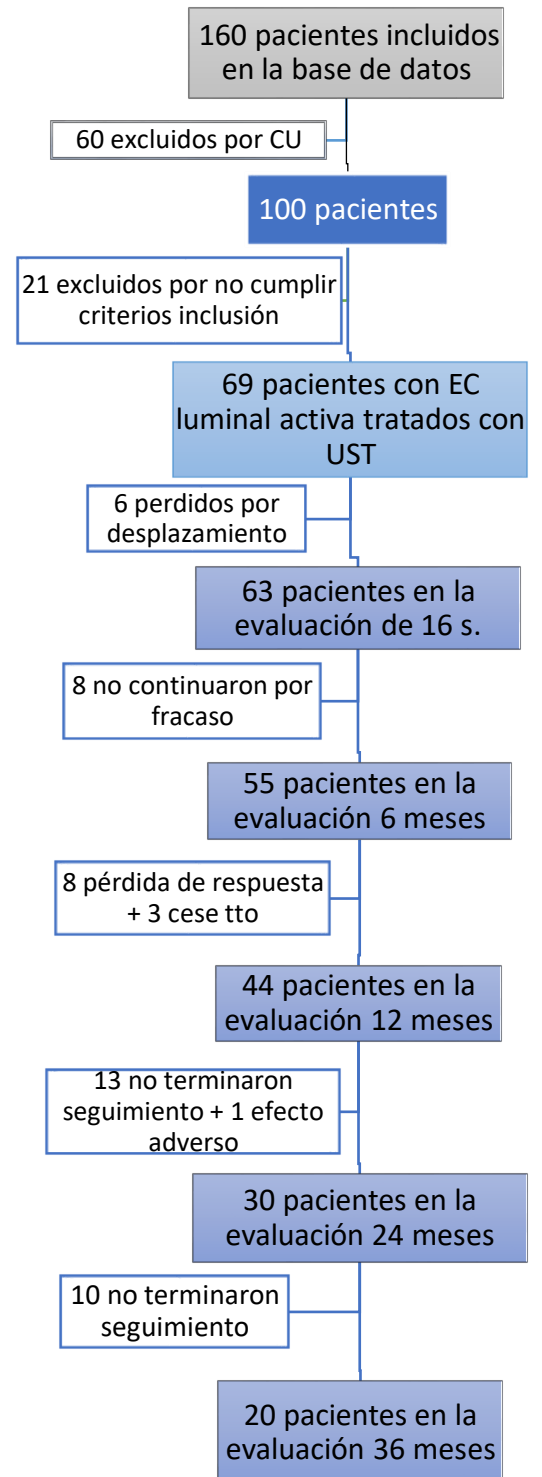


Figura II: Flujograma de inclusión y evolución de pacientes en el seguimiento

Respecto a la localización de la EC, un 61,7% (42/68) tenía afectación ileal, un 5% (4/68) tenía enfermedad cólica exclusivamente, un 30,8% (21/68) mostraba extensión ileocecal y en el 2,9% restante (2/68) presentaba afectación de tramos más proximales. La afectación perianal estaba presente en un 30,4% del total (21/69).

En relación al patrón de la enfermedad, el 42,4% (28/69) presentaba fenotipo inflamatorio, el 36,4% (24/69) estenosante, el 18,2% (12/69) fistulizante y un 3% de los pacientes (2/69) tenían enfermedad esteno-fistulizante. Los 3 restantes no pudieron ser caracterizados por falta de información en el sistema. Además, un 18,8% tenía manifestaciones intestinales basales (13/69).

Un 55,1% de los pacientes (38/69) habían recibido cirugía previamente al inicio del tratamiento con ustekinumab. Como medicación concomitante basal un 50,7% utilizaban corticoides y 17,4% inmunosupresores tiopurínicos.

Al inicio del tratamiento con Ustekinumab, la gran mayoría de los pacientes (92,8%, 64/69) habían recibido previamente al menos un fármaco anti – TNF (64/69) y el 59,4% habían recibido dos o más (41/69), mientras que una minoría eran naïve a fármacos biológicos (7,2%, 5/69). Entre los expuestos previamente a anti – TNF, el motivo de suspensión fue: fallo primario en un 10,9% (7/69), pérdida de respuesta en el 59,4% (38/69), efectos adversos en el 26,6% (17/69) o contraindicaciones en un 3,1% (2/69). Un 84,1% de la cohorte no había sido tratado previamente con vedolizumab.

La indicación del tratamiento con Ustekinumab en nuestra cohorte fue en un 68,1% (47/69) por enfermedad luminal activa, en un 1,4% (1/69) por afectación perianal, en un 14,5% (10/69) por ambas localizaciones y en otro 14,5% (10/69) fue motivado por recurrencia de afectación digestiva (**Tabla VIII**).

Tras la inducción del tratamiento con ustekinumab con una dosis única de 6mg/kg por vía intravenosa, el tratamiento de mantenimiento se realizó bien cada 8 semanas (56/69 - 81,2%) o cada 12 semanas (13/69 – 18,8%) de manera subcutánea (**Tabla VII**). La evolución se analizó a las 16 semanas, 6 meses, 12 meses, 24 meses y 36 meses.

Los valores analíticos basales de proteína C reactiva, hemoglobina, calprotectina fecal y el índice HB fueron indexados estadísticamente para su comparación con aquellos de la revisión de los 6 meses (**Tabla XI**). La media del HBI de los 69 pacientes fue de $7,2 \pm 2,7$ puntos, con un máximo de 14. La PCR valorada en 64 pacientes resultó en una media de $19,8 \pm 32$ (valor normal <8) con un máximo de 199. La HB basal medida en 67 pacientes se situó en $12,8 \pm 1,8$ gr/dl (valor normal >13 gr/dl) con un mínimo de 9 gr/dl. Finalmente la CPF fue cuantificada en 23 pacientes, resultando en $769,7 \pm 670,2$ µg/g de media y un máximo de 2878.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Cada 8	56	81,2
	Cada 12	13	18,8
Total		69	100,0

Tabla VII: Protocolo de intervalos de dosis con Ustekinumab

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	LUMINAL	47	68,1
	EPA	1	1,4
	AMBAS	10	14,5
	RECURRENCIA	10	14,5
Total		69	100,0

Tabla VIII: Motivos de inicio de Ustekinumab

Características		N=69
<i>Sexo femenino/masculino</i>		39 (56,5%)/30 (45,5%)
<i>Edad (años): Media</i>		46
<i>Años de seguimiento: Media</i>		15
<i>Localización Enfermedad</i>	<i>L1 (ileal)</i>	42/68 (61,7%)
	<i>L2 (cólica)</i>	4/68 (5%)
	<i>L3 (ileocólica)</i>	21/68 (30,8%)
	<i>L4 (GI alta)</i>	2/68 (2%)
<i>Fenotipo Enfermedad</i>	<i>B1 (inflamatorio)</i>	28/66 (42,4%)
	<i>B2 (estenosante)</i>	24/66 (36,4%)
	<i>B3 (perforante)</i>	12/66 (18,2%)
	<i>B2B3</i>	2/66 (3%)
<i>Afectación perianal</i>		21/68 (30,4%)
<i>Manifestaciones extraintestinales</i>		13/67 (18,8%)
<i>Cirugía previa</i>		38/69 (55,1%)
<i>Vedolizumab previo</i>		11/69 (15,9%)
<i>Anti – TNF previo</i>	<i>NO</i>	5/69 (7,2%)
	<i>1</i>	23/69 (33,3%)
	<i>2 o más</i>	41/69 (59,4%)
<i>Razón de suspensión de anti – TNF</i>	<i>Fallo 1º</i>	7/64 (10,9%)
	<i>Pérdida de respuesta</i>	38/64 (59,4%)
	<i>Ef. Adverso</i>	17/64 (26,6%)
	<i>Contraindicación</i>	2/64 (3,1%)
<i>Inmunosupresores basales</i>		12/66 (17,4%)
<i>Corticoides basales</i>		35/67 (50,7%)

Tabla IX: Características fenotípicas y de enfermedad de la muestra a evaluar

2 Evaluación del fármaco

2.1 Efectividad del ustekinumab

Tras 16 semanas de tratamiento – al finalizar el período de inducción – la evaluación mostró que el 52,2% de los pacientes habían respondido al tratamiento (36/69), con un 21,7% (15/69) entrando en remisión, y el 17,4% (12/69) no había respondido, considerándolos como fallo primario. 6 personas abandonaron el seguimiento en este punto por traslado. La necesidad de los corticoides se redujo de manera favorable, ya que de 34 pacientes que los tomaban de manera basal, se pudo retirar en 21, rebajando el porcentaje de 50,7% a 24,6%. La retirada fue estadísticamente significativa, manteniendo $p = 0,03$ (Tabla X).

A los seis meses, las tasas de respuesta y remisión clínica se mantuvieron en niveles similares a los de la semana 16, con un 44,9% (31/55) de respuesta y un 23,2% (16/55) de remisión; con lo que la existencia de respondedores lentos al fármaco no resultó relevante. Hubo pérdida de respuesta en un 11,6% de la muestra (8/55). De estos 55 pacientes, 13 prosiguieron con corticoides, es decir, el 81,2% de los pacientes no los utilizaba.

La comparación de los valores de PCR, HB y CPF basales y a los 6 meses se detallan en la Tabla XI, pero pese al descenso de la PCR y CPF, la diferencia no es significativa.

Con $p=0,03$		Corticoides 16s		Total
		NO	SI	
Corticoides 0s	NO	25	4	29
	SÍ	21	13	34 50,7%
Recuento Total		46	17 24,6%	63

		Media	N	Desviación típica
Par 1	PCR0	22,2	50	35,4
	PCR6M	17,3	50	24,8
Par 2	HB0	12,8	55	1,8
	HB6M	13,2	55	1,4
Par 3	CPF0	726,9	15	696,5
	CPF6M	718,4	15	786,5

Tabla X: Necesidad de corticoides al inicio y a las 16 semanas

Tabla XI: Comparación de valores analíticos basales con los registrados a los 6 meses

A los 12 meses, 44 pacientes continuaban con el tratamiento. De ellos, un 54,5% (34,8% de los 69 pacientes iniciales, 24/44) sigue respondiendo clínicamente, mientras que un 31,8% (20,3% de la muestra inicial, 14/44) continúa en remisión, con el 8,7% (6/44) restante perdiendo la respuesta secundaria. En cuanto al tratamiento corticoideo, un 20,4% (9/44) sigue necesitándolo, estando libre de corticoides un 79,6% (35/44) de la muestra.

La evaluación a 24 meses no ha sido realizada aún a todos los pacientes que continúan en tratamiento con ustekinumab, por no llevar aún este tiempo a terapia, por lo que solo se incluyen aquellos que ya hayan pasado por esta revisión. Los porcentajes de respuesta y remisión se siguen comparando sin embargo a la cohorte inicial de 69 pacientes. Así, de 30 pacientes, el 16,7% (7,2% del total inicial, 5/30) seguían con respuesta clínica, mientras que un 56,7% (24,6% de los 69, 17/30) están en remisión, perdiendo la respuesta hasta la fecha un 26,7% (11,6% respecto a la muestra inicial, 8/30). De estos 30 pacientes, 9 están a tratamiento con corticoides, lo que implica una supervivencia libre de corticoides del 66% (29% del total, 20/30).

Finalmente, se recopilaron los datos de supervivencia del tratamiento a 3 años o 36 meses de las 20 personas que a fecha de finalización del trabajo habían completado la revisión, lo que implica un 29% del total. Entre ellas no se cuantificó ningún fallo del tratamiento, habiendo un 30% (6/20) pacientes en respuesta clínica y un 70% (14/20) en remisión completa, equivalente a un 8,7% y 20,3% respecto al total inicial, respectivamente. De estos pacientes, 14 se encuentran actualmente sin corticoides, mientras que 7 (en uno de los casos aun no se ha caracterizado su grado de respuesta/remisión) siguen a tratamiento corticoideo. Esto implica una necesidad de corticoides en el 10,1% de la muestra total.

En total, de los 69 pacientes incluidos en la base de datos USTEVLUTION y durante los 36 meses de seguimiento hubo un 15,9% de pacientes que necesitaron cirugía (11/69) mientras que en el 76,8% de los casos no fue necesaria (53/69) y en el 7,2% restante (5/69) no se pudo concluir su estudio por traslado del paciente y pérdida de continuidad en su historial.

Todos los resultados se ordenan de manera cronográfica y contando con los porcentajes respecto a la muestra inicial de 69 pacientes en la [Tabla XII](#). El porcentaje cumulativo de la fila 1 representa la adición de respuesta y remisión en cada una de las evaluaciones.

La suspensión de tratamiento se debe mayormente al fallo de este, que se desglosa en dos. La tasa de fallo primario, evaluada a las 16 semanas, es del 17,4% (12/69). La pérdida de respuesta secundaria durante los primeros 6 meses es del 11,6% (8/69) y en el período de 6 a 12 meses es de un 8,7% adicional (6/69), sumando un 20,3% (14/69) en el primer año. En uno de los casos, la suspensión se debió a efectos adversos graves (1,4%) y en 8 por traslado o pérdida de los pacientes.

Se calculó asimismo la tasa de persistencia del tratamiento (reflejada en la Figura III) a lo largo del tiempo, estimando que la media es de $34 \pm 2,825$ meses con intervalo de confianza al 95% de 28,161 – 39,233; y con una mediana de $40 \pm 7,25$ meses, con un intervalo de confianza al 95% de límites superior e inferior de 25,797 y 54,203 meses respectivamente.

	16 semanas N=69	6 meses N=55	12 meses N=44	24 meses N=30	36 meses N=20
<i>Respuesta clínica</i>	36 52,2% (73,9% cumulativo)	31 44,9% (68,1% cumulativo)	24 34,8% (55,1% cumulativo)	5 7,2% (31,8% cumulativo)	6 8,7% (29% cumulativo)
<i>Remisión clínica</i>	15 21,7%	16 23,2%	14 20,3%	17 24,6%	14 20,3%
<i>Fallo tto.</i>	12 17,4%	8 11,6%	6 8,7%	8 11,6%	0 0%
<i>Necesidad de Corticoides</i>	17 24,6%	13 18,8%	9 13%	9 13%	7 10,1%
<i>Necesidad de Cirugía</i>	N=69 53/69 15,9% unificado en todo el periodo				

Tabla XII: Eficacia del tratamiento a lo largo del seguimiento

- Todos los porcentajes se realizan sobre el total de 69 pacientes iniciales.
- El % acumulativo reúne resultados de respuesta y remisión en cada uno de los puntos evaluados.

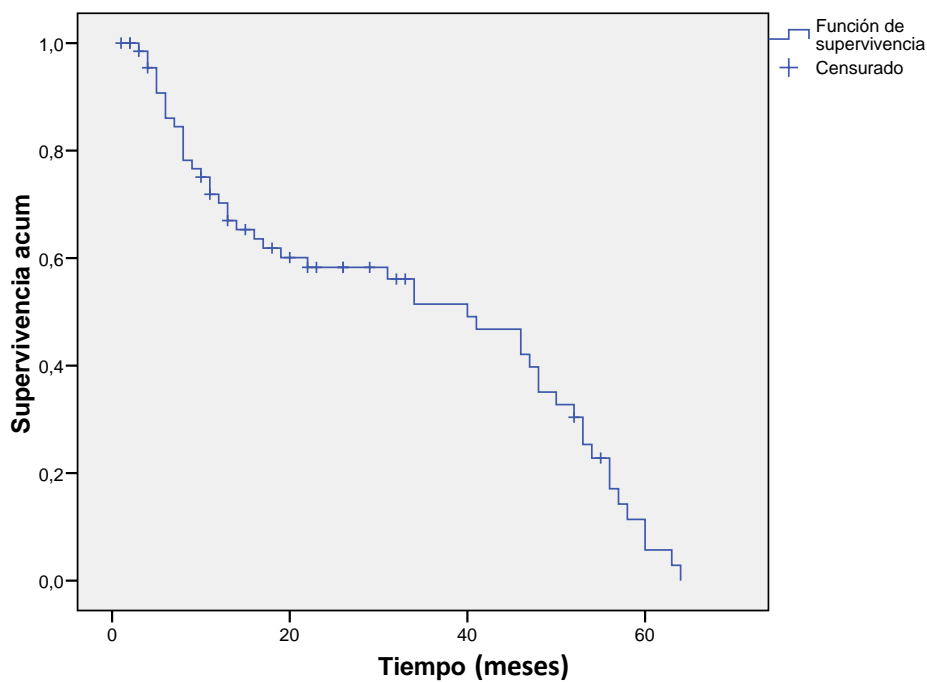
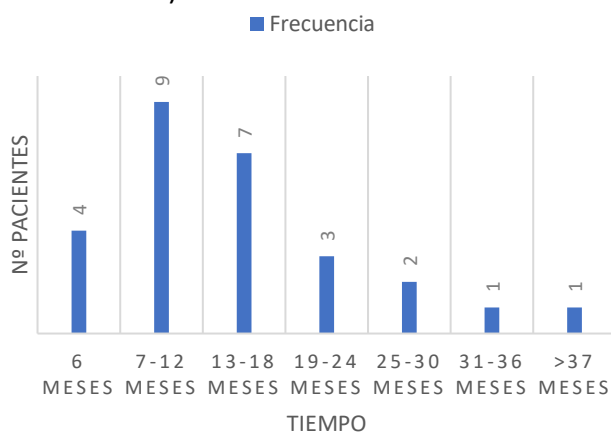


Figura III: Gráfica de Kaplan – Meier de supervivencia a lo largo del tiempo

2.1.1 Necesidad de intensificación de Ustekinumab

En aquellos casos en los que la dosis inicial o las sucesivas parecía no ser efectiva, se optó por la intensificación del tratamiento. Esta se realizó mayoritariamente acortando el intervalo de administración de dosis, a cada 8 semanas en el 20,7% (6/29) o a cada 4 semanas en el 55,2% de los casos (16/29). En total, el 42% de la muestra (29/69) necesitó al menos una intensificación de ustekinumab. De estos, el 44,8% (13/29) la necesitaron en los primeros 12 meses; y el 79% (23/29) de las intensificaciones sucedieron dentro de los 24 meses (**Figura IV**). Los resultados fueron favorables (**Tabla XIII**), respondiendo el 37,9% (11/29) y entrando en remisión el 51,7% (15/29), superando incluso la media de los resultados a dosis usuales del tratamiento. Dentro de este grupo, 8 pacientes requirieron más de una intensificación a lo largo del seguimiento (27,5% de 29 – 11,5% del total).



	Frecuencia	Porcentaje
Fracaso	3	10,3%
Respuesta	11	37,9%
Remisión	15	51,7%
Total	29	100%

Figura IV: Pacientes en el seguimiento según el momento en el que necesitaron intensificaciones

Tabla XIII: Resultado de la primera intensificación

2.2 Seguridad del ustekinumab

Durante el seguimiento se registraron efectos adversos en un 10,1% de los pacientes (7/69). Estos fueron en su integridad infecciosos, computándose 10 casos en 7 pacientes. Requirieron ingreso hospitalario por su gravedad 5 de ellas: 3 infecciones urinarias, una neumonía y una sepsis abdominal (Resumido en **Tabla XIV**).

Las reacciones adversas supusieron la causa de suspensión de la medicación en 1 paciente (1,14% tasa de abandono por efecto secundario).

	Frecuencia	Porcentaje
NO EF. ADVERSOS	57	82,6%
SÍ EF. ADVERSOS (de los cuales)	7	10,1%
- Infecciones	10	14,5% (del total)
- Retirada tto.	1	1,4% (del total)
Total	69	100%

Tabla XIV: Efectos adversos de la terapia con Ustekinumab en nuestra cohorte 35

Conclusiones y ampliación

1 Discusión

El tratamiento de la EC ha avanzado a un ritmo muy rápido en los últimos años, apareciendo nuevos fármacos dirigidos a dianas concretas. La comparación de la efectividad y sobre todo seguridad de cada uno de estos agentes tanto por separado como en combinación con otros tratamientos es actualmente un campo de gran interés.

Para ello, los estudios en vida real de cohortes son un instrumento adecuado para discernir desde un punto de vista clínico la eficacia real de un tratamiento, la aparición de posibles complicaciones y la persistencia del fármaco a lo largo del tiempo. Esto es debido a la desventaja que supone las restricciones en la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, lo que implica que no reflejen a la población general que utilizará un tratamiento, y que la comparación en vivo sí aporta.

En el caso del Ustekinumab, se cuentan con diversos estudios de producción española sobre su misma población en los que se detallan las características de la cohorte así como la seguridad, eficacia, necesidad de intensificación y tipo de efectos adversos que caben esperar en distintas fases del seguimiento. Sus datos nos han servido de punto de comparación para el estudio específico de la evolución de los pacientes incluidos en USTEVEOLUTION, en el area gallega de Vigo.

La comparación de nuestra cohorte con las analizadas en estos trabajos muestra una media de edad y un porcentaje de ambos géneros similar, así como el mismo tipo de inducción, dosificación e intervalos tanto terapéuticos como evaluativos. Los fármacos concomitantes y previos a la utilización de ustekinumab en todos ellos son los mismos y las indicaciones para comenzar con esta medicación son comparables.

Nuestro estudio es el primero, a nuestro entender, que incluya datos de más de 12 meses de seguimiento en territorio español. La persistencia del fármaco en el seguimiento y la respuesta a la intensificación no está referida o aparece sin datos concretos en el resto de los estudios españoles, mientras que en nuestro estudio se han registrado ampliamente los resultados de ambas variables. Destaca asimismo por ser el primero en la población gallega que evalúa a largo plazo la eficacia y seguridad del ustekinumab.

Para evaluar la eficacia del tratamiento, se efectuó un seguimiento de 36 meses con puntos de corte a las 16 semanas (post – inducción), a los 6 meses y a 1, 2 y 3 años. La tendencia de los resultados sigue una línea a lo largo de todo el periodo, con una tasa de fallo secundario de alrededor del 10%, una remisión completa libre de esteroides en más del 20% de los pacientes y una respuesta clínica temprana del 52,2% que se torna posteriormente en mayor porcentaje de remisión clínica, y que sin embargo hasta el mes 12 sigue superando el 30%. Posteriormente su disminución se explica por la falta de conclusión del seguimiento, ya que la tasa de fallo también disminuye hasta el 0% a los 36 meses (se prevé que ese no sea el valor real tras evaluar a todos los pacientes).

- A las **16 semanas**, tanto la tasa de remisión clínica (21,7%) como la de respuesta (73,9%) son similares a las referidas en la **Tabla VI** en los estudios españoles ARAINF, *Rullán et al.*, SUSTAIN o *Iborra 2019* ^(42,46,47,49).
- A los **6 meses o 26 semanas** se consiguió la remisión en el 23,2% de los pacientes, y respuesta clínica mantenida en el 68,1%, con lo que nuestros resultados implican porcentaje de respuesta ligeramente superior a la reflejada en los estudios de *López et al.* e *Iborra 2020* ^(41,44), con unas cifras alrededor del 50%. Sin embargo el estudio de *Sánchez et al.* se sitúa en niveles similares con un 66,7%⁽⁴⁵⁾. En el caso de la remisión, todos los resultados se encuentran en el mismo rango.
- A los **12 meses o 52 semanas**, considerado “largo plazo” en los estudios comparativos de las **Tabla V** y **Tabla VI**, se encuentran tasas de remisión clínica del 20,3% y de respuesta mantenida del 55,1%. Mientras que las cifras de respuesta son comparables a las de los estudios de *López et al.*, *Hernández et al.* e *Iborra 2020* ^(41,43,44), consideramos que los valores de remisión clínica en dichos estudios son demasiado heterogéneas como para poder concluir afirmativamente su parecido con los de nuestro estudio.

Finalmente, los datos registrados a las **24 y 36 meses** reflejan la tendencia de disminución de la persistencia del fármaco en aquellos pacientes que a largo plazo tienen respuesta pero no remisión, con el mantenimiento en el mismo rango de las cifras de remisión libre de enfermedad (24,6% y 20,3% a 24 y 36 meses respectivamente).

Así pues, la tasa de pervivencia del tratamiento estimó una mediana de 40 meses y una función de supervivencia que se reduce en el tiempo, precisando en muchos casos de intensificación del tratamiento. Esta necesidad de intensificación terapéutica ante fallo primario o secundario, así como su efectividad y el protocolo para realizarla fue también evaluado. Para ello, se optó por la disminución de intervalos entre dosis a 8 o 4 semanas. Fue necesaria en el 42% de la muestra, resultando efectiva en el primer intento en el 89,6% de los pacientes. Un 11,5% requirió más de una intensificación a lo largo del seguimiento. Estos resultados superan los reflejados en el metaanálisis de Rubín et al. De 2022 ⁽³⁹⁾ (33% de los pacientes pasaron por al menos una intensificación y esta fue efectiva en el 59% de los casos) con lo que se confirma la mayor tasa de eficacia de la intensificación en Ustekinumab respecto a los anti – TNF.

En cuanto a la seguridad de la terapia con ustekinumab, se registrarán 10 infecciones en 7 pacientes, de las cuales 5 fueron graves, y 1 fue causa de suspensión del tratamiento en un paciente. Esto sitúa el porcentaje de efectos adversos en el 1,4%, inferior al límite superior encontrado en estudios de base reducida españoles, que fue del 5%. En cuanto a la incidencia con respecto a *Iborra 2019* y *2020*, la diferencia es aun mayor, con un 12 – 13,5% reflejado en estas últimas ^(41,42). La poca incidencia de efectos secundarios y el

hecho de que el 50% de estos fuesen leves demuestra la seguridad del Ustekinumab como fármaco en Vigo.

Mientras que la valoración del descenso de los valores analíticos CPF y PCR y el aumento de la hemoglobina en el 6º mes no fue estadísticamente significativo, hubo un descenso en la utilización concomitante de esteroides comparando la basal con la de la semana 16 (50,7% versus 24,6%), con una $p=0,03$. Esta tendencia continuó en las revisiones posteriores, descendiendo al 13% a los 12 meses y al 10,1% a los 36 meses.

La mayor limitación de nuestro estudio es la pérdida progresiva de los pacientes a lo largo del tiempo, en parte porque parte de la muestra aun no lleva 36 meses a tratamiento, por lo que las cifras de las revisiones de los 24 y 36 meses no están completas a fecha de entrega de este trabajo (en concreto, 6 pacientes aun no han sido evaluados a los 24 meses y 16 aun no han llegado a los 36 meses).

Como fortalezas destacamos que es el primer estudio en población gallega, que tiene un recorrido temporal más amplio que los otros estudios españoles y que evalúa tanto la eficacia, la seguridad y la persistencia temporal del efecto terapéutico así como la respuesta a estrategias de mantenimiento del medicamento.

2 Conclusiones

La terapia con ustekinumab ha demostrado una alta tasa de efectividad en pacientes con enfermedad de Crohn luminal o perianal refractaria a otros tratamientos. Se ha demostrado una alta tasa de seguridad en estos pacientes, con escasos efectos adversos, mayormente infecciones de nimia trascendencia.

La persistencia del tratamiento con ustekinumab a lo largo del tiempo es elevada, no obstante, presenta una alta tasa de intensificación para mantener su eficacia, sin evidenciar efectos adversos derivados de dicha intensificación.

Tras su empleo se evidencia una reducción de la necesidad de esteroides como tratamiento concomitante tras los primeros 6 meses de tratamiento, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ya en la semana 16

Agradecimientos



En primer lugar, quiero dedicarle este trabajo a mi tutora, la Dra. M^aLuisa De Castro, y a mi cotutora, la Dra. Natalia García Morales, por su inagotable apoyo, sus opiniones y su ayuda para encaminar mi trabajo y encontrar las palabras correctas, y por sus mensajes de ánimo al final de todos sus mails. Gracias por toda vuestra ayuda.


No podría haber llegado hasta aquí ni haber terminado este trabajo (y con él esta carrera tan maravillosa pero en ocasiones dura) sin tener a una familia tan fantástica como tengo. Quiero agradecer a mis padres, a mi hermano y al resto de mi familia (esta vai por ti, avoa) su amor, sus ánimos, incluso sus presiones cuando no me veía capaz, por hacerme perseguir mi sueño y estar siempre tan orgullosos de mí.

Y por último pero no menos importante, a ese fantástico grupo de amigos que me arropó durante toda la carrera y me hizo sentir un poquito más cerca de casa, ¡lo hemos conseguido!

Bibliografía

1. Silva F, Gatica T, Pavez C. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de julio de 2019;30(4):262-72.
2. Carlos Téllez JB. XV: Enfermedad Inflamatoria intestinal. En: MIRASTURIAS, editor. APARATO DIGESTIVO: Gastroenterología, hepatología y cirugía general. MIRASTURIAS; 2021. p. 160-81.
3. Arévalo J. GETECCU - Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://geteccu.org/>
4. ¿Qué es la enfermedad inflamatoria intestinal? [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://accuesp.com/crohn-y-colitis/la-enfermedad/que-es>
5. Enfermedad de Crohn - Trastornos gastrointestinales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/enfermedad-de-crohn>
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. julio de 2017;92(7):1088-103.
7. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. J Clin Med. 29 de junio de 2021;10(13):2885.
8. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. JAMA. 5 de enero de 2021;325(1):69-80.
9. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut. marzo de 2019;68(3):423-33.
10. Alonso A, Domènech E, Julià A, Panés J, García-Sánchez V, Mateu PN, et al. Identification of risk loci for Crohn's disease phenotypes using a genome-wide association study. Gastroenterology. abril de 2015;148(4):794-805.
11. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. An Pediatría Contin. 1 de marzo de 2013;11(2):59-67.
12. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. J Crohns Colitis. 1 de enero de 2023;17(1):1-27.

13. Lunney PC, Kariyawasam VC, Wang RR, Middleton KL, Huang T, Selinger CP, et al. Smoking prevalence and its influence on disease course and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* julio de 2015;42(1):61-70.
14. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl.* 29 de abril de 2017;389(10080):1741-55.
15. Crohn's Disease: Diagnosis and Management | AAFP [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/1201/p661.html>
16. Long-Term Outcomes of Biological Therapy in Crohn's Disease Complicated With Internal Fistulizing Disease: BIOSCOPE Study From GETECCU - PubMed [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36516073/>
17. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis.* abril de 2006;12(4):304-10.
18. Harvey-Bradshaw Index (HBI) for Crohn's Disease [Internet]. MDCalc. [citado 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/calc/10069/harvey-bradshaw-index-hbi-crohns-disease>
19. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018;87:161-90.
20. Ripoll Fuster E, Rodríguez Gómez S, Soler Perromat Á, Moreno MJ, Rimola Gibert J. El informe radiológico en la enfermedad de Crohn. *Radiología.* 1 de mayo de 2022;64:69-76.
21. Carrasco-Avino G. Histología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de julio de 2019;30(4):283-98.
22. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43-57.
23. Definición de anticuerpo monoclonal - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/anticuerpo-monoclonal>
24. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease - PMC [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121417/>
25. ★ Infliximab  [Internet]. [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-infliximab-l04ab02>
26. ★ Adalimumab  [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-adalimumab-l04ab04-us>

27. Amiot A, Seksik P, Reimund JM, Nachury M, Altwegg R, Bourreille A, et al. Prevalence of anti-TNF contraindications in Crohn's disease: A cross-sectional survey from the GETAID. *Dig Liver Dis.* octubre de 2022;54(10):1350-7.
28. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* marzo de 2019;49(6):664-80.
29. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy - PMC [Internet]. [citado 30 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501969/>
30. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther.* enero de 2016;43(1):30-51.
31. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 de mayo de 2019;4(5):341-53.
32. PROSPECTO ENTYVIO 300 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/114923001/P_114923001.html
33. ★ Ustekinumab  [Internet]. [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ustekinumab-l04ac05>
34. Macaluso FS, Orlando A, Cottone M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* febrero de 2019;19(2):89-98.
35. Cuervo MM, Velásquez MM, Cuervo MM, Velásquez MM. TRAS LOS PASOS DE LA INTERLEUCINA-23. SU PAPEL EN LA PSORIASIS. *Rev Argent Dermatol.* junio de 2019;100(2):1-10.
36. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med.* enero de 2007;13(1):26-7.
37. Miguelez C. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn.
38. Honap S, Meade S, Ibraheim H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* marzo de 2022;67(3):1018-35.
39. Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-World Evidence of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease:

- Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 20 de julio de 2022;11(14):4202.
40. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. marzo de 2022;20(3):578-590.e4.
 41. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. septiembre de 2020;52(6):1017-30.
 42. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. agosto de 2019;50(3):278-88.
 43. UEG Week 2019 Poster Presentations. *United Eur Gastroenterol J*. octubre de 2019;7(S8):189-1030.
 44. Lopez Tobaruela JM, Sanchez-Capilla AD, Ortega-Suazo EJ, Fernandez-Cano MC, Herrador-Paredes M, Cabello-Tapia MJ, et al. P577 Ustekinumab in actual clinical practice: our centre experience. *J Crohns Colitis*. 15 de enero de 2020;14(Supplement_1):S485-6.
 45. E. Sánchez Rodríguez, A. López sanroman, F. Mesonero Gismero. P737 Ustekinumab induction effectiveness in Crohn's disease in a real-life cohort. *J Crohns Colitis*. 15 de enero de 2020;14(Supplement_1):S590-1.
 46. Rullán M, A. Elosua, C. Saldaña, E. Amorena, M. Vicuña, S. Rubio, et al. P668: Ustekinumab induction effectiveness in Crohn's disease in a real-life cohort. *J Crohns Colitis*. 25 de enero de 2019;13(Supplement_1):S453-4.
 47. Casas Deza D, García López S, Lafuente Blasco M, Vicente Lidón R, Nerín de la Puerta J, Peña Gonzalez E, et al. Eficacia y seguridad de ustekinumab en la práctica clínica real. Estudio multicéntrico retrospectivo. Cohorte ARAINF. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de marzo de 2020;43(3):126-32.
 48. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Biologics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs*. julio de 2020;80(11):1085-100.
 49. Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-Term Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Crohn's Disease Patients: The SUSTAIN Study. *Inflamm Bowel Dis*. 1 de noviembre de 2022;28(11):1725-36.

