

Traballo de  
fin de grao

**Eficacia e seguridade dos fármacos biolóxicos non anti-TNF (ustekinumab y vedolizumab) na enfermidade inflamatoria intestinal. Son necesarios os inmunosupresores concomitantes?**

**Eficacia y seguridade de los fármacos biológicos no anti-TNF (ustekinumab y vedolizumab) en la enfermedad inflamatoria intestinal. ¿Son necesarios los inmunosupresores concomitantes?**

**Efficacy and safety of non anti-TNF biological drugs (ustekinumab and vedolizumab) in inflammatory bowel disease. Are concomitant immunosuppressants necessary?**

**Autora:** Raquel Mundi Romanillos

**Titor:** Juan Enrique Dominguez Muñoz

**Cotitor:** Manuel Barreiro de Acosta

**Departamento:** Servicio de Aparato Digestivo. Hospital De Santiago de Compostela.

**Curso:** 2016-2022.

Junio 2022

## ÍNDICE

1.	Introducción	7
1.1.	EPIDEMIOLOGÍA	7
1.2.	PATOGENIA	7
1.2.1.	Influencia genética	7
1.2.2.	Influencia inmunitaria	8
1.2.3.	Influencia microbiota	9
1.2.4.	Influencia ambiental	9
1.3.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	9
1.3.1.	Colitis ulcerosa	9
1.3.2.	Enfermedad de Crohn	10
1.4.	TRATAMIENTO	11
1.4.1.	Tratamiento en la colitis ulcerosa	12
1.4.2.	Tratamiento de la EC	14
1.5.	FÁRMACOS USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB	15
1.5.1.	Ustekinumab	16
1.5.2.	Vedolizumab	16
1.6.	OBJETIVO	16
2.	Métodos	17
2.1.	FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
2.2.	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
2.3.	EXTRACCIÓN DE DATOS	17
2.4.	DEFINICIONES	17
2.5.	SÍNTESIS DE INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
2.6.	VALORACIÓN DE LA CALIDAD	18
3.	Resultados	19
3.1.	RESULTADO DE BÚSQUEDA	19
3.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	20
3.3.	EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB EN LA EII.	20
3.3.1.	Eficacia y seguridad de vedolizumab en CU	20
3.3.2.	Eficacia y seguridad de vedolizumab en EC	21
3.3.3.	Eficacia y seguridad de ustekinumab en CU	22
3.3.4.	Eficacia y seguridad de ustekinumab en EC	24
3.3.5.	¿Son necesarios los inmunosupresores concomitantes?	26
4.	Discusión	28
4.1.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES	31

5. Conclusión	32
6. Referencias	33
7. Tablas	38

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio, fue conocer, mediante una revisión sistemática, la eficacia y seguridad de los fármacos ustekinumab y vedolizumab en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

**Métodos:** Fue realizada una búsqueda sistemática en la base de datos Medline. Se incluyeron ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de los fármacos ustekinumab y vedolizumab tanto en enfermedad de Crohn (EC) como en colitis ulcerosa (CU).

**Resultados:** Se incluyeron dieciocho estudios, todos ellos ensayos clínicos. Entre estudios que analizaban vedolizumab en CU, GEMINI 1 concluyó que en la semana 6 la respuesta clínica fue mayor para el grupo vedolizumab que el grupo placebo (47.1% frente a 25,5%  $p<0.001$ ), la remisión profunda de este estudio fue de 28% con vedolizumab cada 4 semanas, 43,4% cada 8 semanas y 15.9% en placebo. El estudio VARSITY demostró que vedolizumab era más eficaz que adalimumab ( $p=0.006$ ). Además, el tratamiento subcutáneo (SC) con vedolizumab es igual de efectivo que el intravenoso. Entre los estudios que analizaban vedolizumab en EC se encuentra GEMINI 2 donde vedolizumab en semana 6 fue eficaz para la remisión clínica, 14.4% frente a un 6.8% en el placebo ( $p=0.02$ ), al igual en la semana 52 ( $p<0.001$ ). Para ustekinumab y CU, las tasas de respuesta clínica en la semana 8 fueron entre 61.8% y 51.3% en los pacientes con ustekinumab en comparación con 31.3% en el grupo placebo. Siendo mejores las tasas alcanzadas con dosis de 6mg/kg IV. Se alcanzaron mejores tasas en el grupo de 90mg SC cada 8 semanas que en el de administración cada 12 semanas. Los estudios sobre ustekinumab y EC, informaron en UNITY 1 que en la semana 6, las tasas de respuesta clínica para los pacientes que recibieron ustekinumab 130 mg IV, 6mg/kg y placebo fueron 34,3%, 33.7% y 21.5% ( $p=0.003$  para ambas comparaciones con placebo). En UNITY 2  $p<0.001$ . En el estudio IM-UNITY, en la semana 44 de mantenimiento estaban en remisión más pacientes para 90mg SC cada 8 semanas que cada 12 semanas, al igual que en CU.

**Conclusión:** Vedolizumab y ustekinumab han demostrado en los ensayos clínicos analizados ser más eficaces que el placebo en EII para inducción y mantenimiento de la respuesta y la remisión clínica. Además, el perfil de seguridad fue comparable con el placebo, respaldando su perfil favorable de riesgo-beneficio en pacientes con EII.

**Palabras clave:** enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, no anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab, eficacia, tratamiento eficaz, seguridad, inmunosupresor.

## Resumo

**Obxectivos:** O obxectivo principal deste estudo foi coñecer, mediante unha revisión sistemática, a eficacia e seguridade e dos fármacos ustekinumab e vedolizumab na enfermidade inflamatoria intestinal (EII).

**Métodos:** Realizouse unha busca sistemática na base de datos Medline. Incluíronse ensaios clínicos sobre a eficacia e seguridade dos fármacos ustekinumab e vedolizumab tanto na enfermidade de Crohn (EC) como na colite ulcerosa (CU).

**Resultados:** Incluíronse dezaoto estudos, todos eles ensaios clínicos. Entre os estudos que analizaron vedolizumab na CU, GEMINI 1 concluíu que na semana 6 a resposta clínica foi maior para o grupo de vedolizumab que para o grupo placebo (47,1% vs. 25,5%  $p < 0,001$ ), a remisión profunda neste estudo foi do 28% con vedolizumab. cada 4 semanas, 43,4% cada 8 semanas e 15,9% con placebo. O estudo VARSITY mostrou que o vedolizumab foi máis efectivo que o adalimumab ( $p = 0,006$ ). Ademais, o tratamento subcutáneo (SC) con vedolizumab é tan efectivo como o tratamento intravenoso. Entre os estudos que analizaron vedolizumab na EC está GEMINI 2, onde vedolizumab na semana 6 foi efectivo para a remisión clínica, un 14,4% fronte ao 6,8% no placebo ( $p = 0,02$ ), así como na semana 52 ( $p < 0,001$ ). Para ustekinumab e UC, as taxas de resposta clínica na semana 8 foron entre o 61,8% e o 51,3% en pacientes con ustekinumab en comparación co 31,3% no grupo placebo. As taxas acadadas con doses de 6 mg/kg IV foron mellores. Conseguíronse mellores taxas no grupo de 90 mg SC cada 8 semanas que no grupo de 12 semanas. Os estudos de ustekinumab e CE informaron en UNITY 1 que na semana 6, as taxas de resposta clínica dos pacientes que recibiron ustekinumab 130 mg IV, 6 mg/kg e placebo foron do 34,3 %, 33,7 % e 21,5 % ( $p = 0,003$  para ambas as comparacións con placebo) . En UNITY 2  $p < 0,001$ . No estudo IM-UNITY, na semana 44 de mantemento, máis pacientes estaban en remisión por 90 mg SC cada 8 semanas que cada 12 semanas, similar á UC.

**Conclusións:** Nos ensaios clínicos analizados demostrouse que vedolizumab e ustekinumab son máis eficaces que o placebo na EC e na CU para a indución e mantemento da resposta e a remisión clínica. Ademais, o perfil de seguridade foi comparable ao do placebo, apoiando o seu perfil beneficio-risco favorable en pacientes con IBD.

**Palabras clave:** enfermidade inflamatoria intestinal, enfermidade de Crohn, colite ulcerosa, sen anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab, eficacia, tratamento eficaz, seguridade, inmunosupresor.

## Abstract

**Objectives:** the main objective of this study was to know, through a systematic review, the efficacy and safety of the drugs ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease (IBD).

**Methods:** A systematic search was performed in the Medline database. Clinical trials on the efficacy and safety of the drugs ustekinumab and vedolizumab in both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) were included.

**Results:** Eighteen studies were included, all of them clinical trials. Among studies that analyzed vedolizumab in UC, GEMINI 1 concluded that at week 6 the clinical response was greater for the vedolizumab group than the placebo group (47.1% vs. 25.5%  $p < 0.001$ ), deep remission in this study was 28% with vedolizumab every 4 weeks, 43.4% every 8 weeks, and 15.9% with placebo. The VARSITY study showed that vedolizumab was more effective than adalimumab ( $p = 0.006$ ). In addition, subcutaneous (SC) treatment with vedolizumab is as effective as intravenous treatment. Among the studies that analyzed vedolizumab in CD is GEMINI 2, where vedolizumab at week 6 was effective for clinical remission, 14.4% versus 6.8% in placebo ( $p = 0.02$ ), as well as at week 52 ( $p < 0.001$ ). For ustekinumab and UC, clinical response rates at week 8 were between 61.8% and 51.3% in ustekinumab patients compared to 31.3% in the placebo group. The rates achieved with doses of 6mg/kg IV were better. Better rates were achieved in the 90mg SC every 8 weeks group than in the every 12 weeks group. The ustekinumab and CE studies reported in UNITI 1 that at week 6, clinical response rates for patients receiving ustekinumab 130 mg IV, 6mg/kg, and placebo were 34.3%, 33.7%, and 21.5% ( $p = 0.003$  for both placebo comparisons). In UNITI 2  $p < 0.001$ . In the IM-UNITI study, at week 44 of maintenance, more patients were in remission for 90mg SC every 8 weeks than every 12 weeks, similar to UC.

**Conclusions:** Vedolizumab and ustekinumab have been shown in the clinical trials analyzed to be more effective than placebo in CD and UC for induction and maintenance of response and clinical remission. Furthermore, the safety profile was comparable to placebo, supporting its favorable benefit-risk profile in patients with IBD.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, no anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab, efficacy, effective treatment, safety, immunosuppressant.

## **1. Introducción**

La CU y la EC, se engloban dentro de las EII, cuya prevalencia e incidencia ha experimentado un aumento exponencial en los recientes años a nivel mundial. Son entidades de carácter inflamatorio, crónico y recidivante, afectando principalmente a pacientes de edad joven y asociándose a peor calidad de vida, afectación en su capacidad laboral y vida social. Esto, da lugar a importantes costos directos e indirectos.

A pesar de que la etiología de la EII actualmente es desconocida, hay un conjunto de factores que juegan un papel importante en individuos genéticamente predispuestos, como son las condiciones ambientales, la alteración de la microbiota intestinal y la deficiencia de la respuesta inmune.

El tratamiento de la EII tiene como objetivo la remisión clínica y la reparación de la mucosa, ya que actualmente no existen tratamientos curativos. Los agentes anti factor de la necrosis tumoral (anti-TNF) se han considerados los fármacos de primera línea tras el fracaso de inmunosupresores. Muchos pacientes interrumpen con el tiempo el tratamiento anti-TNF por una falta de respuesta o a efectos adversos debido a su inmunogenicidad. Tratamientos biológicos con distinto mecanismo de acción, pero menos inmunogénicos como ustekinumab y vedolizumab en pacientes que fracasan con tratamiento anti-TNF son efectivos en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EII (1).

### **1.1.EPIDEMIOLOGÍA**

Actualmente se está experimentando un aumento global de EII debido al incremento de los casos en países de África, Asia y América del Sur, industrializados recientemente, una mayor tasa de diagnóstico y una disminución de la mortalidad de estos pacientes (2).

Las mayores incidencias se encuentran en Norteamérica y Europa. Existiendo diferencias entre ellas. La mayor incidencias anual de CU es en Europa (24.3 por 100000 por persona/año) y la mayor de EC, en cambio, se encuentra en Norteamérica (20.2 por 100000, persona/año) (3).

En España la incidencia según un estudio reciente es de 16.2 caso por 100000 personas/año. Además indica que la incidencia de EC es mayor en el centro de España mientras que la de la CU es mayor en el norte (Asturias y Navarra) (2).

Si hablamos de edad de presentación, es entre la segunda y la cuarta década de la vida donde encontramos la incidencia más alta. Actualmente se habla de un segundo pico de incidencia en CU alrededor de los 60 años (3).

### **1.2.PATOGENIA**

La etiología de la EII actualmente es desconocida. Se conocen ciertos factores que pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos la flora intestinal, factores externos, la predisposición genética y el sistema inmune.

#### **1.2.1. Influencia genética**

Los factores ambientales tienen un papel importante en el desarrollo de la EII, pero los factores genéticos son determinantes para el inicio de la enfermedad. En estudios sobre gemelos monocigotos se ha visto que hay una concordancia de EC del 40-50%.

El gen NOD2 (nucleotide oligomerization domain 2) se encuentra en el cromosoma 16. Es un receptor de reconocimiento de patrones de las células del sistema inmune innato y de las células epiteliales. Su función es reconocer péptidos de la pared bacteriana, la cual está disminuida en la EC debido a mutaciones en este gen.

En 2006, se realizaron estudios de asociación de genoma completo (GWAS) donde se identificaron más de 250 locus relacionados tanto con CU como con EC. A pesar de esta asociación, se pudo ver que estos GWAS juegan un papel menos importante que NOD2. Además se descubrió que algunos de esos locus son compartidos con otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis o la espondilitis anquilosate.

La homeostasis del sistema inmunitario gastrointestinal es complejo, pues debe discriminar con precisión entre antígenos patógenos que debe destruir y antígenos inocuos que debe tolerar. En 2017 se identificaron genes implicados en el inicio de la EII, pues intervienen en procesos celulares implicados en este equilibrio del sistema inmunitario gastrointestinal, como la integridad de la barrera epitelial, autofagia, reclutamiento celular, diferenciación celular, producción de citoquina, diferenciación de linfocitos T colaboradores (4,5,6).

### **1.2.2. Influencia inmunitaria**

El sistema inmunitario es el eje de la patogenia de la EII.

Si hablamos del sistema inmune innato, se han visto alteraciones en las proteínas de unión del espacio paracelular de las células del epitelio intestinal, produciendo por parte de las células inmunes un aumento de secreción de citoquinas proinflamatorias, entre ellas TNF-alfa, IL-1b e IFN-gamma. El TNF-alfa, es producida por macrófagos, linfocitos T y monocitos.

En cuanto al sistema inmune adaptativo, el papel de los linfocitos T es uno de los más involucrados en la patogenia de la EII. Se ha demostrado que personas con EII tienen elevados niveles de TH17 e interleucina 17 (IL-17) (promotoras de la respuesta inflamatoria, enfermedad autoinmune y rechazo de trasplantes) y niveles bajos de linfocitos T reguladores (encargados de la autotolerancia, eliminando linfocitos T autoreactivos). Estos linfocitos Th17, se distribuyen en la CU en lámina propia y en EC en mucosa, submucosa y muscular provocando el daño a estos niveles. Los linfocitos Th17, también inducen a las células epiteliales a expresar más citoquinas proinflamatorias y al reclutamiento de neutrófilos. Esto hace que aumente aún más la inflamación local.

Para la diferenciación de los linfocitos Th17 son necesarias algunas citocinas como, IL-17, interleucina 6 (IL-6), TGF-beta e interleucina 23 (IL-23).

Por otro lado, existe un proceso por el cual los leucocitos son atraídos por el endotelio vascular donde se está produciendo la inflamación. Es llamado *homing leucocitario*. Los leucocitos entran en el vaso y mediante *rolling* se adhieren a la pared endotelial. Seguidamente inician la migración a través de las células hacia la lámina propia. La adherencia al endotelio se produce gracias a la integrina  $\alpha4\text{-}\beta7$  que se expresa en la superficie del leucocito.

Hay otras vías por las que actúa el sistema inmunitario como la JAK/STAT, activada por citoquinas. Se trata de un mecanismo de transducción que activa la transcripción del DNA para procesos innatos y adaptativos e inflamación. Hay fármacos destinados a inhibir esta vía.

Por otra parte, las citoquinas IL-12 e IL-23 son heterodímeros que comparten la subunidad p40 y que se unen al receptor de citoquinas que activa la vía JAK/STAT. Actualmente también usado como terapia dirigida (4,5,6).

### **1.2.3. Influencia microbiota**

Se han visto cambios en la microbiota de los pacientes con EII. Entre ellos disminución de bacterias de la familia *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium* y *Firmicutes* y aumento de *Escherichia coli* y *Fusobacterium*. Estos cambios pueden deberse a distintas razones como por ejemplo consumo de antibióticos, infecciones... Sin embargo, son tantas las bacterias aún desconocidas en la flora intestinal que es imposible identificar una en particular como un patógeno responsable en concreto (4,5,6).

### **1.2.4. Influencia ambiental**

Hoy en día está claro que es necesaria la influencia ambiental para que se produzca la EII. Sobre todo es entendido al ver el rápido aumento de incidencia en países en vías de desarrollo.

Entre ello, la dieta es uno de los factores que puede impactar en el desarrollo de la enfermedad, pues la dieta es uno de los factores que más puede modificar la microbiota intestinal y sobre su función. Recientes estudios apuntan a que la ingesta de calorías junto con hidratos de carbono y proteínas podrían ser los factores más importantes en cuanto al cambio en la microbiota.

Por otro lado, el tabaco es otro de las cosas que podrían modificar el microbioma intestinal produciendo empeoramiento en la EC y por el contrario se ha visto que podría ser protector para la CU. Además, el tabaco disminuye la inmunidad innata. Existen otros factores como el estrés, la polución o la higiene que e están estudiando en profundidad (4,5,6).

## **1.3.MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO**

La CU y la EC son enfermedades que afectan principalmente al tracto gastrointestinal, pero en algunos casos, también afectan a otros órganos. Es por esto, que son clasificadas como enfermedades sistémicas (2). A pesar de que ambas se engloban dentro de las EII, son diferentes en cuanto a su forma de presentación clínica e histológica (1).

### **1.3.1. Colitis ulcerosa**

La CU es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta solamente al colon, en concreto a la mucosa. Lo hace de forma continua y simétrica. Los síntomas que tienen el 90% de los pacientes con CU son heces líquidas mezcladas con sangre y/o urgencia rectal. Es frecuente la eliminación de pequeñas cantidades de moco, sangre y exudado con tenesmo. En brotes graves, puede aparecer fiebre, malestar y anorexia, aunque esto es más frecuente en la EC. El dolor es menos común que la urgencia defecatoria, pudiendo presentarse defecaciones nocturnas. El dolor suele aparecer en hipogastrio y flanco izquierdo y cuando es intenso suele indicar complicaciones como estenosis o perforación (1).

Entre el 30 y un 40% de los pacientes con EII tienen al menos una manifestación extraintestinal e incluso se manifiesta antes que la propia EII. Pueden aparecer síntomas extraintestinales como el eritema nodoso (manifestación extra intestinal más frecuente de la piel), psoriasis, uveítis, artritis periférica, sacroileítis o colangitis esclerosante primaria (6, 7, 8).

La CU puede presentarse con tres patrones distintos. Según la extensión de la enfermedad se habla de proctitis cuando hay un compromiso limitado al recto (15 cm desde el margen anal), colitis izquierda con compromiso de la mucosa del ano hasta el ángulo esplénico

y colitis extensa pudiéndose extender más allá del ángulo esplénico incluso llegando hasta el ciego, lo que es llamado pancolitis (9,10).

Las manifestaciones clínicas van a estar determinadas precisamente por la extensión de las lesiones y la gravedad del cuadro (colitis en remisión, leve, moderada o grave) y en esto se basa la clasificación de Montreal y esto a su vez es importante para seleccionar el tratamiento adecuado y la frecuencia del seguimiento o monitorización (8,9,10).

Para el diagnóstico de la CU se utilizan criterios clínicos, radiológicos, histológicos y endoscópicos además de excluir en primer lugar enfermedades infecciosas que puedan ser responsables de la sintomatología (9). En la endoscopia digestiva baja se observa la mucosa eritematosa, erosiones, mucosa sangrante al contacto, granulosa y con vasos visibles. Existe la clasificación de Mayo que describe la gravedad según lo encontrado en la colonoscopia (normal, eritema, erosión o ulceración) (6). Se deben coger biopsias tanto de zonas con inflamación activa como de zonas con mucosa normal pues puede tener implicaciones para definir la extensión de la enfermedad. Se deben obtener al menos 2 muestras de cada uno de los siguientes seis segmentos; íleon terminal, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigmoides y recto, según las guías de la European Crohn's and Colitis Organisation (8, 11). Los principales hallazgos histológicos encontrados en la CU son; distorsión y atrofia de las criptas con disminución de mucina, infiltrado inflamatorio limitado a la mucosa, criptitis y abscesos crípticos generados por neutrófilos, plasmocitosis entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa, erosión del epitelio superficial, cambios asociados a cronicidad como pseudopólipos o hipertrofia de la muscular de la mucosa y ausencia de granulomas. En la actualidad hay varias escalas diseñadas para el diagnóstico de los rasgos histológicos (1).

Además, se deberá solicitar un hemograma sanguíneo completo, estudios de electrolitos, enzimas hepáticas, niveles de vitamina D, hierro, urea en suero, creatinina y marcadores de inflamación (PCR y VSG) junto con una muestra de heces para medición de la calprotectina rectal. Los resultados obtenidos pueden variar, encontrándose en ocasiones anemia por enfermedad crónica y sangrado, plaquetas elevadas como marcador de inflamación crónica o calprotectina en heces elevada como marcador preciso de inflamación de colon. Sin embargo, aunque la PCR y VSG tienden a estar más elevadas cuando el paciente presenta brotes graves, también lo pueden estar en caso de infecciones, no debiéndose utilizar como única herramienta para diferenciar la CU de otras causas. Por lo tanto, se deben descartar siempre otras causas como la infección bacteriana o por parásitos (10).

### **1.3.2. Enfermedad de Crohn**

La EC es una enfermedad inflamatoria crónica en la que hay un patrón discontinuo pudiendo afectar de forma transmural (compromiso de todas las capas de la pared intestinal) a cualquier segmento del tubo digestivo de la boca al ano. Se caracteriza por periodos de remisión donde no hay actividad. La presentación más típica es la afectación discontinua de intestino delgado (la afectación de íleon es lo más frecuente) y colon junto con el desarrollo de complicaciones como la estenosis o la perforación con fístulas o abscesos. Los síntomas más frecuentes de la EC son la disminución de la consistencia de las heces durante más de 6 semanas, pérdida de peso y dolor abdominal de predominio en fosa iliaca derecha. Cuando está localizada en colon es posible la eliminación de moco y sangre con las deposiciones, pero esto es menos frecuente que en la CU. Además, también es frecuente encontrar en el momento del diagnóstico fiebre, mal estar general, astenia o anorexia. Estos síntomas son comunes a muchas otras patologías

del aparato gastrointestinal, por lo que para iniciar tratamiento de la EC es necesario descartar los diagnósticos diferenciales.

La enfermedad perianal es manifestada en un tercio de los pacientes con EC provocándoles abscesos, dolor e incluso incontinencia (1, 3, 6, 8, 12, 13).

En el momento del diagnóstico, un 25% de los pacientes presentan manifestaciones extraintestinales. Alguno de estos síntomas son relacionados con la actividad de la enfermedad, entre ellas el eritema nodoso y el dolor en grandes articulaciones (6,7, 8).

La EC se divide en 3 fenotipos; inflamatorio, estenosante o fistulizante.

Las manifestaciones clínicas de la EC van a depender de la localización de las lesiones, del fenotipo y de la gravedad del cuadro. La edad del diagnóstico también juega un papel muy importante, siendo de peor pronóstico los pacientes diagnosticados a edades más tempranas. Todo esto es valorado en la clasificación de Montreal (8).

El diagnóstico de la EC se basa en el uso de datos clínicos, endoscópicos y/o radiológicos, histológicos y bioquímicos. Los estudios de laboratorio que se deben realizar son los mismos que los mencionados en la CU, teniendo en cuenta que no sirven para el diagnóstico inequívoco, son usados como pruebas complementarias que evalúan las complicaciones o la gravedad de la enfermedad, así por ejemplo, podremos encontrar déficit de vitamina B12 en caso de haber afectación de íleon (6, 12, 14). En la endoscopia baja no hay ninguna característica específica que diferencie CU de EC. Sí hay características que nos van a orientar a EC, como la presencia de lesiones discontinuas o úlceras más profundas. La presencia de fístulas perianales es muy característica de EC al igual que la presencia de estenosis y neoplasia colorectal y la afectación de íleo con aspecto empedrado. Para valorar la afectación de la EC por endoscopia se puede utilizar el índice endoscópico de severidad en EC (CDEIS) (8,12). Deben ser recogidas al menos dos biopsias de cinco segmentos de colon y del íleon, tanto de áreas afectadas como no afectadas (12). Hay una serie de características que nos orientan a EC como son la presencia de criptas dañadas de forma discontinua, inflamación crónica de distribución focal y granulomas no caseificantes en los que se observan macrófagos en lámina propia, aunque esto no es observado en la totalidad de los pacientes. Además se podrá ver un aumento de celularidad en lámina propia, cosa que en la CU estaba limitada a mucosa. Actualmente hay varias escalas que valoran estos hallazgos endoscópicos de la EC como es la escala de Geboes (1,14).

Las pruebas radiológicas como el TC, RM o ultrasonido del abdomen contribuyen a visualizar en algunos casos presencia de inflamación, estenosis, fístulas, edema o ulceraciones (12).

#### **1.4. TRATAMIENTO**

El objetivo del tratamiento en la EII ha pasado de únicamente el control de los síntomas al actual objetivo de alcanzar la remisión clínica y la curación de la mucosa. Se entiende como remisión, tres o menos deposiciones al día sin sangrado junto con colonoscopia libre de inflamación, tanto de forma macroscópica como microscópica en las biopsias (1,10). La remisión histológica, sobre todo en la CU, tiene una gran importancia, pues se ha asociado menos tasas de recaídas, hospitalización, cirugía o cáncer de colon (15).

En los últimos años, las opciones terapéuticas para la EC y CU han cambiado, pues han aparecido nuevos fármacos. Entre ellos, los fármacos anti-TNF se han considerados de primera línea tras el fracaso de inmunosupresores. Muchos pacientes interrumpen con el tiempo el tratamiento anti-TNF por una falta de respuesta o a efectos adversos debido a su inmunogenicidad. Tratamientos biológicos con distinto mecanismo de acción, pero menos

inmunogénicos como ustekinumab y vedolizumab en pacientes que fracasan con tratamiento anti-TNF son efectivos en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EII (1,10).

#### **1.4.1. Tratamiento en la colitis ulcerosa**

El tratamiento de la CU se realiza con fármacos, cirugía o ambos. Son tres los escenarios que se pueden presentar en la CU; inducción de la remisión en una colitis grave, inducción de la remisión en una colitis leve a moderada y mantenimiento de la remisión (9, 12).

##### **Inducción de la remisión en CU con brote grave**

Corticoides: se recomienda el uso de prednisona intravenosa a dosis 1mg/kg/día. Dosis mayores no han demostrado ser más eficaces pero sí mayor toxicidad. La forma de administración podrá ser en bolo o continuada, ya que no se han encontrado diferencias de efectividad. En caso de no conseguir remisión en 3-7 días, se pasará al uso de ciclosporina o infliximab. En caso de remisión, se podrá continuar con el uso de azatioprina o silicatos como mantenimiento (9, 12).

Inmunosupresores: La ciclosporina se recomienda en caso de CU resistente a corticoides alcanzando unos niveles sanguíneos entre 150-350 ng/ml. Este fármaco a largo plazo de la inducción obtiene resultados variables y en muchos casos efectos adversos graves, es por esto que es recomendable acompañarlo de un tratamiento de mantenimiento, como por ejemplo la azatioprina.

Otro de los inmunosupresores utilizados es el tacrolimus oral con niveles en sangre de 10-15 ng/ml. Es recomendado en CU grave corticoides resistente. A pesar de tener mecanismos de acción muy similar a la ciclosporina, son menos los estudios publicados y de menor calidad. Y aunque tiene la ventaja de ser un tratamiento vía oral, es un mayor nivel de inmunosupresión el que provoca y por esto, se recomienda su uso únicamente en casos muy seleccionados (9, 12).

Terapias biológicas: Infliximab es otra alternativa en los casos en que no son eficaces los corticoides. Este fármaco actúa uniéndose y neutralizando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) que actúa como una citoquina inflamatoria en la EII. Su administración es intravenosa 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. No se han encontrado diferencias entre infliximab y ciclosporina en cuanto a su eficacia y seguridad en la inducción del brote grave de CU. Por lo tanto, el uso de uno u otro dependerá de factores individuales y contraindicaciones eventuales (9, 12).

Cirugía: la cirugía es otra de las opciones que se dispone cuando fallan los corticoides. Será una buena opción en caso de perforación, hemorragia grave no controlada por endoscopia o megacolon tóxico de más de 72 horas de duración. También en caso de una CU con brote grave y con diagnóstico de displasia. Esta decisión será tomada con la opinión del paciente y el equipo quirúrgico.

Además de todo lo mencionado, todo paciente con un brote grave de CU deberá ser hospitalizado. Se deberá valorar la necesidad del uso de heparinas de bajo peso molecular contra fenómenos tromboticos, uso de antibiótico contra gérmenes gramnegativos y anaerobios en caso de riesgo grave de perforación o megacolon, nutrición adecuada de forma oral preferiblemente, reposición hidroelectrolítica, tratamiento tópico en caso de clínica rectal,

valorar la toma de medicación que ya tomaba el paciente antes del brote como silicatos y/o tiopurinas (9, 12).

### **Inducción de la remisión en CU con brote leve -moderado**

Salicilatos: son fármacos que efectúan su acción inhibiendo la COX, impidiendo así la formación de prostaglandinas inflamatorias. Son por ejemplo, la mesalazina o la sulfasalazina y pueden ser administradas de forma oral o/y rectal, ya sea en forma de supositorio o espuma. Actualmente se recomienda, su uso oral y rectal en conjunto en la colitis izquierda y pancolitis. En la proctitis se iniciará su uso rectal y en caso de no ser suficiente se asociarán salicilatos orales y/o corticoides rectales (9, 12).

Corticoides: En la proctitis, la primera indicación tras el fallo de los salicilatos es el uso de corticoides rectales. En cambio, en la colitis izquierda o pancolitis, se indica el uso de corticoides orales de acción tópica como son la beclometasona o budesonida MMX en caso de fallo de los salicilatos. Una vez son estos probados y si no se consigue la remisión, se pasaría al uso de prednisona oral 1mg/kg/día. En el caso de que no se consiguiera la remisión con el corticoide oral, diríamos que el paciente tiene una corticorresistencia. Y por el contrario, si el paciente adquiere la remisión pero no es mantenida si se retiran, se dirá que el paciente tiene una corticodependencia. En estos casos, el paciente pasaría a necesitar de otros fármacos con diferentes mecanismos de acción (ustekinumab, vedolizumab, tofacitinib, azatioprina o anti-TNF). Serán usados unos u otros dependiendo de factores personales (9,12).

### **Tratamiento de mantenimiento en la CU**

Se utilizarán marcadores como la PCR, VSG, albúmina, hemoglobina o calprotectina fecal para control de la remisión además de colonoscopia con biopsias. El tratamiento de mantenimiento dependerá del tratamiento utilizado en la inducción de la remisión (9,12).

Remisión con salicilatos: se recomendará como primera opción terapéutica el uso de salicilatos como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que hayan conseguido su remisión con salicilatos (9,12).

Remisión con corticoides: se debe evitar el uso continuado de corticoides y realizar el mantenimiento con salicilatos como primera opción (9,12).

Remisión con infliximab: en caso de haber conseguido la remisión con este fármaco en brotes moderados, es utilizado como mantenimiento al menos durante 6-12 meses junto con inmunomodulador asociado como la azatioprina. Después se pasa a monoterapia con uno de los dos fármacos eligiendo uno u otro según la situación de paciente. En caso de no mantenerse la remisión con infliximab, se valoraría el cambio de tratamiento hacia vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib dependiendo de los factores individuales del paciente.

En el caso de brotes graves, no hay estudios suficientes que permitan analizar la eficacia de infliximab como terapia de mantenimiento (9, 12).

Remisión con ciclosporina: en el caso de usar ciclosporina como remisión de un brote grave de CU, está indicado el uso de azatioprina al menos los tres primeros meses como mantenimiento asociada o no a ciclosporina. Es probable que disminuya la tasa de colectomía tras el brote

grave. En cuanto al uso de ciclosporina como mantenimiento tras un brote grave no está indicado su uso debido a los efectos adversos que produce como la toxicidad renal irreversible.

En caso de corticorresistencia o corticodependencia se usarán otros fármacos que se nombran a continuación (9,12).

Remisión con tiopurinas: es posible el uso de azatioprina en monoterapia en pacientes corticodependientes o junto con anti-TNF en pacientes corticodependientes y corticorresistentes. El problema de la azatioprina es la producción de efectos adversos en uno de cada cinco pacientes obligando a valorar otras opciones como mesalazina, infliximab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib...

No se recomienda el uso de metrotexato (9,12).

Remisión con adalimumab: Este anti-TNF tiene una evidencia moderada en su uso como mantenimiento una vez ha sido usado como inductor de la remisión. Esto es debido a que en los estudios se ha obtenido una eficacia limitada por pérdida de respuesta parcial al fármaco. Aún así, es posible en la práctica clínica recuperar esa respuesta con un aumento de dosis (9,12).

Remisión con golimumab: existe una evidencia alta para usar este anti-TNF una vez ha sido usado como fármaco inductor de la remisión (9,12).

Remisión con tofacitinib: este anticuerpo monoclonal se encarga de inhibir la enzima cinasa JAK, la cual es un enzima intracelular de tipo tirosin-cinasa que activa una cascada que termina produciendo proteínas que participan en la respuesta inmunológica y finalmente produce inflamación. En el tratamiento de la CU este fármaco es una de las opciones utilizadas en caso de no conseguir mantener la remisión con azatioprina. Entre sus ventajas están que es administrado vía oral (9, 12).

Remisión con vedolizumab o ustekinumab: se recomienda continuar con estos fármacos en el mantenimiento tras la inducción con ellos (9, 12).

#### **1.4.2. Tratamiento de la EC**

El objetivo del tratamiento de la EC es al igual que en la CU, conseguir la remisión y mantenerla en el tiempo. Hay distintos factores que van a afectar a la hora de decidir el tratamiento, como por ejemplo dónde se localiza la enfermedad, su gravedad o actividad, qué respuestas a otros tratamientos ha tenido anteriormente o sus complicaciones, además de los factores personales del propio paciente (12,16,17).

#### **Inducción de la remisión en EC leve a moderada**

Salicilatos: se considera que los 5 aminosalicilatos (5-ASA) y la sulfasalazina, no tienen efecto terapéutico en la remisión de la EC leve a moderada (12,16,17).

Corticoides: la budesonida se considera eficaz para la inducción de la remisión en la EC leve a moderada sobre todo en íleon y colon descendente (12,16,17).

Antibióticos: ningún antibiótico ha demostrado eficacia para la remisión. Estarán indicados en caso de complicaciones sépticas (12,16,17).

#### **Inducción de la remisión en EC moderada a grave**

Corticoides sistémicos: son efectivos para la remisión de la EC grave a moderada. Deben ser administrados de forma limitada por sus efectos secundarios. Además, no hay indicios de que prevengan las recaídas (12,16,17).

Inmunosupresores: Entre ellos las tiopurinas, no tienen efecto terapéutico en la inducción. Aún así, son dadas junto con los corticoides debido a que son efectivas en el mantenimiento de la remisión y tardan en iniciar su efecto. En el caso del metotrexato, tiene una eficacia limitada en paciente corticodependientes. Esta opción solo se considera en caso de que no estén indicados otros tratamientos médicos y quirúrgicos (12,16,17).

Anticuerpos monoclonales: son utilizados en pacientes que no responden a la terapia convencional de esteroides y/o tiopurinas. Aquí se engloban los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol), ustekinumab y vedolizumab. La elección de uno u otro va a depender de características y preferencias del paciente o el coste o disponibilidad del hospital. En pacientes que falla el uso de anti-TNF, están indicados el uso de ustekinumab y vedolizumab. Estos dos fármacos tienen como ventaja la baja tasa de inmunogenicidad (12,16,17).

### **Mantenimiento de la remisión en la EC**

5-ASA: No están indicados como tratamiento de mantenimiento al igual que los corticoides (12,16,17).

Inmunosupresores: tanto las tiopurinas como el metotrexato pueden ser una buena opción en el mantenimiento de la remisión en pacientes corticodependientes o una vez suspendidos los corticoides. La elección de uno u otro dependerá de características del paciente (12,16,17).

Anticuerpos monoclonales: para los pacientes que se ha conseguido la remisión con los agentes biológicos, se recomienda continuar con el mismo fármaco con el que se obtuvo la remisión. Actualmente, hay falta de estudios que recomienden sobre la reducción de tiopurinas durante el mantenimiento o si retirar o continuar con las terapias biológicas una vez alcanzada la remisión a largo plazo (12,16,17).

### **Tratamiento en la enfermedad perianal fistulizante**

La primera opción de tratamiento es el uso de infliximab y en caso de ser refractario a infliximab está indicado el tratamiento con adalimumab. Solo si están contraindicados o por falta de respuesta a los anti-TNF, se puede considerar el tratamiento con ustekinumab o vedolizumab. No hay evidencia del uso de tiopurinas combinadas. Para un mejor manejo de la enfermedad perianal compleja es el enfoque conjunto de médicos y cirujanos. En caso de complicaciones sépticas se debería suspender todo tratamiento inmunosupresor (12,16,17).

### **1.5.FÁRMACOS USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB**

Como hemos visto, son muchos los tratamientos disponibles en la EII. Entre ellas están las terapias anti-TNF que a pesar de su gran utilidad en la EII, hay entre uno y dos tercios de los pacientes que lo interrumpen por falta de respuesta a ellos o por efectos secundarios y un 30% de los que consiguen respuesta, la pierden al cabo de un tiempo (18,19). Debido a esto, empezaron a aparecer nuevos fármacos como tratamiento de segunda línea válidos tanto para CU como EC. Entre ellos están ustekinumab y vedolizumab, con mecanismo de acción

diferente a los anti-TNF y con utilidad tanto en la inducción de la remisión como en su mantenimiento (19).

### **1.5.1. Ustekinumab**

Ustekinumab, es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a la subunidad p40 de la interleucinas IL-12 e IL-23, interrumpiendo la transducción de señales de Th1 y Th17 hacia la inflamación producida en la EII. A pesar de que este fármaco, recibió la aprobación como tratamiento de la EC en 2016, ya llevaba tiempo aprobado como tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica activa. Después, tras 3 años de experiencia con buenos resultados en EC, recibió la aprobación para la CU moderada a grave (19, 20).

La posología de inducción aprobada se basa en una dosis inicial por vía intravenosa de 6mg/kg a pasar en menos de una hora seguida de 90mg SC a las 8 semanas. Después se debe evaluar la respuesta a las 8 semanas de la inyección SC. En caso de no respuesta clínica completa se administrará pauta de mantenimiento con 90mg SC cada 8 semanas. En caso de remisión clínica se administrará pauta cada 12 semanas. Si pérdida de respuesta o no respuesta suficiente, se acortará a cada 8 semanas. En pacientes sin beneficio terapéutico a las 16 semanas del inicio se debe suspender tratamiento (18).

Dado que son más los años que ha sido utilizado en EC moderada a grave, son también más los estudios sobre la efectividad y su seguridad en esta enfermedad que en CU. En el 2008 se publicó el primer estudio sobre la eficacia de este fármaco en la EC (18).

En el caso de la EC, hay estudios en los que se ha demostrado que ustekinumab tiene resultados más efectivos que vedolizumab. No obstante, la seguridad de ambos fármacos son comparables (19).

### **1.5.2. Vedolizumab**

Vedolizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG, inhibe la unión de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  a la molécula de adhesión celular de la mucosa, evitando la unión de los linfocitos al endotelio y con ello la migración transendotelial al intestino, evitando así la inflamación (19). Los ensayos clínicos de este fármaco fueron realizados en primer lugar en pacientes con CU y años más tarde se realiza el primero de los ensayos en EC. Finalmente, fue aprobado en 2014 para el tratamiento de la CU y la EC de moderada a grave como tratamiento de primera línea o en pacientes refractarios a las terapias anti TNF- $\alpha$  (21).

La posología recomendada para la inducción es de 300mg de forma intravenosa en las semanas 0, 2 y 6. Después cada 8 semanas para el mantenimiento (19).

## **1.6.OBJETIVO**

El objetivo de este estudio es conocer la eficacia y seguridad de vedolizumab y ustekinumab en la EII mediante la realización de una revisión sistemática de la bibliografía existente.

## 2. Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible para conocer la eficacia y seguridad de los fármacos ustekinumab y vedolizumab en la EII. Para su realización se utilizaron las recomendaciones de la guía metodológica PRISMA (22, 23).

### 2.1.FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática se realizó desde los primeros datos existentes hasta mayo de 2022 en la base de datos electrónica Medline. La búsqueda se llevó a cabo con términos MeSH y usando el término “título/resumen”. Se incluyeron artículos en inglés y en español. En primer lugar se seleccionó el filtro ensayos clínicos y con el resultado, se realizó una criba por título y resumen. Los artículos incluidos, cumplían los criterios de inclusión y fueron leídos en su totalidad. Por otra parte, se incluyeron artículos de interés seleccionados manualmente.

La estrategia de búsqueda utilizada fue:

(((((((((((((Treatment efficacy[Title/Abstract]) OR (treatment efficacy[MeSH Terms])) AND (Safety[Title/Abstract])) OR (Safety[MeSH Terms])) AND (Ustekinumab[Title/Abstract])) OR (Ustekinumab[MeSH Terms])) AND (Vedolizumab[Title/Abstract])) OR (Vedolizumab[MeSH Terms])) AND (Inflammatory bowel disease[Title/Abstract])) OR (inflammatory bowel disease[MeSH Terms])) AND (Crohn disease[Title/Abstract])) OR (crohn disease[MeSH Terms])) AND (Ulcerative colitis[Title/Abstract])) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])

### 2.2.SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron ensayos clínicos que proporcionaban información sobre la eficacia de los fármacos ustekinumab y vedolizumab tanto en EC como en CU. La eficacia fue valorada con respuesta clínica, remisión clínica, curación de la mucosa o remisión histológica. También fueron elegidos estudios que informaban sobre la seguridad de estos fármacos tanto en EC como en CU. En estos últimos se seleccionaron estudios que valoraban la seguridad con información sobre los eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones graves o neoplasias malignas. Solamente fueron seleccionados ensayos clínicos en humanos y pacientes adultos, de cualquier sexo. Se excluyeron estudios en animales, estudios con número pequeños de sujetos, estudios observacionales, reporte de casos, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios que no analizaban los puntos de interés para este trabajo.

### 2.3.EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos que se extrajeron en los estudios seleccionados, en caso de estar disponibles, fueron: nombre del primer autor, año de publicación, tipo de estudio, número de participantes, objetivo del estudio, semanas en las que se evaluaron esos objetivos y resultado de la escala de Jadad. Además, se reflejó el porcentaje de pacientes en respuesta clínica y remisión clínica dependiendo de las dosis administradas y la semana. En aquellos estudios que asociaban el fármacos administrado con los efectos adversos causados, se extrajo la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones graves y neoplasias malignas.

### 2.4.DEFINICIONES

Las definiciones de respuesta clínica, remisión clínica, remisión profunda, curación de la mucosa y remisión histológica tanto en EC como en CU, fueron tomadas como reportaron los

estudios, al igual que las definiciones de seguridad, evento adverso, evento adverso grave, infección grave y neoplasia maligna.

### **2.5.SÍNTESIS DE INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se cogió la información que reportaban los estudios seleccionados sobre la proporción de los participantes que conseguían respuesta clínica, remisión clínica, curación de la mucosa, remisión histológica con la administración de los fármacos ustekinumab y vedolizumab a distintas dosis y evaluándolo en las distintas semanas tras la administración (tanto en inducción como en mantenimiento), para conocer la eficacia de estos fármacos en EC y en CU. Además se tomó la información de los estudios que reportaban sobre los eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones graves y neoplasias malignas tras la administración de estos fármacos para conocer la seguridad en distintos momentos tras su administración.

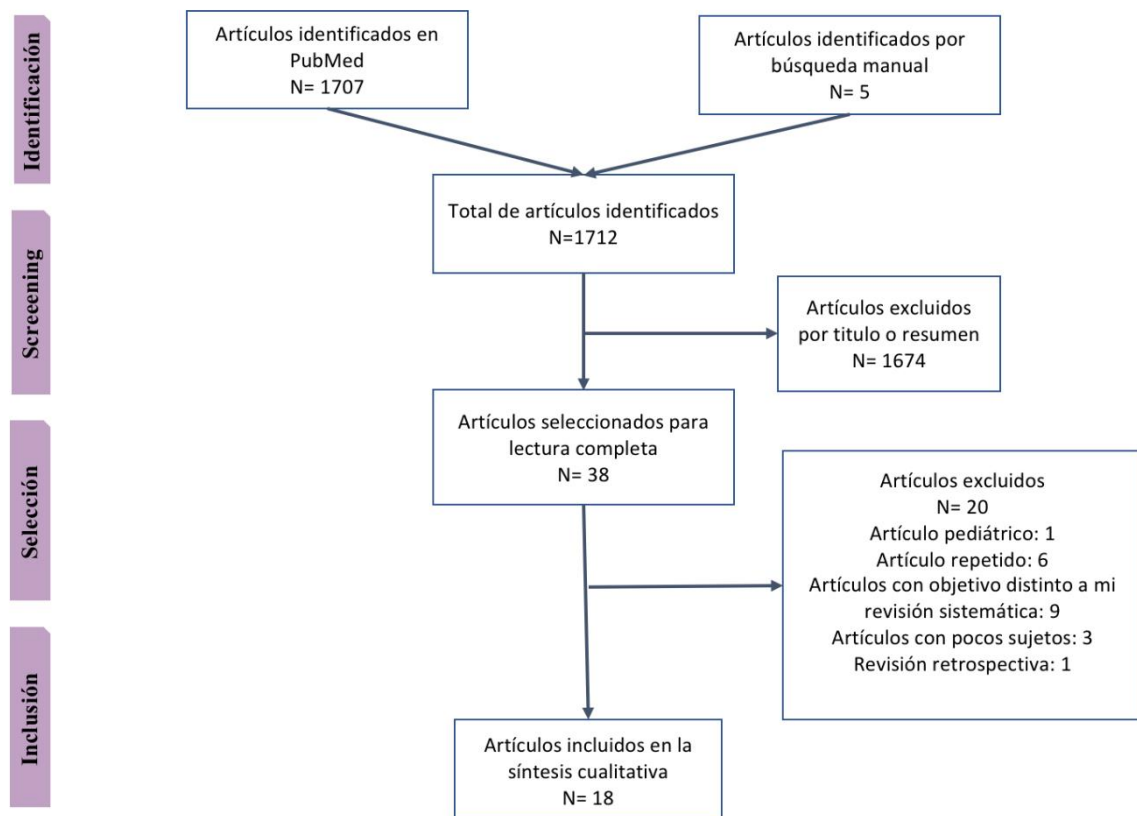
### **2.6.VALORACIÓN DE LA CALIDAD**

Para la valoración de la calidad de los estudios incluidos, se utilizó la escala Jadad. Esta escala valora la calidad metodológica de un ensayo clínico. Evalúa la aleatorización, el enmascaramiento (doble ciego) y la descripción de las pérdidas de seguimiento. La puntuación va de 0 a 5, de forma que a mayor puntuación, mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico. Será de pobre calidad si es menor de 3 puntos y riguroso o de alta calidad si es de 5 puntos.

### 3. Resultados

#### 3.1.RESULTADO DE BÚSQUEDA

En la figura 1, se representa el diagrama de flujo de la búsqueda realizada para el cribado y selección de los artículos. Se identificaron en primer lugar 1707 artículos mediante la búsqueda en la base de datos Medline aplicando el filtro “ensayos clínicos”. Por otra parte, se incluyeron 5 artículos mediante búsqueda manual, obteniendo un total de 1712 artículos. En primer lugar han sido cribados por título y/o resumen obteniendo un total de 38 para lectura completa. Después, se excluyeron 20 por criterios de exclusión: 1 era un estudio pediátrico de bajo número de sujetos, 6 eran estudios que analizaban datos de otros ensayos clínicos ya mencionados, 3 estudios con bajo número de sujetos, 1 era una revisión retrospectiva y 9 eran artículos que tenían como estudio objetivos diferentes a los de mi revisión sistemática como pueden ser cálculos de dosis en suero, calidad de vida, costes de los fármacos, recaídas durante el mantenimiento o respuesta de los fármacos según variables inmunogénicas de los pacientes.



**Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda**

Finalmente, fueron 18 los estudio que se incluyeron y que cumplían con los criterios de inclusión. De estos artículos, ocho informaban sobre efectividad y/o seguridad de vedolizumab en CU; cuatro daban información sobre efectividad y/o seguridad de vedolizumab en EC; de cuatro, se cogió información sobre efectividad y/o seguridad de ustekinumab en CU y otros cuatro sobre la eficacia y/o seguridad de ustekinumab en la EC. Algunos de los estudios fueron incluidos en dos grupos por informar tanto sobre EC como de CU.

### **3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS**

Las características de los estudios incluidos pueden verse en las tablas 1, 2, 3 y 4. Los artículos fueron publicados entre los años 2005 y 2021. Todos los estudios están publicados en inglés. La mayor parte de ellos, 17 de los 18, son multicéntricos, abarcando gran variedad de países. El otro estudio restante fue realizado en Japón. Todos menos uno de los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados. Los tamaños muestrales variaron entre 202 (40) y 1749 (39) sujetos. Respecto a los eventos reportados, 2 hablaban sobre seguridad, 4 sobre eficacia y 12 sobre eficacia y seguridad. Cada uno de ellos evaluaba seguridad y/o eficacia con diferentes características y en distintas semanas tras el tratamiento y es por esto que son estudios muy heterogéneos con difícil puesta en común de los datos.

Las puntuaciones de los estudio en la escala de Jadad fueron de 5 puntos en 16 de los 18 estudios. Uno de ellos con una puntuación de 2 y otro de 3 puntos (26, 36). Por lo tanto, se puede decir que un 90% de los estudios eran de alta calidad.

### **3.3. EFICACIA Y SEGURIDAD DE USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB EN LA EII.**

#### **3.3.1. Eficacia y seguridad de vedolizumab en CU**

El primer estudio de la búsqueda realizada fue de *Feagan BG et al* (24) del año 2005. En este estudio la molécula de vedolizumab es llamada MLN02. En este estudio se evaluaban las tasas de remisión clínica en la semana 6 y fueron de 33%, 32% y 14% para el grupo que recibió 0.5mg/kg IV, 2mg/kg IV y placebo respectivamente ( $p=0.02$  para ambos grupos en comparación con el placebo).

El segundo estudio es de *Feagan BG et al* (25). Estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para búsqueda de dosis; GEMINI 1. Se evaluaron las tasas de respuesta clínica en la semana 6 que fueron de 47.1% en el grupo de vedolizumab 300mg IV y de 25.5% en el grupo placebo ( $p<0.001$ ). La remisión clínica se valoró en el grupo de mantenimiento, en la semana 52 dando como resultado 41.8% para los pacientes que recibieron vedolizumab cada 8 semanas, 44.8% para los que lo recibieron cada 4 semanas y 15,9% para el grupo placebo ( $p<0.001$  para ambos grupos de vedolizumab en comparación con placebo). Además se analizó la curación de la mucosa enfermedad en la inducción con resultados de 40.9% y 24.8% para vedolizumab y placebo respectivamente ( $p=0.001$ ) y en le mantenimiento con un resultado de 56%, 52% y 19.8% para vedolizumab cada 4 semanas, cada 8 semanas y placebo respectivamente ( $p<0.001$  para ambas comparativas con placebo).

Otro de los estudios es el estudio a largo plazo de GEMINI (LTS-GEMINI) (26), un ensayo clínico fase 3 aleatorizado, abierto en el que se incluyeron sujetos de 2 estudios previos (C13004 y GEMINI 1) y pacientes sin tratamiento previo con vedolizumab. Los pacientes que tenían pérdida de respuesta en GEMINI 1, pudieron en este estudio recibir vedolizumab 300mg cada 4 semanas. Con esta intensificación de dosis, el 28% de pacientes alcanzaron la remisión clínica en la semana 52.

Un análisis post hoc del estudio GEMINI 1 es el realizado por *Sandborn et al* (27) en el que se analizaron las remisiones profundas de los pacientes con CU en la semana 52. Los pacientes de GEMINI 1 que respondieron en la semana 6 se volvieron a aleatorizar para recibir placebo o vedolizumab cada 4 o 8 semanas. Las remisiones profundas alcanzadas en al semana 52 fueron; vedolizumab cada 4 semanas 28%, cada 8 semanas 43,4% y placebo 15,9% ( $p<0.001$  para ambas comparaciones con placebo).

El estudio realizado en Japón de *Montoya S et al* (28) analiza 292 sujetos en dos cohortes distintos una de ellas doble ciego y la otra abierta. La cohorte 1 fue aleatorizada para recibir o 300mg IV o placebo. La cohorte 2 recibió en su totalidad 300mg IV en las semanas 0, 2 y 6. De los que respondieron en la semana 10 a la inducción se aleatorizaron para recibir vedolizumab 300mg o placebo (doble ciego) en la semana 14 y luego cada 8 semanas hasta la 54. A pesar de ser un estudio similar a GEMINI 1, no se valoraron los resultados en la semana 6, sino en la 10 con resultados de 39.6% para el grupo de vedolizumab y 32.9% en el grupo placebo ( $p=0.272$ ) sin obtener un resultado estadísticamente significativo aunque sí una tasa numérica superior al tratar con vedolizumab. En la fase de mantenimiento, la remisión clínica en la semana 60 fue de 56.1% versus 31% ( $p=0.0210$ ). Los eventos adversos fueron de intensidad leve moderada y numéricamente parecidos a los del placebo.

El estudio VARSITY (29) es otro de los más destacados sobre vedolizumab en la CU ya que es el primero y único que comparó vedolizumab con otro biológico y no con placebo. Es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3b, doble ciego realizado en 34 países. En este estudio se comparaba la respuesta y remisión entre pacientes tratados con vedolizumab y pacientes tratados con adalimumab. El resultado fue una remisión en la semana 52 de 31.3% de los pacientes tratados con 300mg de vedolizumab en comparación con el 22.5% de los tratados con adalimumab ( $p=0.006$ ). La mejoría endoscópica también fue mayor en el grupo de vedolizumab; un 39.7% frente a un 27.7% ( $p<0.001$ ). La remisión clínica libre de corticoesteroides al contrario, fue mayor en el grupo de adalimumab. Los eventos adversos fueron menores en el grupo de vedolizumab.

Otro de los estudios que han analizado vedolizumab como tratamiento de mantenimiento en la semana 52 ha sido *Sandborn et al* (30). Se administraron 108mg SC de vedolizumab, 300mg IV de vedolizumab o placebo a los pacientes que consiguieron la inducción con vedolizumab. El objetivo principal del estudio era conocer la remisión clínica de vedolizumab en formato SC. Los resultados fueron una remisión del 46.2% en vedolizumab SC, un 42.6% en vedolizumab IV y un 14,3% en el grupo placebo (vedolizumab SC frente a placebo  $p<0.001$ ). Además este grupo de pacientes tuvo una mejoría endoscópica y una respuesta clínica duradera en la semana 52. Los eventos adversos en vedolizumab SC e IV fueron similares a excepción de las reacciones en el lugar de inyección donde vedolizumab SC (10,4%) fue más frecuente que en vedolizumab IV (1,9%) y placebo (0%).

El estudio (31) sobre seguridad a largo plazo de vedolizumab en la EII (*Loftus EV et al*) da información tanto de vedolizumab en EC como en CU del estudio LST-GEMINI (26) con informes finales sobre la seguridad de este fármaco en profundidad durante un periodo de 42 meses de exposición acumulada al fármaco en pacientes con CU. Los datos sobre CU reflejaron que vedolizumab es seguro y tolerado por los pacientes.

### **3.3.2. Eficacia y seguridad de vedolizumab en EC**

Cuatro fueron los estudios que se describen para el análisis de vedolizumab en EC.

El primer estudio analizado en la tabla fue publicado en 2013, es el estudio GEMINI 2, de *Sandborn et al* (32) en el que se analiza la eficacia de vedolizumab en EC como tratamiento de inducción y mantenimiento. En este ensayo clínico se evaluó en la semana 6 un grupo con terapia con vedolizumab 300mg IV o placebo asignados al azar en las semanas 0 y 2 (cohorte 1) y otro grupo en el que recibieron vedolizumab sin enmascaramiento (cohorte 2). Para el análisis del mantenimiento se asignaron a los respondedores en la inducción la administración de placebo o 300 mg de vedolizumab cada 8 o 4 semanas hasta la semana 52.

En la semana 6, en los pacientes de la cohorte 1, un total de 14,4% de los que recibieron vedolizumab y un 6,8% de los que recibieron placebo estaban en remisión clínica ( $p=0.02$ ). Para la respuesta clínica en la semana 6 a pesar de ser mayor el porcentaje de respondedores a vedolizumab, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.23$ ). Para los pacientes que respondieron a la inducción de la cohorte 1 y cohorte 2, los resultados en la semana 52 de la remisión clínica fueron de 39%, 36,4% y 21,6% para vedolizumab cada 8 semanas, cada 4 semanas y placebo respectivamente ( $p<0.001$  y  $p=0.004$  para los dos grupos de vedolizumab respectivamente frente a placebo).

Por otra parte, los eventos adversos graves se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con vedolizumab que en los tratados con placebo (24,4% frente a 15,3%), al igual que infecciones graves (5,5% frente a 3%).

El estudio GEMINI 3 de *Sand BE et al* (33), es otro de los más destacados sobre vedolizumab en EC y analiza la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC previamente tratados con terapia anti-TNF. Se administró al azar 300mg IV de vedolizumab o placebo entre los sujetos en las semanas 0, 2 y 6. Se evaluó la respuesta y remisión clínica en la semana 6 y la remisión clínica en la semana 10. En pacientes tratados previamente con anti-TNF, las tasas de respuesta con vedolizumab en la semana 6 fueron de 15,2% frente a 12,1% con placebo ( $p=0.433$ ). Sin embargo, en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF en la semana 6 se obtuvo una remisión clínica de 19,1% con vedolizumab y 12,1% con placebo ( $p=0.048$ ). En este caso la diferencia si fue estadísticamente significativa.

En la semana 10, sin embargo, la remisión clínica para el grupo de pacientes con previo tratamiento anti-TNF era de 26,6% en el grupo vedolizumab frente a 12,1% en el grupo placebo ( $p=0.001$ ). La respuesta clínica a vedolizumab en la semana 6 también fue mayor que para los pacientes que recibieron placebo.

El estudio LST-GEMINI (34) evaluó la eficacia a largo plazo de vedolizumab en EC. En este estudio, los pacientes de GEMINI 2 que recibieron vedolizumab cada 8 semanas y que no obtuvieron respuesta o perdieron respuesta, se intensificó con la administración de vedolizumab cada 4 semanas, mejorando la respuesta clínica de un 39% en GEMINI 2 a un 47% en LST-GEMINI. La remisión clínica en la semana 52 también se mejoró de un 4% a un 32%.

El estudio de *Loftus EV et al* (31), ya fue analizado en el apartado anterior por dar resultados en CU también. En la EC, también se vio que vedolizumab es seguro a largo plazo para pacientes con EC. Aunque con mayor número de eventos adversos graves en EC que en CU.

### **3.3.3. Eficacia y seguridad de ustekinumab en CU**

En el estudio UNIFI aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase 3 de *Sands BE et al* (35), se realizó la búsqueda de dosis de ustekinumab en la CU. A un total de 961 pacientes se les asignaron al azar una dosis de ustekinumab intravenosa (ya sea de 130mg o de 6 mg/kg) o placebo. Los que respondieron a la inducción con ustekinumab a las 8 semanas, pasaron a una fase de mantenimiento con una administración de forma aleatoria de ustekinumab (cada 12 semanas o cada 8 semanas) o placebo. Se evaluó la respuesta clínica y la remisión en las semanas 8 y 44.

En la semana 8, la respuesta clínica para el grupo de ustekinumab 130mg IV, ustekinumab 6mg/kg IV y placebo fueron de 51,3%, 61,8% y 31,3% respectivamente, consiguiendo

diferencias significativas entre ambas dosis de ustekinumab y placebo ( $p < 0.001$  en ambos casos). La remisión clínica fue de 15,6%, 15,5% y 5,3% respectivamente y también fue significativamente estadística ( $p < 0.001$  en ambos casos comparados con placebo). En la semana 8 se observaron mayor porcentaje de respuesta clínica en los pacientes que recibieron dosis de 6mg/kg IV que los pacientes que recibieron 130 mg IV.

En la semana 44, la remisión clínica para el grupo de ustekinumab 90 mg cada 12 semanas SC, ustekinumab 90mg cada 8 semanas SC y placebo fueron de 38,4%, 43,8% y 24% respectivamente, consiguiendo diferencias significativas entre ambas dosis de ustekinumab y placebo ( $p = 0.002$  y  $p < 0.001$ ). En esta semana 44, se observó mayor beneficio en los pacientes en los que se administró cada 8 semanas a los que se administraron cada 12 semanas.

Al final del estudio, se informaron de los datos de seguridad del fármaco. El porcentaje de pacientes que informaron de al menos un evento adverso en las dosis de 130mg, 6mg/kg y placebo fueron 41,4%, 50,6% y 48% respectivamente. De estos, fueron eventos adversos grave un 3,7%, 3,4% y 6,9%, respectivamente. En la fase de mantenimiento y hasta la semana 44, los porcentajes de pacientes que asignados al azar informaron de al menos un evento adverso en los grupos que recibieron 90 mg SC cada 12 semanas, 90 mg SC cada 8 semanas o placebo fueron 62,2%, 77,3% y 78,9% respectivamente. Los porcentajes de pacientes que sufrieron al menos un evento adverso grave fueron 7,6%, 8,5% y 9,7% respectivamente

Analizando los 4 estudios incluidos en al Tabla 3 (35,36,37,38), dos hablan sobre eficacia y seguridad, y no sobre seguridad y informa solamente sobre eficacia de ustekinumab en CU. Fueron publicados entre 2019 y 2021 y cuentan con un número entre 568 y 961 de participantes.

En la inducción, las tasas de respuesta clínica en la semana 8 fueron entre 61,8% y 51,3% en los pacientes con ustekinumab en comparación con 31,3% en el grupo placebo (35). Siendo mejores las tasas alcanzadas con dosis de 6mg/kg IV. La mejoría histológica en al semana 8 se observó entre un 37,9% y un 35,6% con ustekinumab en comparación con un 21,9% en placebo (37).

Durante el mantenimiento, las tasas de remisión clínica en la semana 44 fueron de entre 38,4% y 67,6% (35,37). Se alcanzaron mejores tasas en el grupo de 90mg SC cada 8 semanas que en el de administración cada 12 semanas (35). Los resultados de remisión clínica fueron semejantes en las semanas 44 y semanas 92 (51,53). Las tasas de mejoría histológica fue incluso mayor durante el mantenimiento, obteniendo también tasas más elevadas en el grupo de 90mg SC cada 8 semanas (36).

En el estudio La K et al (36), se refleja la mejoría histológica durante el estudio de UNIFI (35). Se observó una mejoría histológica numéricamente superior en las semanas 8 y 44 en los pacientes tratados con ustekinumab a los tratados con placebo. La importancia de la mejoría histológica, reside en que los pacientes que tuvieron esta mejoría histológica, tenían 20 veces más de probabilidades de estar en remisión clínica que aquellos que no mejoraron histológicamente.

Los datos reflejados sobre seguridad en estos estudios, informan de que los eventos adversos en la semana 8 aparecen entre un 41,4% y un 50,6% de pacientes, pasando a ser durante el mantenimiento entre un 95,22% y un 69,2%. De estos eventos adversos, los graves únicamente

se dan entre un 3.1% y un 3.7% en la inducción y entre 7.6% y un 10.5% durante el mantenimiento. Las infecciones graves se dan en menor tasa. En ninguno de los estudios se evalúa la aparición de neoplasias malignas.

### 3.3.4. Eficacia y seguridad de ustekinumab en EC

Para la aprobación de ustekinumab en EC, se llevaron a cabo 2 ensayos clínicos de fase II (39,40) y tres ensayos clínicos en fase III (41).

El primer estudio de ellos, es un estudio fase IIa (39) y fue publicado en 2008, evaluando eficacia del fármaco en EC moderada-grave. Es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de dos grupos paralelos en los que se incluían tanto pacientes naïve como pacientes con previa exposición a anti-TNF. En la población 1 se incluyeron 104 pacientes que se randomizaron en cuatro grupos.

- Ustekinumab 90 mg SC en semana 0 y 3 seguido de placebo en semana 8 y 11.
- Placebo SC en semana 0 y 3 seguido de ustekinumab 90mg en semana 8 y 11.
- Ustekinumab 4,5mg/kg IV en semana 0 y 8.
- Placebo IV en semana 0 seguido de ustekinumab 4,5mg/kg IV en semana 8.

El objetivo principal era evaluar la respuesta clínica a la semana 8 de tratamiento y el objetivo secundario era evaluar la remisión clínica en la semana 8. La respuesta clínica del grupo de ustekinumab combinado fueron de 49% frente a un 40% en el grupo placebo combinado ( $p=0,34$ ) sin alcanzar diferencias estadísticas significativas entre los grupos. La incapacidad de demostrar el beneficio del tratamiento pudo ser debido a la alta tasa de respuestas al placebo en la semana 8. Los datos en la semana 6 en cambio, fueron del 53% de los grupos ustekinumab combinado frente a 30% del grupo placebo combinado ( $p=0.019$ ), obteniendo diferencias. Los resultados de la remisión clínica para el grupo de ustekinumab combinado y placebo combinado fueron de 26% y 17% respectivamente ( $p=0.29$ ).

El grupo 2 de pacientes con tratamiento previo anti-TNF (49 pacientes), la respuesta clínica a la semana 8 con ustekinumab se obtuvo en el 59% frente a un 26% en el grupo de placebo. Estos resultados fueron considerados relevantes ( $p=0.022$ ). Por lo tanto, el efecto del fármaco fue más destacado en los pacientes tratados anteriormente con el anti-TNF y durante las semanas 4 y 6.

Durante el estudio, el 71% de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron algún efecto adverso frente al 79% del grupo placebo. De estos efectos adversos, un 4% fueron graves en los tratados con el fármaco frente a un 6% en el grupo placebo. Ningún sujeto desarrolló infecciones graves ni neoplasias malignas. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y se relacionaron principalmente con la EC.

El estudio de *Sandborn WJ et al* (40) es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en EC de moderada a grave. Se evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab tanto en inducción como en mantenimiento. Todos los pacientes incluidos habían presentado falta de respuesta o intolerancia a anti-TNF. Para la valoración de la respuesta en la fase de inducción, se randomizaron 526 pacientes en cuatro grupos administrando en semana 0:

- Ustekinumab 1mg/kg IV.

- Ustekinumab 3mg/kg IV.
- Ustekinumab 6mg/kg IV.
- Placebo.

Para la evaluación en fase de mantenimiento, se randomizaron 145 pacientes que habían tenido respuesta con ustekinumab durante la inducción, recibiendo 90mg SC o placebo SC en semana 8 y 16.

El objetivo de este estudio era conocer la respuesta clínica en la semana 6 y como objetivos secundarios conocer la remisión clínica en semana 6 y conocer la respuesta clínica y remisión clínica en semana 22. En la semana 6, un 36.6% consiguió respuesta clínica con ustekinumab 1mg/kg IV ( $p=0.02$ ), un 34.1% con ustekinumab 3mg/kg IV ( $p=0.06$ ), un 39,7% con ustekinumab 6mg/kg IV ( $p=0.005$ ) y un 23,5% con placebo. A pesar de tener beneficio numérico, el hallazgo no significativo con la dosis de 3mg/kg IV impidió que se declarara significativa la dosis de 1mg/kg IV. En cambio, la dosis de 6mg/kg IV, obtuvieron resultados significativos en comparación con el placebo.

En la semana 22 de mantenimiento, un 47.1% de los pacientes que habían recibido ustekinumab 90 mg SC consiguieron la remisión clínica comparando con un 27.4% que recibieron placebo SC, obteniendo resultados significativos ( $p=0.03$ ).

En cuanto a seguridad, en la fase de inducción, las proporciones de pacientes con al menos un evento adverso fueron similares entre los 4 grupos de inducción. Los eventos adversos graves y las infecciones graves fueron poco comunes. Durante la fase de mantenimiento, la tasa de eventos adversos, eventos adversos graves e infecciones graves, fueron similares entre la administración de ustekinumab y el placebo. Uno de los pacientes que recibía 1mg/kg IV de ustekinumab, desarrolló un carcinoma de células basales.

En 2016 se publicó el programa UNITI, el ensayo clínico con el que se consiguió obtener la aprobación de ustekinumab para la EC (41). Contiene 3 ensayos de fase III. Todos ellos randomizados, doble ciego y controlados con placebo. Dos de estos estudios eran de inducción; UNITI-1 donde se evaluaba la respuesta al fármaco en pacientes con previo fallo a anti-TNF y UNITI-2 con pacientes que habían fallado el tratamiento convencional con corticoides o inmunosupresores. En el tercer estudio de mantenimiento llamado IM-UNITI, se incluyeron los pacientes con respuesta a la inducción de UNITI-1 y UNITI-2.

En los estudios de inducción (UNITI-1 y UNITI-2) se asignaron aleatoriamente a los pacientes para recibir dosis IV únicas de ustekinumab (ya sea de 130 mg o 6 mg/kg) o placebo y el objetivo principal era al respuesta clínica en la semana 6 y los objetivos secundarios eran la respuesta clínica y remisión clínica en la semana 8. En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI) los pacientes fueron asignados al azar para recibir 90 mg SC de ustekinumab (ya sea cada 8 semanas o cada 12 semanas) o placebo y el objetivo principal era conocer la tasa de remisión clínica en la semana 44 y el objetivos secundarios era conocer la respuesta clínica en la semana 44.

En la semana 6, las tasas de respuesta clínica para los pacientes de UNITI-1 que recibieron ustekinumab 130 mg IV, 6mg/kg y placebo fueron 34,3%, 33.7% y 21.5% respectivamente ( $p=0.003$  para ambas comparaciones con placebo). Para los pacientes de UNITI-2 fueron de 51.7%, 55.5% y 28.7% respectivamente ( $p<0.001$  para ambas dosis). En la semana 8 las tasas

de respuesta clínica para fueron de ustekinumab 130 mg IV, 6mg/kg y placebo fueron de 33.5%, 37,8% y 20,2% respectivamente ( $p=0.001$  y  $p<0.001$ ) para UNITI-1 y para UNITI-2 fueron de 47.4%, 57.9% y 32.1% ( $p<0.001$  para ambas comparaciones con placebo). La remisión clínica para UNITI-1 y UNITI-2 para la semana 8 también fueron estadísticamente significativas al comprarlas con el placebo.

En la semana 44 de mantenimiento de IM-UNITI los resultados para 90mg SC cada 8 semanas o cada 12 semanas estaban en remisión el 53.1% y el 48.8% respectivamente en comparación con el 35.9% de los que recibieron placebo obteniendo resultados significativos ( $p=0.005$  y  $p=0.04$  para ambas comparaciones con placebo).

Se concluyó que en los estudios de inducción (semana 6 y 8), en la respuesta clínica y en la remisión clínica, fueron más eficaces amabas dosis del fármaco que el placebo con significación estadística. Al igual que para la remisión clínica en el mantenimiento.

Los datos sobre seguridad durante la inducción informa de que las tasas de eventos adversos generales, eventos adversos graves e infecciones graves fueron similares entre los distintos grupos (tabla 4). En el mantenimiento las tasas de eventos adversos fueron similares entre ustekinumab y placebo.

Si analizamos los cuatro estudios de la Tabla 4 en conjunto, tres de ellos analizan tanto la eficacia como la seguridad de ustekinumab en la EC y uno de ellos informa únicamente sobre la seguridad de ustekinumab en la EC. En cada ensayo clínico utilizan diferentes dosis de ustekinumab para la inducción. No pasa lo mismo en el mantenimiento, pues se utiliza en todas 90mg SC aunque en distintas semanas de administración.

El número de participantes en estos ensayos clínicos han sido entre 202 y 1749. En los tres estudios que analizan eficacia, todos ellos, analizan la respuesta clínica y la remisión clínica durante la inducción. Las tasas de respuesta clínica en la semana 6 fueron entre 33.7% y 57.1%, alcanzando el mayor dato numérico en el estudio UNITI-2 con 130mg IV en pacientes previamente tratados con anti-TNF. En la semana 8 la respuesta clínica se encuentra entre 33.5% y 57.9% también en UNITI-2 pero con dosis de 6mg/kg IV. Las tasas de remisión clínica variaron entre 15.9% y 40.2% en al semana 8 siendo mayor en los pacientes que previamente habían sido tratados con anti-TNF. El mantenimiento es valorado en distintas semanas en dos de los estudios (40,41). En al semana 22 la respuesta clínica con ustekinumab fue de un 69.4% frente a un 42.5% con placebo y al remisión clínica con ustekinumab fue de 41.7% frente a un 27.4%con placebo. En la semana 44 la respuesta clínica fue entre un 58.1% y un 59.4% usando ustekinumab en comparación con un 44.3% con el uso de placebo y la remisión clínica fue entre un 48.8% y 53.1% frente a un 35.9% en placebo. En ambos casos, la respuesta fue mayor para el grupo que usaba ustekinumab cada 8 semanas.

A la hora de hablar sobre seguridad, las tasas de eventos adversos, eventos adversos graves, infecciones graves y neoplasias malignas fueron similares en los 4 estudios. Además, son comparables con el placebo. En general, EA notificado con mayor frecuencia fue dolor de cabeza. Las tasas de neoplasias malignas fueron muy bajas y similares a las del grupo placebo.

### **3.3.5. ¿Son necesarios los inmunosupresores concomitantes?**

Con motivo de responder a la pregunta que se plante en el título de este trabajo y debido a su gran importancia en la práctica clínica, se ha realizado una búsqueda bibliográfica para

responder a esta pregunta. Los inmunosupresores en el tratamiento de la EC y la CU son utilizados con frecuencia y dado a sus efectos secundarios, sería de gran avance poder llevar a cabo su retirada y conseguir mantener a los pacientes en remisión únicamente con el fármaco biológico, en este caso vedolizumab o ustekinumab. Aún así, a pesar de ser una cuestión con gran implicación clínica, los estudios actuales no tienen información específica sobre ello.

Las guías GETECCU (9) recomienda la combinación de los dos fármacos, mientras que las guías ECCO (16), solo recomiendan su uso con la administración de infliximab. En estudios sobre estos fármacos en otras enfermedades como la psoriasis, tampoco se ha tenido en consideración. Sin embargo, en estudios sobre artritis psoriásica el uso concomitante de metotrexato no parecía que cambiara la eficacia y seguridad de ustekinumab. (15)

En los estudios sobre ustekinumab UNITY (41), no se ha analizado el uso de inmunosupresores concomitantes como un objetivo específico. Aún así, hay datos publicados aunque bastante controvertidos puesto que en el estudio UNITY-1 las comparaciones con placebo demostraron mayores diferencias en pacientes que recibieron ustekinumab en monoterapia que en pacientes que recibieron terapia combinada. En el estudio UNITY-2, en cambio se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en el grupo de monoterapia como en el grupo de combinación en comparación con placebo (18).

Por otro lado, es importante saber que en la ficha técnica de ustekinumab aparece reflejado que el uso concomitantes de inmunosupresores en pacientes con EC no ha interferido en la eficacia y la seguridad de este fármaco, pudiendo interpretarse como una invitación a su empleo (18).

En estudios sobre vedolizumab como es GEMINI 1 (25), se demostró que la administración de vedolizumab junto con corticoides no afectaba a la eficacia y seguridad del fármaco. Además, un estudio llamado ENEIDA, concluyó que no había mejores resultados en pacientes con EII que recibían vedolizumab y corticoides e inmunomoduladores aunque no pudieron realizar conclusiones claras por metodología del estudio. En estudios que analizan la práctica clínica real (VICTORY), no se asoció mayor eficacia el uso de concomitantes en pacientes con CU, por lo tanto en la práctica clínica se podría sugerir la no administración de inmunomoduladores en estos pacientes (15).

Debido a los datos tan diversos y controvertidos de los que disponemos en la actualidad, sería conveniente diseñar un estudio para evaluar este aspecto (15,18).

## 4. Discusión

La inducción y mantenimiento de la respuesta y remisión clínica tanto en EC como en CU ha sido uno de los retos en el tratamiento de las EII. Esto es debido a que un gran proporción de pacientes no responden a las terapias convencionales como los anti-TNF o lo consiguen con el uso de concomitantes, a menudo con efectos secundarios que causan la interrupción del tratamiento. La llegada de fármacos como vedolizumab y su mecanismo con el que evita la migración transendotelial de linfocitos al intestino, o ustekinumab con su acción inhibiendo la interleucina 12-23 a través del bloqueo de la subunidad p40, se ha conseguido una nueva forma de hacer frente a la EII.

Vedolizumab fue en primer lugar utilizado para el tratamiento de la CU, actualmente varios estudios han demostrado también su eficacia en la EC.

En cuanto a vedolizumab en la CU, el primer estudio (24) demostró que los pacientes tratados con la molécula MLN02 tenían más del doble de probabilidades de entrar en remisión que los que recibieron placebo con resultados estadísticamente significativos. Después, el ensayo clínico GEMINI 1 de *Feagan BG et al* (25) dio a ver también que tanto para inducir como mantener la respuesta y al remisión fue más efectivo vedolizumab que los tratados con placebo. Tras este estudio, se realizó LST-GEMINI (26) donde se demostró la eficacia del fármaco a largo plazo para el mantenimiento de la remisión clínica. Tras estos, otro estudio (31) analizó el estudio LST-GEMINI para conocer la seguridad del fármaco en los pacientes tratados a largo plazo, concluyendo que vedolizumab tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado para el tratamiento de estos pacientes, cosa muy importante al tratarse de una enfermedad crónica. El estudio post hoc de GEMINI 1 (27) que analizaba por primera vez la remisión profunda demostró que los pacientes tratados con vedolizumab tenían más probabilidad estadísticamente significativa de alcanzar la remisión profunda que los tratados con placebo. Demostraron una mejoría endoscópica y mejores resultados sintomatológicos tal y como reportaron los sujetos. Esto se consiguió tanto en los tratados cada 4 semanas como los tratados cada 8.

El ensayo clínico de fase 3 realizado en Japón de *Montoya S et al* (28) a pesar de ser un estudio similar a GEMINI 1, no se valoraron los resultados en la semana 6, sino en la 10 y aunque se obtuvo una tasa numérica más alta al tratar con vedolizumab, no fue estadísticamente significativa.

El estudio VARSITY (29) fue el primero y único que comparaba dos agentes biológicos en pacientes con CU moderada a grave, en él se pudo ver diferencia significativa en la remisión clínica y mejoría endoscópica mayor en los pacientes tratados con vedolizumab frente a los tratados con adalimumab. En GEMINI 1, el porcentaje de pacientes en remisión obtenidos fueron más altos. Estas diferencias pueden ser debidas a las diferencias en el diseño del ensayo, pues en GEMINI 1 se realizó una segunda aleatorización en la semana 6 a los pacientes que habían respondido a la inducción y en VARSITY únicamente se llevó a cabo al inicio del estudio. Además, en el ensayo GEMINI 1 se incluyeron un mayor número de pacientes que habrían recibido previamente tratamiento con un anti-TNF.

Por último, el estudio *Sandborn al all* (30) en el que se administraron 108mg SC de vedolizumab se concluyó que vedolizumab SC era más efectivo que placebo ( $p < 0.001$ ) e igual de efectivo y seguro que la dosis IV. Sin embargo, vedolizumab SC produjo mayores reacciones en el lugar de inyección.

Vedolizumab también se ha demostrado que es superior que el placebo en varios estudios para la EC. Entre ellos, el estudio GEMINI 2 (32) concluyó que los pacientes con EC que habían fracasado con terapia convencional y fueron tratados en inducción con vedolizumab tenían más probabilidades de tener una remisión clínica que los tratados con placebo. Sin embargo, aquí no se pudo demostrar que fuera más probable que consiguieran la respuesta clínica. En el mantenimiento, si se pudo demostrar que vedolizumab (administrado cada 4 o cada 8 semanas) conseguía tasas más altas de remisión, respuesta y remisión libre de corticoides que el placebo. Por otra parte, los eventos adversos graves se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con vedolizumab que en los tratados con placebo al igual que las infecciones graves.

El estudio GEMINI 3 (33), demostró que la población con fallo en el tratamiento previo al tratamiento con vedolizumab, no fue estadísticamente superior vedolizumab al placebo para inducir la remisión en la semana 6. Sin embargo, en la semana 10 la remisión clínica para el grupo de pacientes con previo tratamiento anti-TNF si fue estadísticamente superior.

El estudio LST-GEMINI (34) evaluó la eficacia a largo plazo de vedolizumab en EC. En este estudio, los pacientes de GEMINI 2 que recibieron vedolizumab cada 8 semanas y que no obtuvieron respuesta o perdieron respuesta, se intensificó con al administración de vedolizumab cada 4 semanas, observándose mejor respuesta y remisión clínica.

Por último, el estudio (31) sobre seguridad a largo plazo de vedolizumab (*Loftus EV et al*) da información tanto de vedolizumab en EC como en CU de los estudios LST-GEMINI (26,34). Tanto en CU como en EC, se reflejó que vedolizumab es seguro y tolerado por los pacientes. Los adversos fueron algo mayores en EC que en CU. Los más frecuentes fueron exacerbación de la EII, nasofaringitis y artralgias. Los EA graves también fueron más frecuentes en EC que en CU, siendo exacerbación de la enfermedad y dolor abdominal los de mayor tasas.

A pesar de que ustekinumab se inició en el tratamiento de EC, ya son varios los estudios que se están realizando para ustekinumab en CU. El primer estudio que analiza ustekinumab en CU es el estudio UNIFI de *Sands BE et al* (35) de fase 3. En este se demostró que ustekinumab es mas eficaz que el placebo para lograr en los pacientes con CU la inducción de la remisión clínica tanto en pacientes que habían fracasado a terapias previas como a los que no habían sido tratados previamente. También demostró que los pacientes sometidos a la terapia de mantenimiento con ustekinumab SC con cualquiera de las dos pautas tenían más probabilidades de estar en remisión clínica que los tratados con placebo. Comparando las dos pautas se observó que se obtenía mayor beneficio con ustekinumab cada 8 semanas que con ustekinumab cada 12. Por otra parte, *Li K et al* (36) refleja en su estudio que había mejoría histológica numéricamente superior en los pacientes tratados con ustekinumab a los tratados con placebo. La importancia de la mejoría histológica, reside en que los pacientes que tuvieron esta mejoría histológica, tenían 20 veces más de probabilidades de estar en remisión clínica que aquellos que no mejoraron histológicamente. Además, concluyeron que de los pacientes que lograron una remisión clínica en la inducción, más del 80% tenían una mejoría histológica de la mucosa intestinal. En el estudio de *Panaccione R et al* (37) al contrario que en el estudio UNIFI (35), se observó similar eficacia entre los pacientes tratados cada 12 semanas y los tratados cada 8 semanas.

Entre los estudios que analiza ustekinumab en la EC, el primero de ellos fue en 2008 y es el de *Sandborn WJ et al* (39). Aunque los resultados de este estudio no consiguieron demostrar de forma definitiva que la terapia con ustekinumab es superior a la terapia con

placebo, sí se pudo ver que hay un efecto beneficioso en su uso. Se observaron diferencias entre los grupos de ustekinumab y placebo tratados en la semana 4 y 6 pero no en los tratados en la semana 8, probablemente esto será debido a que las altas tasas de respuesta al placebo en esta semana hayan limitado la capacidad de detectar el beneficio del tratamiento. Además, se vieron diferencias en los pacientes que previamente habían sido tratados con infliximab (anti-TNF). El estudio de 2012 de *Sandborn WJ et al* (40) de búsqueda de dosis, concluyó que tenían más probabilidades de tener respuesta clínica a 6mg/kg de ustekinumab que al placebo. Sin embargo, no se aumentó significativamente la tasa de remisión en la inducción. Dosis más bajas de inducción a pesar de que tuvieron un beneficio numérico, no hubo diferencias significativas en comparación con el placebo.

Por último, el estudio de *Feagan BG et al* (41) en el que se incluyen tres estudios de fase 3 (UNITI-1, UNITI-2 y IM-UNITI). En UNITI-1 y UNITI-2 concluyó que hay un beneficio constante en el uso de ustekinumab frente al placebo independientemente al previo tratamiento con anti-TNF o terapia convencional. Las mejores tasas de respuesta y remisión fueron con dosis de 6mg/kg frente a los 130 mg IV. Las tasas de respuesta y remisión fueron mayores en el grupo de UNITI-2 (pacientes que previamente sólo habían sido tratados con terapia convencional) probablemente debido a que la enfermedad fue menos refractaria y de duración más corta. En el estudio IM-UNITI que evaluaba la respuesta en el mantenimiento mostró que la dosis SC de ustekinumab tenía eficacia significativamente mayor que el placebo. Y a pesar que tanto el régimen administrado cada 8 semanas y cada 12 semanas fueron superiores al placebo, los datos de eficacia y respuesta favorecieron a la administración cada 8 semanas.

En general, los datos de seguridad de ustekinumab tanto para CU como para EC fueron favorables y comparables con el placebo durante la inducción y el seguimiento de un año. Las tasas de eventos adversos con el uso de ustekinumab fueron similares a los del placebo en todos los estudios. Se respalda su perfil beneficio-riesgo con la dosis de 6mg/kg IV para inducción seguido de 90 mg SC cada 8/12 semanas (38). No se hallaron diferencias significativas entre dosis o regímenes (90mg cada 8 o cada 12 semanas).

Las implicaciones clínicas de estos estudios han sido de gran utilidad, pues gracias a ellos se han visto los buenos resultados de estos dos fármacos en comparación con placebo y en el caso de uno de los estudios con otro fármaco biológico. Dada la gran necesidad de nuevas terapias con distintos mecanismos a los anti-TNF para el tratamiento de la CU y la EC, la realización de estos estudios ha demostrado que hay nuevas alternativas posibles de gran eficacia y seguros para el paciente.

Tras el análisis de estos 18 ensayos clínicos, mi conclusión y análisis personal sobre estos dos fármacos es que son tratamientos muy eficaces para la EII siendo una buena alternativa a los fármacos anti-TNF. Todos los estudios demuestran superioridad numérica frente a placebo y a la vez son fármacos seguros, aspecto muy importante al tratarse de medicación que se administra durante mucho tiempo ya que se utilizan para el mantenimiento de la remisión. En el caso de la administración SC de vedolizumab a pesar de producir inflamación local en el sitio de inyección, la comodidad que aporta este tipo de administración en comparación con el IV, hace que su beneficio sea mayor a pesar de ello. En el caso de vedolizumab, he concluido tras el análisis de los estudios que es más efectivo en CU que en EC y en el caso de ustekinumab al contrario, más efectivo en EC que en CU. Por último y en cuanto a la pregunta sobre si son necesarios los inmunosupresores concomitantes, pienso que sería necesaria la realización de nuevos estudios que analicen esto en profundidad ya que actualmente los datos encontrados son muy diversos y es algo de gran interés para la práctica clínica.

#### **4.1.FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

La mayor fortaleza de esta revisión sistemática es la calidad de los ensayos clínicos utilizados, pues 16 de los 18 ensayos clínicos obtuvieron una puntuación de 5 en la escala de Jadad. Además 17 de ellos son ensayos clínicos aleatorizados y 16 controlados con placebo. Esto se traduce en una gran calidad y resultados muy robustos.

Las limitaciones encontradas a la hora de realizar esta revisión sistemática, han sido en primer lugar que en la inducción de la respuesta y remisión clínica se han utilizado distintas dosis entre unos y otros pacientes y estudios, pudiendo ser eso un problema a la hora de comparar. Además, las semanas de valoración de respuesta y remisión clínica de los ensayos clínicos cambian entre unos y otros, haciendo también en este caso complicada la comparación. Por otro lado, las segundas aleatorizaciones realizadas en algunos estudios se incluyen pacientes que en la primar aleatorización han sido tratados con placebo y esto puede hacer que esos pacientes estén más graves y las tasas de respuesta y remisión clínica obtenidas sean peores.

## 5. Conclusión

Vedolizumab ha demostrado en los ensayos clínicos analizados ser más eficaz que placebo en EC y CU para inducción y para mantenimiento de la respuesta y la remisión clínica. Esto queda demostrado tanto en pacientes con tratamiento previo a anti-TNF como los pacientes no tratados con anterioridad. Además se vio que vedolizumab es más eficaz que adalimumab en CU con diferencia estadística significativa tanto en remisión como en respuesta clínica, aunque no para remisión clínica libre de corticoesteroides.

También se asoció a tasas de remisión profunda significativamente más altas que placebo.

Por otra parte, se ha demostrado que la administración SC de vedolizumab en la CU es tan efectiva como la IV, proporcionando a los pacientes una opción segura y eficaz para mantener la respuesta clínica en la terapia de mantenimiento a pesar de su mayor irritación local en el punto de inyección.

Ustekinumab también fue más eficaz que el placebo para inducir y para mantener la respuesta y la remisión clínica tanto en EC como en CU. También en los pacientes tratados previamente con terapia anti-TNF o convencional.

En todos los estudios hubo diferencias significativas al tratar con ustekinumab frente a placebo. Solo un estudio de ustekinumab en EC no tuvo diferencias significativas (40) y durante la inducción no se pudo demostrar que hubiera más probabilidades de remisión con ustekinumab que con placebo pero sí más probabilidades de respuesta.

Además, según estudios realizados a largo plazo, los pacientes con CU y EC moderada a grave que respondieron a la terapia de inducción intravenosa y que fueron tratados con ustekinumab 90mg SC cada 12 semanas o cada 8 semanas continúan en remisión clínica durante el primer año de tratamiento de mantenimiento.

Los estudios de ustekinumab han demostrado también datos de seguridad en pacientes tratados con EII. El perfil de seguridad fue comparable con el placebo, respaldando su perfil favorable de riesgo-beneficio en pacientes con EII.

Finalmente, como respuesta a la pregunta sobre si son necesarios los inmunosupresores concomitantes a la hora de tratar a los pacientes con estos fármacos, no se dispone de evidencia con la que se pueda responder a esta pregunta y los resultados de distintos estudios son controvertidos. Sería necesario un estudio enfocado únicamente a ello.

## 6. Referencias

1. Sambuelli A. M, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, Bellicoso M, Huernos S. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019; 49 (2).  
Alicia María Sambuelli, Silvia Negreira, Anibal Gil, Silvina Goncalves, Paula Chavero, Pablo Tirado, Maricel Bellicoso, Sergio Huernos.
2. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, Vela M, Benítez JM, Fernández Salgado E, Sánchez Rodríguez E, Hernández V, Ferreira-Iglesias R, Ponferrada Díaz Á, Barrio J, Huguet JM, Sicilia B, Martín-Arranz MD, Calvet X, Ginard D, Alonso-Abreu I, Fernández-Salazar L, Varela Trastoy P, Rivero M, Vera-Mendoza I, Vega P, Navarro P, Sierra M, Cabriada JL, Aguas M, Vicente R, Navarro-Llavat M, Echarri A, Gomollón F, Guerra Del Río E, Piñero C, Casanova MJ, Spicakova K, Ortiz de Zarate J, Torrella Cortés E, Gutiérrez A, Alonso-Galán H, Hernández-Martínez Á, Marrero JM, Lorente Poyatos R, Calafat M, Martí Romero L, Robledo P, Bosch O, Jiménez N, Esteve Comas M, Duque JM, Fuentes Coronel AM, Josefa Sampedor M, Sesé Abizanda E, Herreros Martínez B, Pozzati L, Fernández Rosáenz H, Crespo Suarez B, López Serrano P, Lucendo AJ, Muñoz Vicente M, Bermejo F, Ramírez Palanca JJ, Menacho M, Carmona A, Camargo R, Torra Alsina S, Maroto N, Nerín de la Puerta J, Castro E, Marín-Jiménez I, Botella B, Sapiña A, Cruz N, Forcelledo JLF, Bouhmidi A, Castaño-Milla C, Opio V, Nicolás I, Kutz M, Abraldes Bechiarelli A, Gordillo J, Ber Y, Torres Domínguez Y, Novella Durán MT, Rodríguez Mondéjar S, Martínez-Cerezo FJ, Kolle L, Sabat M, Ledezma C, Iyo E, Roncero Ó, Irisarri R, Lluís L, Blázquez Gómez I, Zapata EM, José Alcalá M, Martínez Pascual C, Montealegre M, Mata L, Monrobel A, Hernández Camba A, Hernández L, Tejada M, Mir A, Galve ML, Soler M, Hervías D, Gómez-Valero JA, Barreiro-de Acosta M, Rodríguez-Artalejo F, García-Esquinas E, Gisbert JP, On Behalf Of The EpidemIBD Study Group Of Geteccu. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2885.
3. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 2019;30(4):257-261.
4. La-Rosa-Hernández D, Sánchez-Castañeda N, Vega-Sánchez H. Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Archivos Cubanos de Gastroenterología*. 2021; 1(3).
5. Piovezani Ramos G, Papadakis K. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases, *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(1):155-165.
6. Franken Morales SS, García Orrego AM. Guía diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev.méd.sinerg*. 2021 sept; 6(9): 713.
7. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
8. Gopertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. med. clínicas*. 2019;30(4) 273-282.

9. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de l colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(1):1-57.
10. Salvatore L, Samhan-Arias A, Ben-Shachar I, Derieppe M, Dinc F, Grosu I, Guinea C, Lignell J, Smailys G, Sturludóttir S, Squires S, Gionchetti P, Eliakim R, Gaarenstroom J. Guía ECCO-EFCCA para pacientes con colitis ulcerosa (CU). 2017
11. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):384-413.
12. Dudley M, Kojinkov M, Baraga D, Donnet X, Grob E, Lantzanaki S, Markus de Kwaadsteniet T, McArdle T, Mossakowska M, Perovic M, Sanderl C, Ludlow H, Mantzaris GJ, Dignass A, Murciano F. Guía ECCO-EFCCA para pacientes con enfermedad e Crohn. 2016.
13. Juliao-Baños F, Grillo-A CF, Pineda LF, Otero-Regino W, Galiano MT, García-Duperly R, Vallejo MT, Torres M. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta. *Rev. colomb. Gastroenterol*. 2020 Dec; 35(2): 63-200.
14. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517.
15. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro de Acosta M. Vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa En: Barreiro de Acosta M, Carmona Campos Amalia, Carpio López Daniel, Crespo Suárez Belén, Diz-Lois Palomares M.a Teresa, Echarri Piudo Ana, Fernández Villaverde Alberto, Ferreiro-Iglesia Rocío, Hernández Ramírez Vicent, Martí Marqués Eva, Martínez Cadilla Jesús, Molina Arriero Gema, Pérez Galindo Pablo, Vega Villaamil Pablo. *Colitis ulcerosa. Nuevos retos, nuevos tratamientos*. 1 Edición. España: grupo aula médica;2020. 49-69.
16. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Kenneth Marshall J, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14(1): 4-22
17. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, Doherty G, El-Hussuna A, Ellul P, Fiorino G, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gisbert JP, Gomollon F, González Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins U, Kucharzik T, Lytras T, Maaser M, Magro F, Kenneth Marshall J, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Stassen L, Torres J, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Zmora O, European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;14(2):155–168.
18. Vega Villaamil P, Barreiro de Acosta M. Anti IL-12/23: Ustekinumab y enfermedad de Crohn. En: Barreiro de Acosta M, Carpio López D, Castro Alvariño J, Cid Fernández J, Diz-Lois Palomares MT, Echarri Piudo A, Fernández Salgado E, Fernández Villaverde A, Lorenzo González A, Martínez Cadilla J, Pereira Bueno S, Vega Villaamil

- P. Enfermedad de Crohn. Nuevos escenarios y nuevas estrategias terapéuticas. 1 Edición. Toledo: grupo aula médica;2018. 57-95.
19. Vince B. C. Biemans, C. Jannekevander Woude, Gerard Dijkstra, Andrea E. vander Meulen-deJong, Mark Löwenberg, Nanne K.deBoer, Bas Oldenburg, Nidhi Srivastava, Jeroen M. Jansen, Alexander G. L. Bodelier, Rachel L. West, Annemarie C. de Vries, Jeffrey J. L. Haans, Dirk de Jong, Frank Hoentjen, Marieke J.Pierik. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:123–134.
  20. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jun 15;27(7):994-1007.
  21. Battat R, Dulai PS, Jairath V, Vande Casteele N. A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(10):2482-2490
  22. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015 Jan 2;350:
  23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux P.J, Kleijnen J, Moyer D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology.* 2009; 62:1-34.
  24. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med.* 2005 Jun 16;352(24):2499-507.
  25. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710.
  26. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2017 Apr 1;11(4):400-411.
  27. Sandborn WJ, Colombel JF, Panaccione R, Dulai PS, Rosario M, Cao C, Barocas M, Lasch K. Deep Remission With Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A GEMINI 1 post hoc Analysis. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):172-181.
  28. Motoya S, Watanabe K, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, Shikamura M, Sugiura K, Oda K, Hori T, Araki T, Watanabe M, Hibi T. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2019 Feb 26;14(2).
  29. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26;381(13):1215-1226.

30. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, Chen J, Rosario M, Bhatia S, Kisfalvi K, D'Haens G, Vermeire S. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):562-572.
31. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens G, Rubin DT, Shafran I, Parfionovas A, Rogers R, Lirio RA, Vermeire S. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(8):1353-1365.
32. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
33. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618-627.
34. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafran I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):412-424.
35. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
36. Li K, Marano C, Zhang H, Yang F, Sandborn WJ, Sands BE, Feagan BG, Rubin DT, Peyrin-Biroulet L, Friedman JR, De Hertogh G. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Dec;159(6):2052-2064.
37. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, Adedokun OJ, Tikhonov I, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Rowbotham DS, Arasaradnam RP, Sands BE, Marano C. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Dec;52(11-12):1658-1675.
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jun 15;27(7):994-1007.
39. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johanns J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
40. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.

41. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulasay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI–IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

7. Tablas

Tabla 1: Resumen de estudios que evalúan eficacia y seguridad de Vedolizumab en CU										
Estudio	Año de estudio	Sujetos	Objetivo	Semanas						Jadad
				6	10	22	52	60	4 años	
Feagan BG et al (24)	2005	249	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> - 0.5mg/kg IV - 2mg/kg IV - Placebo IV <b>Remisión clínica</b> - 0.5mg/kg IV - 2mg/kg IV - Placebo IV	66%						5
Feagan BG et al (25)	2013	374	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> - 300mg IV - Placebo <b>Remisión clínica</b> - 300mg IV - Placebo <b>Curación de la mucosa</b> - 300mg IV - Placebo  <b>MANTENIMIENTO</b> <b>Remisión clínica</b> - 300 mg IV c/4 semanas - 300 mg IV c/8 semanas - Placebo	47.1%						5
				25.5%						
				16.9%						
				5.4%						
				40.9%						
				24.8%						
							44.8%			
							41.8%			
							15.9%			

			<b>Curación de la Mucosa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300 mg IV c/4 semanas</li> <li>- 300mg IV c/8 semanas</li> <li>- Placebo</li> </ul>				56%							
							52%					19.8%		
<b>Loftus EV et al (26)</b>	2017 Ensayo clínico aleatorizado fase 3 (GEMINI-LTS)	894	<b>EFICACIA</b> (Intensificación de dosis en caso de pérdida de respuesta en estudio GEMINI a 300mg c/4 semanas IV) <b>Remisión clínica</b>  <b>SEGURIDAD</b> <b>Evento adverso EV grave</b> <b>Infección grave</b>				28%					88% 20% 5%	<b>2</b>	
<b>Sandborn WJ et al (27)</b>	2019	373	<b>MANTENIMIENTO</b> <b>Remisión profunda</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300mg IV c/4 semanas</li> <li>- 300 mg IV c/8 semanas</li> <li>- Placebo</li> </ul>				28%					27% 8.7%		
<b>Montoya S et al (28)</b>	2019 Ensayo clínico aleatorizado Fase 3	292	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300mg IV</li> <li>- Placebo</li> </ul> <b>MANTENIMIENTO</b> <b>Remisión clínica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 300mg IV</li> <li>- Placebo</li> </ul>									39.6% 32,9%	56.1% 31%	<b>5</b>

			<b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos adversos</b> - 300mg IV 50% - Placebo 52.4% <b>EA graves</b> - 300mg IV 6.1% - Placebo 4.9%									
<b>Sands BE et al (29)</b>	2019  Ensayo clínico aleatorizado Fase 3b  (VARSITY)	769	<b>EFICACIA</b> <b>Remisión clínica</b> - Vedolizumab 300mg IV 31.3% - Adalimumab 40mg SC 22.5% <b>Mejora endoscópica</b> - Vedolizumab 300mg IV 39.7% - Adalimumab 40mg SC 22.7% <b>Remisión histológica</b> - Vedolizumab 300mg IV 10.4% - Adalimumab 40mg SC 3.1%  <b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos adversos</b> - Vedolizumab 300mg IV 62.7% - Adalimumab 40mg SC 69.2% <b>EA graves</b> - Vedolizumab 300mg IV 9.7% - Adalimumab 40mg SC 10.4%									<b>5</b>
<b>Sandborn WJ et al (30)</b>	2020  Ensayo clínico aleatorizado Fase 3	216	<b>EFICACIA</b> <b>Remisión clínica</b> - 108 mg SC 46.2% - 300 mg IV 42.6% - Placebo 14.3% <b>Mejoría endoscópica</b> - 108 mg SC 56.6% - 300 mg IV 53.7% - Placebo 21.4%									<b>5</b>

			<b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos adversos</b> - 108 mg SC 65.1% - 300 mg IV 75.9% - Placebo 76.8% <b>EA graves</b> - 108 mg SC 9.4% - 300 mg IV 13% - Placebo 10.7%							
<b>Loftus EV et al (31)</b>	2020 Ensayo clínico aleatorizado Fase 3	894	<b>SEGURIDAD (300mg c/4semanas)</b> <b>Eventos adversos</b> <b>EA graves</b> <b>Infecciones graves</b>						92.7% 31% 6.8%	<b>5</b>

Tabla 2: Resumen de estudios que evalúan eficacia y seguridad de Vedolizumab en EC											
Estudio	Año	Sujetos	Objetivo	Semanas							Jadad
				6	10	22	52	104	152	8 años	
Sandborn WJ et al (32)	2013	1115	<b>INDUCCIÓN</b>								5
	Ensayo clínico aleatorizado Fase 3 (GEMINI 2)		<b>Respuesta clínica</b> - 300 mg IV 31.4% - Placebo 25.7% <b>Remisión clínica</b> - 300mg IV 14.5% - Placebo 6.8% <b>MANTENIMIENTO</b> <b>Respuesta clínica</b> -300mg c/8 semanas 43.5% -300 mg c/4 semanas 45.5% -Placebo 30% <b>Remisión clínica</b> -300mg c/8 semanas 39% -300 mg c/4 semanas 36.4% -Placebo 21.6% <b>SEGURIDAD</b> <b>EA graves</b> - Vedolizumab 24.4% - Placebo 15.3% <b>Infecciones graves</b> - Vedolizumab 5.5% - Placebo 3% <b>Neoplasias malignas</b>								

			- Vedolizumab - Placebo				0.5% 0.3%				
<b>Sands BE et al (33)</b>	2014  Ensayo clínico aleatorizado Fase 3  (GEMINI 3)	416	<b>EFICACIA</b> (Con fallo previo anti-TNF) <b>Respuesta clínica</b> - 300mg IV - Placebo <b>Remisión clínica</b> - 300mg IV - Placebo  (Totalidad de los sujetos) <b>Respuesta clínica</b> - 300mg IV - Placebo <b>Remisión clínica</b> - 300mg IV - Placebo  <b>SEGURIDAD</b> (Totalidad de los sujetos) <b>Evento adverso</b> - 300mg IV - Placebo <b>EA grave</b> - 300mg IV - Placebo <b>Infección grave</b> - 300mg IV	39.2% 22.3%  15.2% 12.1%  39.2% 22.7%  19.1% 12.1%	46.8% 24.8%  26.6% 12.1%  47.8% 24.2%  28.7% 13%						<b>5</b>

			- Placebo					0%			
<b>Vermeire S et al (34)</b>	2017  Ensayo clínico aleatorizado  (GEMINI-LST)	1297 para evaluar eficacia  1349 para evaluar seguridad	<b>EFICACIA</b> (300mg c/4 semanas)  <b>Respuesta clínica</b> <b>Remisión clínica</b>  (Intensificación de dosis en caso de pérdida o ausencia de respuesta en estudio GEMINI 2 y 3 a 300mg c/4 semanas IV) <b>Respuesta clínica</b> <b>Remisión clínica</b>  <b>SEGURIDAD</b> (300mg c/4 semanas) <b>Evento adverso</b> <b>EA grave</b> <b>Infección grave</b> <b>Malignidad</b>					94% 83%  35% 19%  92% 31% 8% <1%	97% 89%		<b>3</b>
<b>Loftus EV et al (31)</b>	2020  Ensayo clínico aleatorizado Fase 3	1349	<b>SEGURIDAD</b> (300mg c/4semanas)  <b>Eventos adversos</b> <b>EA graves</b> <b>Infecciones graves</b>							96% 41% 10.8%	<b>5</b>

**Tabla 3: Resumen de estudios que evalúan eficacia y seguridad de Ustekinumab en CU**

Estudio	Año	Tipo de estudio	Sujetos	Objetivo	Semanas					Jadad
					8	42	44	92	96	
Sands BE et al (35)	2019	Estudio aleatorizado fase 3  (UNIFI)	961	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> 130 mg IV 51.3% 6mg/kg IV 61.8% Placebo IV 31.3%  <b>Remisión clínica:</b> 130 mg IV 15.6% 6mg/kg IV 15.5% Placebo IV 5.3%  <b>MANTENIMIENTO</b> <b>Remisión clínica:</b> 90mg/12semanas SC 38.4% 90mg/8 semanas SC 43.8% Placebo SC 24.0%  <b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos adversos</b> Inducción - 130mg IV 41,4% - 6mg/kg IV 50.6% - Placebo 48.0% Mantenimiento						5

			90mg/12semanas SC		69.2%			
			90mg/8 semanas SC		77.3%			
			Placebo SC		78.9%			
			<b>EA grave</b>					
			Inducción					
			- 130 mg IV	3.7%				
			- 6mg/kg IV	3.4%				
			- Placebo	6.9%				
			Mantenimiento					
			90mg/12semanas SC		7.6%			
			90mg/8 semanas SC		8.5%			
			Placebo SC		9.7%			
			<b>Infecciones graves</b>					
			Inducción					
			- 130 mg IV	0.6%				
			- 6mg/kg IV	0.3%				
			- Placebo	1.6%				
			Mantenimiento					
			90mg/12semanas SC		3.5%			
			90mg/8 semanas SC		1.7%			
			Placebo SC		2.3%			

<b>Li K et al (36)</b>	2020  Estudio aleatorizado fase 3	2630 muestras de 961 sujetos	<b>Mejoría histológica:</b> 130mg 37.9% 6mg/kg 35.6% Placebo 21.9%  <b>Mantenimiento mejoría histológica</b> 90mg/12 semanas 54% 90mg/8 semanas 59.3% Placebo 32.9%						<b>5</b>
<b>Panaccione R et al (37)</b>	2020  Estudio aleatorizado fase 3	588	<b>Remisión sintomática en mantenimiento:</b> 90mg SC c/12 semanas. 62.2% 90mg SC/8 semanas. 67,6%  <b>Remisión clínica en extensión a largo plazo</b> 90mg SC/12 semanas 83.0% 90mg SC/8 semanas 83,2%  <b>SEGURIDAD</b> (100años-paciente) <b>Eventos adversos</b> - Ustekinumab 255,68 - Placebo 267.93 <b>EA Graves</b> - Ustekinumab 9.34 - Placebo 12.69 <b>Infecciones graves</b> - Ustekinumab 2.33 - Placebo 2.99 <b>Neoplasias malignas</b>						<b>5</b>

			- Ustekinumab - Placebo				0.93 1.49	
<b>Sandborn WJ et al (38)</b>	2021  Estudio aleatorizado fase 3	825	<b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos adversos</b> Inducción - 130mg 41.4% - 6mg/kg 50.0% - Placebo 48.9% Mantenimiento (x100 personas-año) 90mg/12semanas SC 86.07 90mg/8 semanas SC 95.22 Placebo SC 96.94  <b>EA graves</b> Inducción - 130mg 3.7% - 6mg/kg 3.1% - Placebo 6.6% Mantenimiento (x100 personas-año) 90mg/12semanas SC 9.40 90mg/8 semanas SC 10.50 Placebo SC 11.94  <b>Infecciones graves</b> Inducción - 130mg 0.6% - 6mg/kg 0.3%					<b>5</b>

			- Placebo Mantenimiento (x100 personas-año) 90mg/12semanas SC 90mg/8 semanas SC Placebo SC	1.3%		4.34 2.10 2.81			
--	--	--	---	------	--	----------------------	--	--	--

Tabla 4: Resumen de estudios que evalúan eficacia y seguridad de Ustekinumab en EC									
Estudio	Año	Sujetos	Objetivo	Semanas					Jadad
	Tipo de estudio			6	8	22	36	44	
Sandborn WJ et al (39)	2008	202	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> - Ustekinumab 49% - Placebo 40%  <b>Remisión clínica</b> - Ustekinumab 26% - Placebo 17%  <b>SEGURIDAD</b> <b>Evento adverso</b> - Ustekinumab 71% - Placebo 79%  <b>EA grave</b> - Ustekinumab 4% - Placebo 6%  <b>Infección grave</b> - Ustekinumab 0% - Placebo 0%  <b>Neoplasias malignas</b> - Ustekinumab 0% - Placebo 0%						5
	Ensayo clínico aleatorizado fase IIa								

<b>Sandborn WJ et al (40)</b>	2012  Ensayo clínico aleatorizado fase IIb	526	<b>INDUCCIÓN</b> <b>Respuesta clínica</b> - 1mg/kg IV 36.6% - 3mg/kg IV 34.1% - 6mg/kg IV 39.7% - Placebo IV 23.5% <b>Remisión clínica</b> - 1mg/kg IV 16.0% - 3mg/kg IV 14.9% - 6mg/kg IV 12.2% - Placebo IV 10.6%  <b>MANTENIMIENTO</b> <b>Respuesta clínica</b> - 90mg SC 69.4% - Placebo IV 42.5% <b>Remisión clínica</b> - 90mg SC 41.7% - Placebo SC 27.4%  <b>SEGURIDAD</b> <b>Eventos Adversos</b> Inducción - 1mg/kg IV 68.5% - 3mg/kg IV 66.2% - 6mg/kg IV 61.1% - Placebo 71.2% Mantenimiento - 90mg SC 77.3% - Placebo SC 83.5%  <b>EA graves</b>						<b>5</b>
-------------------------------	--	-----	--	--	--	--	--	--	----------





			<p><b>SEGURIDAD</b></p> <p><b>Eventos adversos</b></p> <p>UNITI-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 130mg IV 64.6%</li> <li>- 6mg/kg IV 65.9%</li> <li>- Placebo 64.9%</li> </ul> <p>UNITI-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 130mg IV 50.0%</li> <li>- 6mg/kg IV 55.6%</li> <li>- Placebo 54.3%</li> </ul> <p>IM-UNITI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90mg/ 8 semanas SC 80.3%</li> <li>- 90mg/12 semanas SC 81.7%</li> <li>- Placebo SC 83.5%</li> </ul> <p><b>EA graves</b></p> <p>UNITI-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 130mg IV 4.9%</li> <li>- 6mg/kg IV 7.2%</li> <li>- Placebo 6.1%</li> </ul> <p>UNITI-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 130mg IV 4.7%</li> <li>- 6mg/kg IV 2.9%</li> <li>- Placebo 5.8%</li> </ul> <p>IM-UNITI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 90mg/ 8 semanas SC 12.1%</li> <li>- 90mg/12 semanas SC 9.9%</li> <li>- Placebo SC 15.0%</li> </ul> <p><b>Infecciones graves</b></p> <p>UNITI-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 130mg IV 1.2%</li> </ul>					
--	--	--	---	--	--	--	--	--

			- 6mg/kg IV					2.8%	
			- Placebo					1.2%	
			UNITI-2						
			- 130mg IV					1.4%	
			- 6mg/kg IV					0.5%	
			- Placebo					1.4%	
			IM-UNITI						
			- 90mg/ 8 semanas SC					5.3%	
			- 90mg/12 semanas SC					2.3%	
			- Placebo SC					2.3%	

<p><b>Sandborn WJ et al (38)</b></p>	<p>2021</p> <p>Estudio aleatorizado fase 3</p>	<p>1749</p>	<p><b>SEGURIDAD:</b>  <b>Eventos adversos</b>                  Inducción                  - 130mg                  - 6mg/kg                  - Placebo                  Mantenimiento (x100 personas-año)                  90mg/12semanas SC                  90mg/8 semanas SC                  Placebo S   <b>EA graves</b>                  Inducción                  - 130mg                  - 6mg/kg                  - Placebo                  Mantenimiento (x100 personas-año)                  90mg/12semanas SC                  90mg/8 semanas SC                  Placebo   <b>Infecciones graves</b>                  Inducción                  - 130mg                  - 6mg/kg                  - Placebo                  Mantenimiento (x100 personas-año)                  90mg/12semanas SC                  90mg/8 semanas SC</p>	<p>58.4% 60.6% 60.5%</p> <p>4.9% 5.3% 6.0%</p> <p>1.5% 1.7% 1.3%</p>	<p>113.70 120.65 135.77</p> <p>17.16 14.66 24.46</p> <p>7.51 3.38</p>	<p>5</p>
--------------------------------------	--	-------------	--	--	---	----------

			Placebo				3.67		
			<b>Neoplasias malignas</b>						
			<b>(excluyendo CPNM)</b>						
			Mantenimiento (x100						
			personas-año)						
			90mg/12semanas SC				0.00		
			90mg/8 semanas SC				0.00		
			Placebo				0.00		