

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



Título del Trabajo Fin de Grado. EFICACIA DE USTEKINUMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN.

AUTOR: BUCHÓ MIRALLES, OLIMPIA.

TUTOR. PICÓ SALA, MARÍA DOLORES. HGUE Digestivo.

Departamento y Área: Digestivo.

Curso académico 2021 - 2022.

Convocatoria de Febrero.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo (AC) monoclonal humano inhibidor de la subunidad p40 de la interleucina 12 (IL-12) e IL-23 que ha demostrado eficacia en el mantenimiento y remisión de la enfermedad de Crohn (EC). El objetivo primario del estudio es analizar su eficacia en la práctica clínica.

MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo para la valoración de UST en la práctica clínica. En él, se han incluido 29 pacientes con EC en los que se ha recogido una serie de variables clínicas a través de su historial e informes de consultas de los pacientes. Cabe destacar que todos ellos habían recibido un anti- factor de necrosis tumoral (anti-TNF) previo que ha sido insuficiente para controlar la enfermedad.

RESULTADOS

La proporción de pacientes en tratamiento con UST que ha normalizado su valor de proteína C reactiva (PCR) ha sido de hasta un 64% (18/28) de los pacientes y un 56% (15/27) han disminuido su calprotectina fecal (CPF) por debajo de 250, con una mediana de 34 meses de tratamiento. La tasa de abandono por falta de respuesta o pérdida de seguimiento ha sido de un 3,4% (1/29). Respecto a la valoración del impacto del tabaco, no se observa que haya un mayor número de pacientes que desarrolle enfermedad perianal ni de fístulas en el grupo de fumadores.

En cuanto al subanálisis de los marcadores inflamatorios, se puede apreciar que los pacientes que han recibido cotratamiento con inmunomoduladores (IMM) han normalizado la PCR en una proporción del 92% (11/12) con respecto a los que no reciben este tratamiento, siendo del 50% (5/10). Por otra parte, entre los efectos adversos (EA) se ha observado que el 24% (7/29) de los pacientes han presentado algún trastorno gastrointestinal desde el inicio de tratamiento.

CONCLUSIONES

Entre los pacientes con EC que han presentado fracaso previo a la terapia anti-TNF, se observó respuesta a UST en la mitad de los casos. La adición de IMM a esta terapia parece tener un efecto beneficioso en el mantenimiento de dicha respuesta.

Por otra parte, no se aprecia relación entre el tabaco y pérdida de eficacia ni curso de enfermedad más grave.

PALABRAS CLAVE: ustekinumab, enfermedad de Crohn, anti-factor necrosis tumoral, tabaco.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Ustekinumab is a human monoclonal antibody against the subunit p40 of interleukin-12 and interleukin-23 that has shown efficacy in the maintenance and remission of Crohn's disease. The primary end point is to analyze its efficacy in clinical practice

METHODS

An observational, descriptive study has been carried out for the evaluation of ustekinumab in clinical practice. There was 29 patients with Crohn's disease included, in which a series of clinical variables have been collected through their history and medical consultations. It is important to mention that all of them had received a previous anti-TNF that has not been enough to control the disease.

RESULTS

The proportion of patients under treatment with ustekinumab who have normalized their CRP value has been up to 64% (18/28) of the patients and 56% (15/27) have decreased their FCP below 250, with a median of 34 months of treatment. The dropout rate due to lack of response or loss of follow-up has been 3.4% (1/29). Regarding the review of the impact of tobacco, it is not

observed that the development of perianal disease or fistulas is higher in the group of smokers.

Regarding the subanalysis of inflammatory markers, it can be observed that patients who have received co-treatment with IMM have normalized CRP in a proportion of 92% (11/12) in comparison with those who have not received 50% (5/10). On the other hand, among the adverse effects observed, it has been reported that 24% (7/29) of the patients have presented some gastrointestinal disorder since the start of treatment.

CONCLUSIONS

Among Crohn's disease patients with who were resistant to anti-TNF, response to UST is observed in half of cases. Addition of immunomodulators to this therapy appears to have a beneficial effect in maintaining this response.

On the other hand, there is no relationship between smoking and loss of efficacy neither more serious course of disease.

KEY WORDS: ustekinumab, Crohn's disease, anti-Tumor necrosis factor, tobacco.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC- anticuerpos

CDAI- Crohn's Disease Activity Index

CPF- Calprotectina fecal

EA- efectos adversos

EC- Enfermedad de Crohn

EII- enfermedad inflamatoria intestinal

HGUE- Hospital general universitario de Elche

IL- interleucina

IMM- inmunomoduladores

PCR- Proteína C reactiva

SC- subcutáneo

TNF- factor de necrosis tumoral

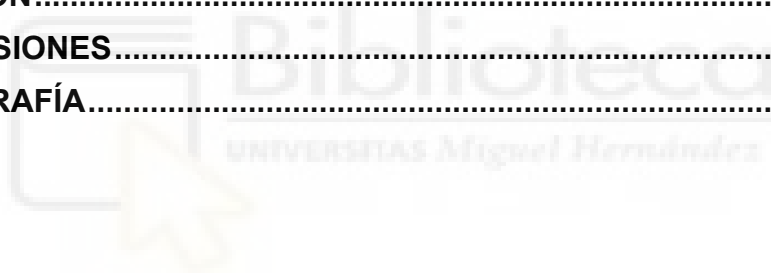
UST- ustekinumab

VDZ- vedolizumab



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
1A. CARACTERÍSTICAS Y PREVALENCIA	7
1B. TRATAMIENTO	8
1C. EFICACIA DE USTEKINUMAB.....	11
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	15
3. OBJETIVO	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS	15
4A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
4B. DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
4C. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	16
5. RESULTADOS	17
5A. DESCRIPCIÓN GENERAL.....	17
5B. VALORACIÓN DEL IMPACTO TABACO	19
5C. VALORACIÓN EN FUNCIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS....	21
5C1.PCR	21
5C2. CALPROTECTINA FECAL (CPF).....	23
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28



1. INTRODUCCIÓN

1A. CARACTERÍSTICAS Y PREVALENCIA

La enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida con influencias genéticas, inmunológicas y medioambientales. Puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo y puede asociar manifestaciones extraintestinales y sistémicas, siendo las más frecuentes las cutáneas, mucosas y osteoarticulares. En relación a la forma de presentación, se pueden observar diversos patrones clínicos: no obstructivo ni fistulizante, obstructivo y fistulizante. Además, su curso alterna brotes de actividad inflamatoria con periodos de remisión¹⁻³. Figura 1,2.

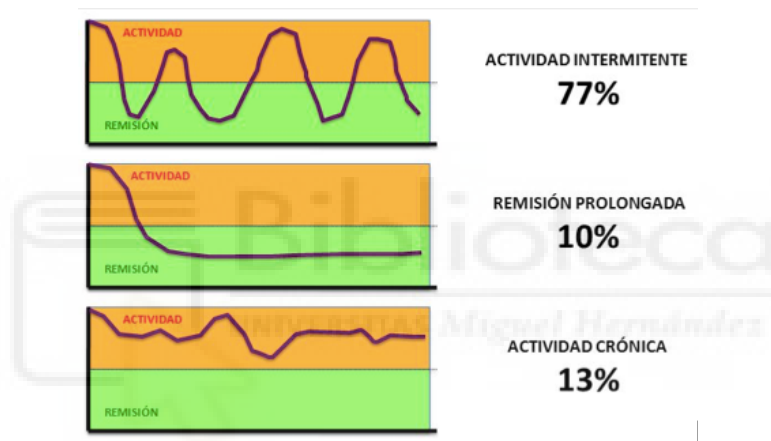


Figura 1. Curso evolutivo de enfermedad de Crohn. Loftus E, et al. Aliment Pharmacol Ther 2002.

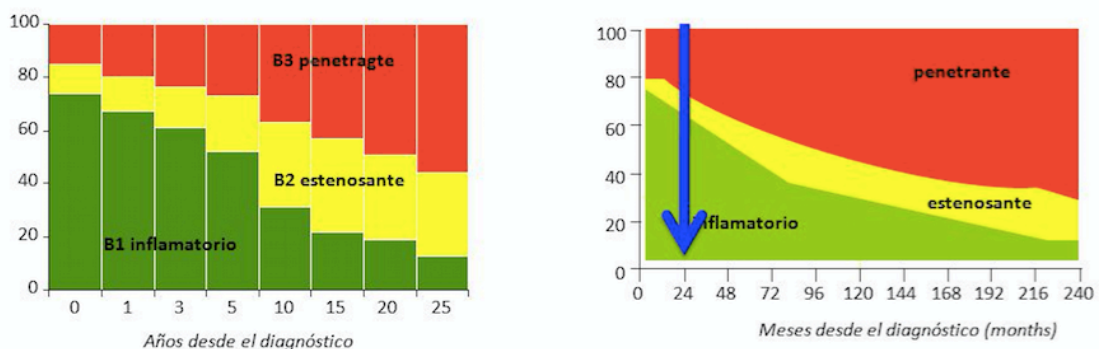


Figura 2. Patrón evolutivo de enfermedad de Crohn. Cosnes J, et al. Inflamm bowel Dis 2002.

El diagnóstico de EC es complejo y requiere de la evaluación de datos basados en la anamnesis, exploración física, pruebas de imagen y datos histológicos. No obstante, los criterios de Lennard-Jones permiten establecer la presencia EC cuando se cumplen una serie de características clínicas, radiológicas, endoscópicas y anatomopatológicas.

En cuanto a su epidemiología, su incidencia es de 6-15/100.000 casos/año y se relaciona con el desarrollo económico y sanitario de los países, con una prevalencia de 0.39% en España. Puede presentarse a cualquier edad, existiendo un pico entre los 20-30 años y afectando de forma similar a ambos sexos. A nivel mundial las incidencias más altas se encuentran en el norte de Europa y América⁴. Figura 3.

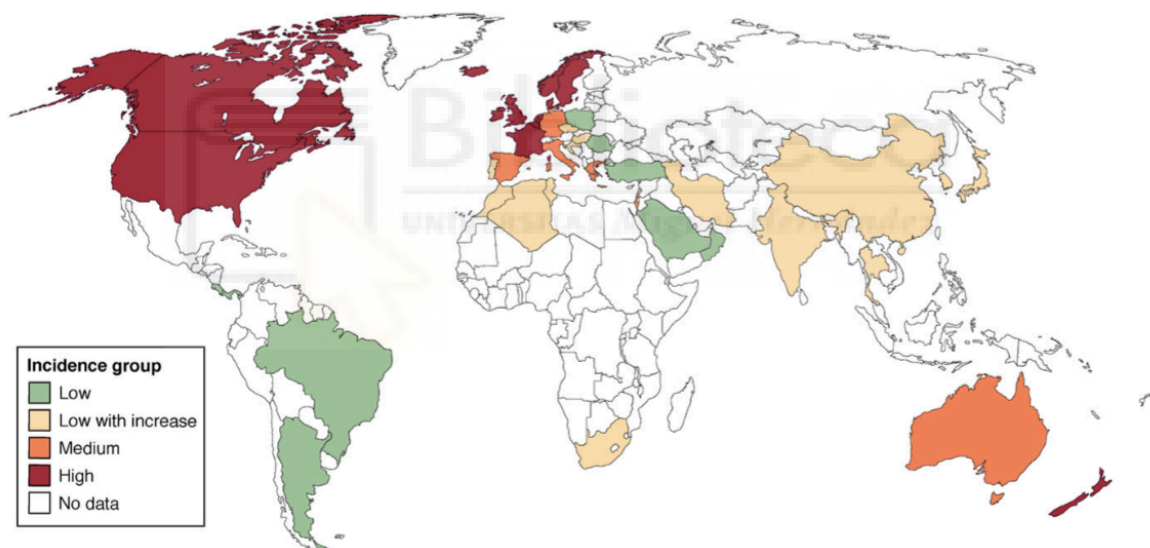


Figura 3. Prevalencia enfermedad de Crohn. Puig L, et al. Prevalencia enfermedades inflamatorias intestinales (EII) 2019.

1B. TRATAMIENTO

La terapia está orientada a curar la mucosa y mantener la remisión. Ésta dependerá de si el paciente se encuentra en fase de brote (se manifiesta una elevada actividad inflamatoria pudiendo asociar dolor abdominal, diarrea y emisión de sangre y/o moco en heces) o de mantenimiento (cesa la actividad inflamatoria y síntomas asociados).

Entre los índices clinicobiológicos para la valoración de la gravedad del brote, el más sencillo es el de Harvey-Bradshaw, de fácil obtención. La escala de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) es más compleja aunque indispensable cuando se trata de una investigación clínica, al menos como índice de referencia. Es un cuestionario que mide la progresión clínica y permite valorar la intensidad de los brotes entre leve, moderado o grave en función de la puntuación mediante los siguientes parámetros⁵. Remisión: CDAI < 150, actividad leve: CDAI 150-219, actividad moderada: CDAI: 220-450, actividad severa: CDAI > 450. Figura 4.

# Variable	Descripción	Factor multiplicador
1	Número de deposiciones diarreicas al día	2
2	Dolor abdominal (0: ninguno, 1: leve, 2: moderado y 3: severo).	5
3	Sensación de bienestar (0: bien, 1: regular, 2: mal, 3: muy mal, 4: terrible).	7
4	Presencia de: artritis o artralgia, iritis o uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, fisura, fistula o absceso anal, fiebre > 37,8 °C	20
5	Uso de difenoxilato o loperamida (0: No, 1: Si).	30
6	Masa abdominal (0: no, 2: cuestionable, 5: definitivo).	10
7	Hematocrito (Hombres: 47-Hcto%, Mujeres: 42-Hcto%)	6
8	Peso corporal (1-peso/peso ideal) x 100	1

Figura 4. Criterios escala CDAI. Juliao B, Fabián. Tratamiento médico enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 2007.

Para la remisión de los brotes se emplean corticoides. En los casos de brote leve, 9mg/día budesonida, en brote moderado 1mg/kg/día de prednisona y en brote grave prednisolona iv. El uso de anti-TNF se indica en el caso de que sean intolerantes o refractarios.

En relación a la terapia de mantenimiento se administran fármacos con el objetivo de preservar el cese de la actividad inflamatoria. Entre ellos,

destacamos IMM como azatioprina, 6-mercaptopurina y metrotexato o tratamiento biológico:

- Anti-TNF como infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab.
- Terapia anti-integrina como vedolizumab (VDZ).
- Inhibidores de interleucinas como ustekinumab^{6,7}.

Sin embargo, algunos presentan una respuesta insuficiente al tratamiento con anti-TNF desde el comienzo (fallo primario) mientras que otros responden inicialmente y tras ello pierden eficacia (fallo secundario). El fallo primario o secundario de un anti-TNF incrementa las posibilidades de repetirse con un segundo anti-TNF, aproximadamente un 40% de los pacientes acaban fallando con esta terapia⁸.

Ustekinumab fue autorizado en enero de 2009 para el tratamiento de la EC. Es un AC monoclonal humano que inhibe la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23, ambas relevantes en la cascada de citocinas inflamatorias: IL-12 promueve la diferenciación de los T-helper naive en Th1, que aumenta el interferón- γ , mientras que IL-23 incrementa la proliferación de Th17 y, en consecuencia, de IL-17⁹⁻¹¹. Figura 5.

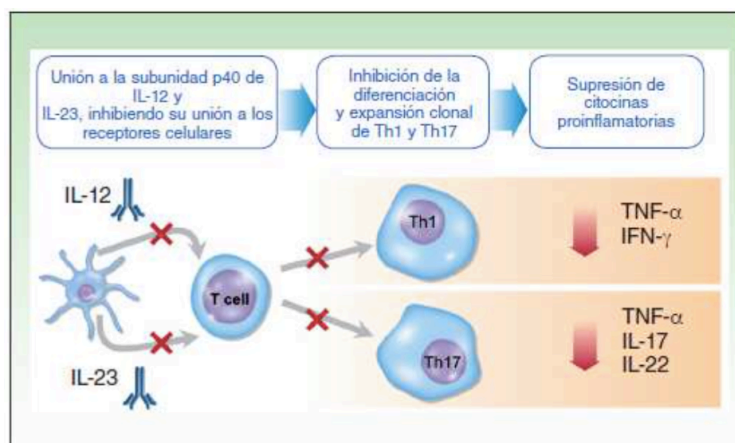


Figura 5. Mecanismo acción ustekinumab. Carrascosa JM. AEDV 2012.

1C. EFICACIA DE USTEKINUMAB

La eficacia de ustekinumab ha sido demostrada en diferentes estudios, el más relevante es el de Feagan G et al¹². Es un estudio de inducción fase III, aleatorizado, controlado con placebo en el que se han realizado comparaciones de eficacia y seguridad dividiendo a los pacientes en dos grupos según hayan tenido fallo primario/secundario a anti-TNF (UNITI-1, n= 741 pacientes) o no hayan recibido anti-TNF anteriormente (UNITI-2, n= 628 pacientes). En el modo de administración se opta por realizar una inducción intravenosa de ustekinumab de 130mg o 6mg/kg. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que presentaban respuesta clínica (definida como disminución de la escala CDAI de ≥ 100 puntos con respecto a la puntuación basal) en la semana 6 o CDAI <150 (para pacientes con valores iniciales comprendidos entre 220 y 248)¹³.

Se observó respuesta de los pacientes con ustekinumab en un 34,3% para los que recibían 130mg y 33,7% para los que recibían 6mg/kg, frente a placebo, 21,5% en UNITI-1 y de un 51,7-55,5% frente a 28,7% en UNITI-2 respectivamente. Además, se ha establecido una relación positiva entre la concentración de ustekinumab y la eficacia. Figura 6.

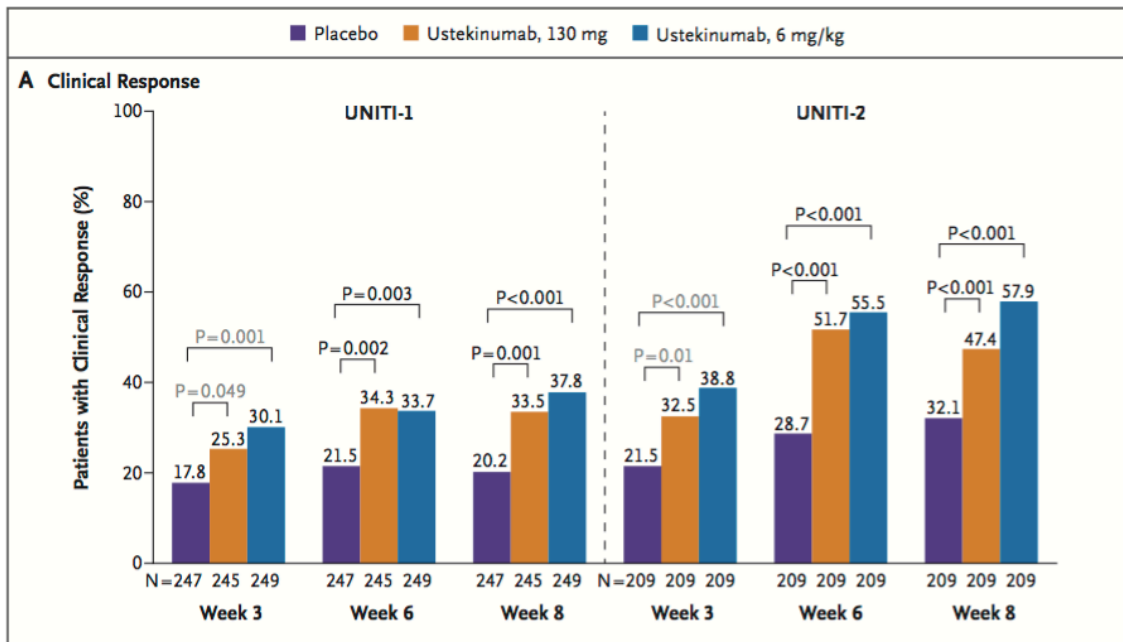


Figura 6. Resultados grupo UNITI. Feagan G et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy 2016.

Fue seguida de una fase de mantenimiento (IM-UNITI) en la que se incluyeron 397 pacientes que tuvieron respuesta a ustekinumab de los anteriores grupos. Fueron tratados mediante inyecciones subcutáneas (SC) periódicas de 90mg cada 8 o 12 semanas, en la que se observó una respuesta clínica del 59,4% en los que recibieron 130mg y de 58,1% en los de 6mg/kg frente a placebo 44,5%. Figura 7.

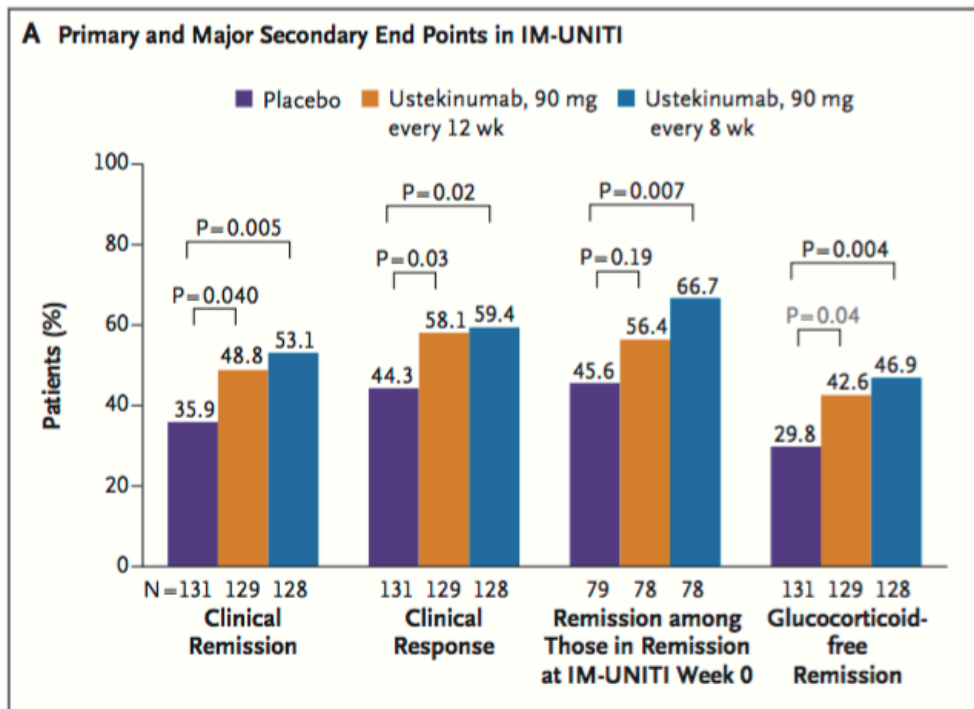


Figura 7. Resultados grupo IM-UNITI. Feagan G et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy 2016.

Hubo varias fases de LTE (long term extension) del grupo IM-UNITI en las que se continuó con la administración SC de UST. Durante el segundo año de tratamiento, se realizó una valoración de los resultados dividiendo al grupo entre pacientes que llevaban cotratamiento con IMM o no. Los resultados en la semana 44 no demuestran beneficio aparente ni incremento de la tasa de remisión del empleo concomitante de otros IMM. Tampoco se ha visto alterada la farmacocinética ni la tasa de AC de UST junto con IMM¹⁴. Otro estudio que continuó el seguimiento a los 3 años, concluyó que la eficacia de UST se mantuvo en ambos grupos IM-UNITI-1 e IM-UNITI-2 y que la remisión fue estable en ambos grupos¹⁵.

Otro estudio destacado es el de William J Sandborn et al¹⁶ en el que evalúan la respuesta de 526 pacientes según si reciben 1, 3 o 6 mg/kg de peso de ustekinumab o placebo. Se realizó una segunda fase de mantenimiento en la que 145 pacientes que tuvieron respuesta en la semana 6 fueron aleatorizados para recibir inyecciones de 90mg SC de ustekinumab o placebo a las semanas 8 y 16. Se concluyó que los pacientes con enfermedad moderada-severa que

recibieron ustekinumab tuvieron una tasa de respuesta mayor que el grupo de placebo: 27.5% de eficacia en los que recibieron 1mg/kg, 37.1% en los de 3mg/kg, 30.5% en los de 6mg/kg frente a 16.7% en placebo. Figura 8. Además, los que obtuvieron respuesta inicial, tuvieron mayor tasa de respuesta en la remisión y fase de mantenimiento.

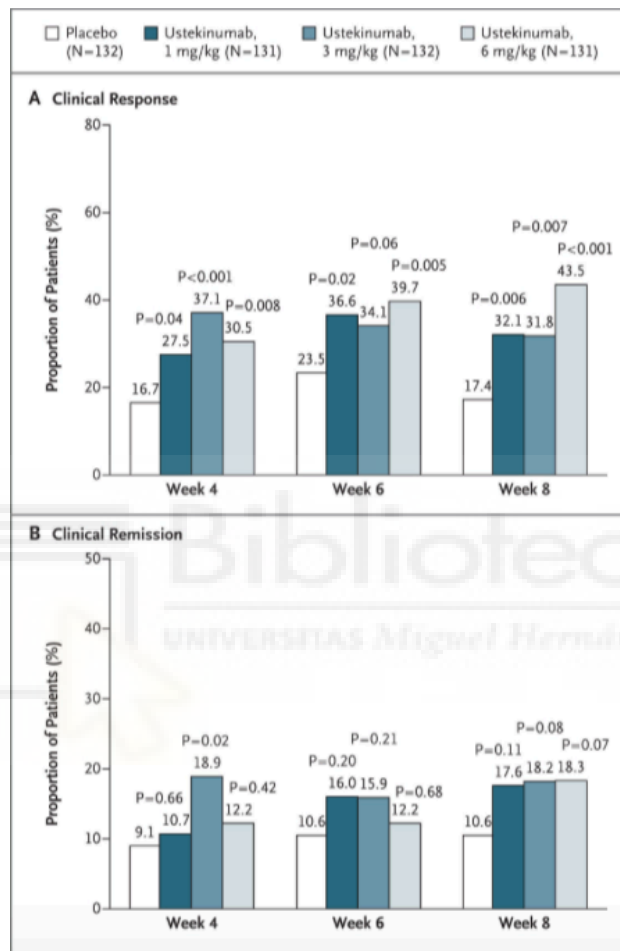


Figura 8. Eficacia de ustekinumab en la fase de inducción.

Por último, destacar el estudio de Iborra M et al¹⁷. En él, se analizaron un total de 305 pacientes, entre los cuales tan solo 13 no habían tomado previamente algún anti-TNF. Los resultados en la semana 14 fueron de un 58% de remisión y un 12% de respuesta clínica en los que habían tomado otro anti-TNF previo, mientras que en los naïve se ha obtenido un 85%(11/13) de remisión clínica.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existen diversos estudios que muestran la eficacia de UST en los pacientes con EC tanto en los que han recibido IMM previos como en los naïve. La hipótesis del presente estudio es validar los resultados publicados en los ensayos clínicos: en la práctica clínica habitual se emplea UST como alternativa en pacientes que no mantienen una buena respuesta a IMM ni tratamientos biológicos como anti-TNF o VDZ. Los estudios recogidos tienen en cuenta esta pérdida de respuesta y dividen a los pacientes entre naïve o con tratamiento previo.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar la eficacia de ustekinumab en la práctica clínica.

Objetivos secundarios:

- Analizar el impacto del tabaco en la respuesta al tratamiento
- Analizar el impacto de terapia combinada con IMM en la respuesta a UST.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4A. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de este trabajo se han consultado las guías y artículos proporcionados por AGA (American Gastroenterological Association), ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), ACG (American College of Gastroenterology) y GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). También se han empleado artículos de la base de datos Pubmed utilizando los términos "Ustekinumab (Mesh)" y "Crohn's disease (Mesh)" con filtros: últimos 10 años y edad mayor de 18 años.

4B. DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo de una serie de casos. La población está constituida por 29 pacientes del Hospital General Universitario de Elche (HGUE) con EC y tratados con UST hasta septiembre de 2020. Los datos clínicos y variables de los pacientes se han obtenido mediante las historias clínicas de hospitalización y consulta. El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética del HGUE con código de registro PI 83/2020. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la inclusión de sus datos en la base poblacional ENEIDA, que es una base de datos online, para registro nacional de datos clínico-epidemiológicos de pacientes con EII.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Tener diagnóstico de EC.
2. Entre sus tratamientos actuales o previos debe incluirse UST.
3. Edad a partir de 18 años.
4. Haber firmado el consentimiento informado.

4C. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

En el análisis de los datos se han utilizado métodos de estadística descriptiva y contraste de hipótesis. Los datos referidos a variables de tipo categórico se han analizado en tablas de frecuencias, encontramos las siguientes: sexo, edad de diagnóstico, patrón clínico, localización, tiempo de evolución de enfermedad, última analítica con, tratamientos previos, cotratamiento, fumador/ no fumador y EA: infección, neoplasia, trastorno gastrointestinal, musculoesquelético o reacción de hipersensibilidad.

Las variables cuantitativas se han analizado de forma separada, determinando la media y desviación estándar para la edad y la mediana e intervalo de mínimo- máximo para la PCR, CF y meses en tratamiento con ustekinumab.

Posteriormente se han realizado 3 subanálisis,

1. Analizar el impacto del tabaco sobre la evolución de la enfermedad.
2. Analizar diferencias clínicas entre aquellos pacientes que muestran respuesta a tratamiento con UST basado en los valores analíticos de PCR y de CPF.

Para ello, se han realizado tablas de contrastes mediante el chi cuadrado de Pearson.

El procesamiento del análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS, mientras que la recogida de datos y tablas se ha llevado a cabo mediante el programa EXCEL.

5. RESULTADOS

5A. DESCRIPCIÓN GENERAL

Se ha incluido un total de 29 pacientes desde que se autorizó el uso de UST para tratamiento de EC en el 2009 para pacientes con enfermedad moderada-grave que hayan tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, intolerancia a IMM o anti-TNF o presenten contraindicaciones a estos tratamientos.

Entre las características demográficas y clínicas destacamos que el 41% de los pacientes eran mujeres, la edad media fue de 45 años y el 21% eran fumadores. En relación a la clínica, un 41% presentaba un patrón no obstructivo ni fistulizante, un 31% obstructivo y un 28% fistulizante, presentando el 55% enfermedad perianal. En cuanto a la evolución de la EC, el 62% de los pacientes presentaban una duración de la enfermedad de entre 5 y 15 años desde el diagnóstico.

Respecto a los tratamientos previos, encontramos unas proporciones similares ya que el 35% había sido tratado con 2 anti-TNFs, mientras que el 31% ha sido tratado con uno y otro 31% ha sido tratado con VDZ. El 41% recibía un

cotratamiento con inmunosupresores, el 14% corticoides y el 3% ambos. Entre los efectos adversos, el que más ha destacado ha sido el trastorno gastrointestinal con un 25% de afectación entre los pacientes, un 7% ha presentado un trastorno musculoesquelético, otro 7% ha presentado una reacción de hipersensibilidad y un 3% infecciones leves.

Se han medido los valores de los marcadores de inflamación de los pacientes tratados con UST, siendo el valor de la mediana de la PCR de 5 y de 230 en la CPF. En cuanto a la duración de tratamiento con UST, la mediana de duración de dicho tratamiento fue de 34 meses. Tabla 1.

Características clínicas pacientes	N= 29
Sexo mujeres, n (%)	12 (41)
Edad media (DE)	45 (15.66)
PCR, mediana (mínimo- máximo)	5 (0.2- 38,5)
Calprotectina, mediana (mínimo- máximo)	230 (23- 3000)
Meses ustekinumab, mediana (mínimo- máximo)	34 (5- 96)
Patrón clínico	
No obstructivo- ni fistulizante	12 (41)
Obstructivo	9 (31)
Fistulizante	8 (28)
Años evolución	
<5	2 (7)
5-15	18 (62)
>15	9 (31)
Edad diagnóstico	
<16	6 (21)
16-40	14 (48)
>40	9 (31)
Localización	
Ileon	5 (17)

Colon	7 (24)
Ileocecal	17 (59)
Cotratamiento	
Corticoides	4 (14)
Inmunosupresor	12 (42)
Ambos	1 (3)
No	11 (38)
Pérdida de seguimiento	1 (3)
Tratamiento previo	
1 Anti-TNF	9 (31)
2 Anti-TNF	10 (35)
3 Anti-TNF	1 (3)
Vedolizumab	9 (31)
Enfermedad perianal	16 (55)
Fístula otra localización	1 (3)
Fumador	6 (21)
Efectos adversos	
Infecciones	1 (3)
Neoplasia	0
Trastorno gastrointestinal	7 (25)
Trastorno musculoesquelético	2 (7)
Reacción hipersensibilidad	2 (7)

Tabla 1. Características generales población de estudio.

5B. VALORACIÓN DEL IMPACTO TABACO

Para evaluar la consistencia de la eficacia del tratamiento se han realizado 3 subanálisis. En primer lugar, se evaluó el impacto del tabaco en la respuesta al tratamiento del paciente, ya que es un importante factor de riesgo establecido para el desarrollo de la EC que agrava el curso de la enfermedad y puede actuar como predictor de mala respuesta¹⁸. En el estudio se ha contado con 6 fumadores del total de 29 pacientes.

El 66% (4/6) de los pacientes fumadores habían sido diagnosticados entre 16 y 40 años, con un desarrollo de su enfermedad de entre 5 y 15 años. Por otra parte, la localización más frecuente en este grupo ha sido la ileocecal, con un 66% de los pacientes.

En cuanto al patrón clínico, no se observa una distribución diferente en el grupo de fumadores con respecto a los no fumadores. El porcentaje de pacientes que desarrollaron enfermedad perianal fue de 33% en fumadores y de 61% en no fumadores, mientras que en fístulas de otra localización el porcentaje ha sido similar. En relación al cotratamiento, no se ha establecido que los pacientes fumadores precisen más en contraste con los no fumadores. Tabla 2.

	Fumador N= 6	No fumador N= 23	Valor p
Patrón clínico			
No obstructivo- ni fistulizante	3 (11%)	9 (31%)	>0.05
Obstructivo	2 (7%)	7 (24%)	
Fistulizante	1 (3%)	7 (24%)	
Años evolución			
<5	1 (3%)	1 (3%)	>0.05
5-15	4 (14%)	14 (48%)	
>15	1 (3%)	8 (29%)	
Edad diagnóstico			
<16	0 (0%)	6 (21%)	>0.05
16-40	4 (14%)	10 (34%)	
>40	2 (7%)	7 (24%)	
Localización			
Ileon	1 (3%)	4 (14%)	>0.05
Colon	1 (3%)	6 (21%)	
Ileocecal	4 (14%)	13 (45%)	
Cotratamiento			
Corticoides	1 (3%)	3 (11%)	>0.05
Inmunosupresor	3 (11%)	9 (31%)	

Ambos	0 (0%)	1 (3%)	
No	2 (7%)	9 (31%)	
Pérdida de seguimiento		1 (3%)	
Tratamiento previo			
1 Anti-TNF	3 (11%)	6 (21%)	
2 Anti-TNF	2 (7%)	7 (26%)	>0.05
3 Anti-TNF	0 (0%)	1 (3%)	
Vedolizumab	1 (3%)	8 (29%)	
Enfermedad perianal	2 (7%)	14 (48%)	>0.05
Fístula otra localización	0 (0%)	1 (3%)	>0.05

Tabla 2. Características generales en función del hábito tabáquico.

5C. VALORACIÓN EN FUNCIÓN DE MARCADORES INFLAMATORIOS

Se han evaluado en varios ensayos el papel de la PCR y la CPF como predictores de respuesta al tratamiento de EC¹⁹, ya que estas se emplean para establecer la severidad y grado de actividad de la EC. La PCR es un biomarcador sanguíneo de alta sensibilidad que destaca por su fácil obtención y por no ser invasivo. Por otra parte, la CPF es otro marcador que se recoge en las heces y que permite establecer EII cuando se eleva por encima de los valores de normalidad.

En los estudios UNITI-1 y UNITI-2, los valores sanguíneos de PCR se redujeron de forma significativa en las semanas 3, 6 y 8 en contraste con los pacientes que recibían placebo con respecto a la concentración basal. Hubo una similitud con la CPF ya que los niveles más bajos se asociaron a los pacientes que recibían UST, valores que se mantuvieron durante la fase de mantenimiento.

5C1.PCR

Se observa que el 64% (18/28) de los pacientes ha disminuido su valor de la PCR por debajo de 5. El patrón obstructivo es el que más tendencia ha tenido a

esta normalización en un 78% (7/9) con respecto a los otros patrones. En cuanto a los años de evolución, se aprecia una distribución similar entre los pacientes hasta 15 años, mientras que los que superan este número tienden a normalizar su PCR en una proporción del 78% (7/9).

Cabe destacar que los pacientes que han recibido cotratamiento con IMM han normalizado la PCR en una proporción del 92% (11/12) con respecto a los que no, el 50% (5/10). El valor de la p se encuentra próximo a 0.05 pero no llega a ser inferior. Además, los pacientes que fueron tratados previamente con VDZ han presentado una normalización de la PCR en un 89% (8/9). Tabla 3.

	PCR <5 N= 18	PCR>5 N= 10	Valor p
Patrón clínico			
No obstructivo- ni fistulizante	6 (21%)	5 (18%)	>0.05
Obstructivo	7 (24%)	2 (7%)	
Fistulizante	5 (18%)	3 (11%)	
Años evolución			
<5	2 (7%)	0 (0%)	>0.05
5-15	9 (32%)	8 (29%)	
>15	7 (25%)	2 (7%)	
Edad diagnóstico			
<16	3 (11%)	2 (7%)	>0.05
16-40	9 (32%)	5 (18%)	
>40	6 (21%)	3 (11%)	
Localización			
Ileon	4 (14%)	1 (4%)	>0.05
Colon	4 (14%)	2 (7%)	
Ileocecal	10 (36%)	7 (25%)	
Cotratamiento			
Corticoides	1 (4%)	2 (8%)	>0.05
Inmunosupresor	11 (40%)	1 (4%)	
Ambos	0 (0%)	1 (4%)	

No	5 (19%)	5 (19%)	
Pérdida de seguimiento	1 (4%)	0 (0%)	
Tratamiento previo			
1 Anti-TNF	4 (14%)	5 (17%)	>0.05
2 Anti-TNF	6 (21%)	4 (14%)	
3 Anti-TNF	0 (0%)	0 (0%)	
Vedolizumab	8 (28%)	1 (3%)	
Pérdida de seguimiento	1 (3%)	0 (0%)	
Enfermedad perianal	9 (32%)	6 (21%)	>0.05
Fístula otra localización	1 (3%)	0 (0%)	>0.05
Fumador	4 (14%)	2 (8%)	>0.05
Meses tratamiento, media (DE)	29 (21.78)	25 (20.04)	

Tabla 3. Características generales en función de la PCR.

5C2. CALPROTECTINA FECAL (CPF)

Hasta un 56% (15/27%) de los pacientes del estudio han conseguido normalizar el valor de la CPF. Se observa que entre ellos, el porcentaje ha sido más elevado en el patrón no obstructivo- ni fistulizante con un 72% (8/11). En cuanto a la localización, el grupo con mayor tendencia a la normalización ha sido el de afectación colónica en todos sus pacientes (5/5).

Los valores de CPF en el estudio de años de evolución y edad al diagnóstico han sido homogéneos, al igual que para las variables de tratamiento previo y desarrollo de enfermedad perianal y fístulas. Tabla 4.

	CPF<250 N= 15	CPF>250 N= 12	Valor p
Patrón clínico			
No obstructivo- ni fistulizante	8 (30%)	3 (10%)	>0.05
Obstructivo	4 (15%)	5 (19%)	
Fistulizante	3 (11%)	4 (15%)	
Años evolución			

<5	1 (4%)	1 (4%)	>0.05
5-15	8 (30%)	8 (30%)	
>15	6 (22%)	3 (10%)	
Edad diagnóstico			
<16	3 (11%)	2 (7%)	>0.05
16-40	6 (22%)	7 (27%)	
>40	6 (22%)	3 (11%)	
Localización			
Ileon	3 (11%)	2 (7%)	>0.05
Colon	5 (19%)	0 (0%)	
Ileocecal	7 (26%)	10 (37%)	
Cotratamiento			
Corticoides	3 (11%)	1 (3%)	>0.05
Inmunosupresor	7 (26%)	5 (19%)	
Ambos	0 (0%)	1 (3%)	
No	5 (19%)	5 (19%)	
Pérdida de seguimiento	1 (4%)	0 (0%)	
Tratamiento previo			
1 Anti-TNF	5 (18%)	4 (14%)	>0.05
2 Anti-TNF	4 (14%)	5 (18%)	
3 Anti-TNF	0 (0%)	0 (0%)	
Vedolizumab	6 (22%)	3 (10%)	
Pérdida de seguimiento	1 (4%)	0 (0%)	
Enfermedad perianal	7 (26%)	7 (26%)	>0.05
Fístula otra localización	1 (4%)	0 (0%)	>0.05
Fumador	3 (11%)	3 (11%)	>0.05
Meses tratamiento, media, (DE)	29 (20.24)	27 (22.57)	

Tabla 4. Características generales en función de la CPF.

6. DISCUSIÓN

UST es un fármaco que está teniendo un papel importante en la práctica clínica debido a su eficacia en pacientes que han tenido respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, intolerancia o contraindicación a IMM. Sin embargo, pese a la alta tasa de fracaso a largo plazo de los fármacos convencionales, UST no se emplea como tratamiento de primera línea. Esto es debido a que es un fármaco con elevado coste o coste superior a los anti-TNF tras la incorporación de los anti-TNF biosimilares, por lo que actualmente queda reservado a aquellos que no son respondedores a los tratamientos con anti-TNF.

En conjunto, los pacientes del estudio habían recibido un tratamiento anterior con anti-TNF y, como consecuencia de la pérdida de eficacia, se indicó UST. Cabe destacar que hasta un 64% de los pacientes ha normalizado su valor de PCR y un 56% han disminuido su CPF por debajo de 230, con una mediana de 34 meses de tratamiento. En conjunto, son resultados equiparables al estudio de Iborra et al¹⁷, en el cual, los pacientes refractarios consiguen normalizar la PCR en un 41% y la CPF en un 54%.

Respecto al perfil de seguridad del fármaco, los EA reportados han sido infrecuentes a excepción del trastorno gastrointestinal, en el que se han reportado 7 casos, destacando náuseas, vómitos y diarrea. Se ha observado un caso de infección leve, dos de trastornos musculoesqueléticos y dos reacciones de hipersensibilidad. No se ha identificado ningún caso de neoplasia. Cabe mencionar que estos resultados están limitados por el corto tiempo de seguimiento de los pacientes.

En cuanto al análisis del efecto del tabaco sobre la respuesta al tratamiento, no se ha establecido una relación entre el hábito tabáquico con el desarrollo de enfermedad perianal ni fístulas. El patrón clínico es otra variable que podría haberse visto afectada, en la que se podría relacionar el patrón fistulizante con un mayor número de pacientes fumadores. Sin embargo, tampoco se aprecia una diferencia significativa entre ambos grupos.

En contraste, en el estudio de Casas S et al²⁰ se ha establecido el tabaco como predictor de mala respuesta y agravamiento del curso de EC en pacientes tratados con UST. Cabe mencionar que hasta el 66% de los fumadores tenían afectación ileocecal, que es la localización más extensa. Sin embargo, no se han establecido otras relaciones. El resultado probablemente se justifica por el pequeño tamaño muestral, ya que tan solo se han incluido 6 fumadores del total de 29 pacientes.

En cuanto al valor de la PCR, no se observa que haya diferencias significativas entre pacientes con menos de 5 años de evolución o más de 15, tampoco en edad al diagnóstico menor de 16 años o mayor de 40, pese a que los que más tiempo han desarrollado la enfermedad y los diagnosticados a temprana edad suelen presentar una enfermedad más agresiva.

Según el estudio de Adedokun O et al⁶, se ha demostrado que el uso concomitante de IMM junto con UST no afecta a la concentración de UST en sangre debido a su baja inmunogenicidad. No obstante, se aprecia que este cotratamiento podría ser más eficaz para la normalización de la PCR que emplear UST en monoterapia, ya que en nuestro estudio pese a no haber diferencias significativas, el valor de la p ha sido próximo a la significación.

También se ha observado que la mayoría de los pacientes que había tomado VDZ previamente, han tenido unos valores de PCR dentro del rango de normalidad en comparación con los que han recibido otros fármacos. Es posible que aquellos pacientes en los que fracasa anti-TNF y se opta por VDZ, tengan un perfil menos agresivo de la enfermedad, mientras que los fenotipos más agresivos queden reservados a UST tras fracaso de anti-TNF. En el estudio de Biemans V et al²¹, se ha demostrado que UST es superior a VDZ en pacientes con fallo primario a anti-TNF. Esto puede justificar que al recibir UST consigan mejorar sus valores de PCR. No obstante, en el estudio de Iborra M et al¹⁷ se concluye que los pacientes que han recibido otros tratamientos previos a UST tienen peor tasa de remisión que los naïve.

En la valoración de los niveles de CPF, se aprecia que el porcentaje de pacientes con el patrón no obstructivo ni fistulizante ha conseguido normalizar la CPF en una proporción mayor, probablemente relacionado con que es el patrón menos agresivo. En cuanto a la relación del valor de CPF con el desarrollo de enfermedad perianal y fístulas, no se encuentra relación ya que los grupos cuentan con una distribución equilibrada. Tampoco difieren los valores en pacientes fumadores o no fumadores. Sin embargo, cabría esperar que los valores de CPF fueran más elevados en los pacientes fumadores y con enfermedad perianal y fístulas, ya que ambos se relacionan con un desarrollo menos favorable de la enfermedad, como así se ha observado en el metaanálisis de To N et al¹⁸ y en el artículo de Ardizzone S et al²². Es posible que en el presente estudio, el escaso tamaño muestral pueda influir a la hora de demostrar el efecto del hábito tabáquico en este grupo de pacientes.

Por otra parte, se aprecia que los pacientes con afectación colónica tienden a tener un porcentaje de normalización de CPF mayor que los otros grupos, como es el ileocecal. Esto se puede asociar a que una extensión mayor de la enfermedad conlleva un curso más desfavorable.

En conclusión, se observa que la eficacia de UST es similar a la de los estudios recopilados y tiene un buen perfil de seguridad. No se ha encontrado relación entre el tabaco y un curso de enfermedad más desfavorable. Por último, la eficacia del tratamiento podría ser superior en combinación con IMM.

7. CONCLUSIONES

- Ustekinumab es un fármaco eficaz en el tratamiento de la EC en aquellos pacientes refractarios a anti-TNF.
- La combinación de inmunosupresores junto con ustekinumab muestra un efecto beneficioso al incrementar la eficacia de este fármaco comparado con su uso en monoterapia.

- No se aprecia relación entre el hábito tabáquico y la pérdida de eficacia del tratamiento o la evolución de la enfermedad a patrones más graves.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Loftus E, Schoenfeld P, Sandborn W. J et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America. *Aliment. Pharmacol Ther* 2002; 16: 51-60.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *AGA*. 2011; 140:1785-1794.
3. Lichtenstein G. R, Loftus E, Isaacs K, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *AJ Gastroenterol* 2018; 113:481–517.
4. Puig L, Ruíz de Morales J. Prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2019; 93: 1-14.
5. Juliao B, Fabián. Tratamiento médico para enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 2007;22,:.313-330.
6. Adedokun O, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *AGA*. 2018;154:1660–1671.
7. Maaser C, Sturm A, Stephan R, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019: 144–164.
8. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, et al. Expansion of IL23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut* 2019;68:814-824.

9. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. JCC. 2019; 14: 4-22.
10. Carrascosa JM. Mechanism of Action of Ustekinumab and its Relevance in the Pathogenesis of Psoriasis. Impact on the Immune System. AEDV. 2012; 103:7-15.
11. Aggeletopoulou, I, Assimakopoulos S, Konstantakis , et al. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. WJG. 2018;24(36): 4093–4103.
12. Feagan B. G, Sandborn W. J Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. NEJM. 2016; 375:1946-1960.
13. Gisbert J. Ustekinumab en el tratamiento de enfermedad de Crohn. Gastroenterol Hepatol. 2017;40:688-698.
14. Ghosh S, Kramer B. C, Gasink C, et al. P680 Long-term efficacy of ustekinumab with and without concomitant immunosuppressants for Crohn's disease: results from IM-UNITI long-term extension through 2 years. Journal of Crohn's and Colitis. 2019; 13:459–460.
15. Sandborn, W. J, Rutgeerts P, Jacobstein D, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease: Results from IM_UNITI long-term extension through 3 years. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(1):65-77.
16. Sandborn W. J, Gasink C, Gao L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. NEJM. 2012; 367:1519-1528.
17. Iborra M, Beltrán B, Fernández A, et al. Real life short-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the Eneida registry. Aliment Pharmacol Ther 2019;50(3):278-288.

18. To N, Gracie D. J, Ford A. G, et al. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 549–561.
19. Papi C, Fasci-Spurio F, Rogai F, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Treatment efficacy and predictive factors. *Dig Liver Dis.* 2013;45:978-85.
20. Casas D, García S, Lafuente M, et al. Eficacia y seguridad de ustekinumab en la práctica clínica real. Estudio multicéntrico retrospectivo. Cohorte ARAIN. *J Gastrohepat* 2019; 43 (3):126-132.
21. Biemans V, Van der Woude J, Dijkstra G, et al. 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 Jul; 52(1):123-134.
22. Ardizzone S, Porro GB. Perianal Crohn's disease: overview. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):957-8.