



ORIGINAL

Ustekinumab en enfermedad de Crohn: efectividad y seguridad en práctica clínica



Cristina Saldaña Dueñas^{a,*}, María Rullán Iriarte^a, Alfonso Elosua González^b,
Cristina Rodríguez Gutiérrez^a, Saioa Rubio Iturria^a y Óscar Nantes Castillejo^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

Recibido el 18 de septiembre de 2019; aceptado el 23 de enero de 2020

Disponible en Internet el 20 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Enfermedad de Crohn;
Enfermedad inflamatoria intestinal

Resumen

Introducción: Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal frente a IL-12/23 aprobado en España (2017) para tratar el brote moderado/grave de enfermedad de Crohn.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad en práctica clínica real en los pacientes tratados con UST en nuestro centro.

Métodos: Estudio prospectivo observacional unicéntrico incluyendo los pacientes que iniciaron UST desde el 1/08/2017 hasta el 28/02/2019 con seguimiento hasta esa fecha. Analizamos respuesta y remisión en semanas 16, 24 y 52, utilizando «*Crohn's Disease Activity Index*» (respuesta si descenso de 100 puntos y remisión si <150) y la «*Valoración Global del especialista*» traducción del «*Physician's Global Assessment*».

Resultados: Incluimos 61 pacientes con una mediana de duración de enfermedad de Crohn de 14,6 años (0-36). El 83,6% sin esteroides y el 73,8% sin inmunosupresores asociados. Previamente todos habían recibido anti-TNF y el 14,8%, además, vedolizumab.

Observamos buena correlación entre *Crohn's Disease Activity Index* y *Valoración Global del especialista* ($r = 0,89$, $p < 0,001$). En la semana 16 ($n = 45$) un 75,6% de respuesta (57,8% remisión), en semana 24 ($n = 35$) 69,9% respuesta (45,7% remisión) y en semana 52 ($n = 12$) 75% respuesta (58,3% remisión). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta/remisión en semana 16 ni 24 en función del motivo de inicio de UST o el número de biológicos previos. En 2 pacientes se retiró por toxicidad (artralgias/mialgias).

Conclusión: UST es un fármaco eficaz y seguro en práctica clínica real con altas tasas de remisión clínica en semana 16, 24 y 52 independientemente del orden de biológico utilizado y del motivo de inicio de UST.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisaldu@hotmail.com (C. Saldaña Dueñas).

KEYWORDS

Ustekinumab;
Crohn's disease;
Inflammatory bowel
disease

Ustekinumab in Crohn's disease: effectiveness and safety in clinical practice**Abstract**

Introduction: Ustekinumab (UST) is a monoclonal antibody against IL-12/23 approved in Spain (2017) to treat moderate / severe Crohn's disease.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety in real clinical practice in patients treated with UST in our center.

Methods: This is a prospective observational study including patients who started UST from 08/01/2017 to 02/28/2019 with follow-up up to that date. We analyze response and remission in weeks 16, 24 and 52, using "Crohn's Disease Activity Index" (response if 100 point decrease and remission if <150) and Physician's Global Assessment.

Results: We included 61 patients with a median duration of Crohn's disease of 14,6 years (0-36). The 83,6% of patients without steroids and 73,8% without associated immunosuppressors. Previously all patients had received anti-TNF and 14,8%, in addition, vedolizumab.

We observed a good correlation between Crohn's Disease Activity Index and Physician's Global Assessment ($r = 0,89$, $p < .001$). In week 16 ($n = 45$) 75,6% response (57,8% remission), in week 24 ($n = 35$) 69,9% response (45,7% remission) and in week 52 ($n = 12$) 75% response (58.3% remission). There were no statistically significant differences in the response/remission rates at week 16 or 24 depending on the reason for the onset of UST or the number of previous biologics. In 2 patients it was withdrawn due to toxicity (arthralgia / myalgia).

Conclusion: UST is an effective and safe treatment in real clinical practice with high rates of clinical remission at week 16, 24 and 52 regardless of the order of biological used and the reason for starting UST.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El desarrollo de anti-TNF ha supuesto una revolución en el tratamiento y calidad de vida de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{1,2}. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los enfermos no responden inicialmente a anti-TNF, y un porcentaje acaban perdiendo eficacia o presenta efectos adversos o intolerancia precisando su retirada². Además su eficacia disminuye usando un segundo anti-TNF tanto en no respondedores primarios como fallo secundario.

Los avances en el conocimiento de vías inflamatorias han permitido desarrollar fármacos con mecanismos de acción distintos del bloqueo TNF-alfa diversificando el arsenal terapéutico en EC. En 2015 la «European Medicines Agency» (EMA) aprobaba el vedolizumab, fármaco antiintegrina en EC moderada/grave y en 2016 ocurría lo mismo con el ustekinumab (UST)¹² estando disponible en España desde 2017.

UST es un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40, que forma parte de IL-12 e IL-23. Está indicado para la EC activa moderada/grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, intolerancia o contraindicación al tratamiento convencional o anti-TNF. Previamente UST había sido aprobado en otras indicaciones (psoriasis en placas y artritis psoriásica³), aunque la EC es la única entidad en la que se autoriza la inducción endovenosa (ev).

Su eficacia y seguridad en la inducción se demuestra en los ensayos clínicos fase 3 UNITI-1 y UNITI-2, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron pacientes mayores de edad con EC moderada/grave (CDAI 220-450), diagnosticada al menos 3 meses antes, y que habían recibido previamente tratamiento con anti-TNF

(UNITI-1) o tratamiento convencional (UNITI-2), y o bien habían fracasado a este (pérdida de respuesta primaria o secundaria) presentaban intolerancia o reacciones adversas a la medicación.

La eficacia y seguridad de UST en el mantenimiento de la respuesta se demuestra en el ensayo clínico fase 3 IM-UNITI⁴.

Sin embargo, la evidencia de UST, utilizando la inducción ev en práctica clínica es aún escasa. La mayoría de los estudios publicados son previos a la aprobación de la formulación ev y presentan diferencias en diseño, número limitado de pacientes, distintas posologías y forma de administración de UST. Además, los enfermos en práctica clínica real difieren la mayoría de las veces de los incluidos en ensayos clínicos por sus criterios de inclusión estrictos⁵⁻⁹.

Por ello, presentamos este estudio de práctica clínica real, en el que analizamos las características de todos los pacientes con EC que inician tratamiento con UST (inducción ev) en nuestro centro, evaluando la eficacia y seguridad en inducción y mantenimiento.

Material y métodos**Diseño del estudio y pacientes**

Realizamos un estudio observacional prospectivo unicéntrico, incluyendo a todos los pacientes con EC tratados con UST en el Complejo Hospitalario de Navarra desde agosto de 2017 hasta febrero de 2019, finalizando el seguimiento en esa fecha. En todos ellos la inducción se hizo con UST ev.

Método

La dosis de UST fue la indicada en ficha técnica. La inducción consistió en una dosis inicial única ev calculada según peso: < 55 kg: 260 mg, 55-85 kg: 390 mg, > 85 kg: 520 mg; seguida de una dosis de 90 mg de UST subcutáneo (sc) en la semana 8³.

La respuesta a la inducción se evaluó en la semana 16 administrando 90 mg sc de mantenimiento cada 8 semanas. La decisión de intensificar reduciendo el intervalo entre dosis (cada 4- 6 semanas) se dejó a criterio del médico especialista responsable. En ningún caso se planteó reinducción con nueva dosis ev del fármaco.

Analizamos variables demográficas, descriptivas, tratamientos y motivo para iniciar UST. Se revisaron en consulta todos los pacientes al menos en la semana 16, 24 y 52. Se calcularon índices clínicos de actividad: «*Crohn's Disease Activity Index*» (CDAI) y Harvey-Bradshaw Index (HBI), y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF). Se realizó una valoración global por el especialista (VGE, sinónimo del inglés «*Physician's Global Assessment*») que integraba anamnesis, exploración y parámetros analíticos.

Se definió respuesta según la VGE que clasifica en no respuesta, respuesta (RP) o remisión y CDAI considerando RP una disminución de 100 puntos frente al basal y remisión puntuación < 150 puntos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS versión 20. Realizamos inicialmente análisis descriptivo epidemiológico y de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento. En las variables categóricas se utilizó la proporción y en cuantitativas, media y desviación estándar o mediana y el rango intercuartílico según correspondiese.

Posteriormente analizamos la respuesta utilizando dos de los criterios previamente mencionados (CDAI y VGE) y los parámetros analíticos en semana 16, 24 y 52.

Realizamos análisis estratificado en función del motivo de inicio de UST y del número de biológicos previos. Analizamos la comparabilidad de los grupos mediante chi cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiese en variables cualitativas y mediante t de student para muestras independientes o test de Wilcoxon para las variables cuantitativas.

Resultados

Se incluyeron 61 pacientes cuyas características basales se muestran en la [tabla 1](#). Destacamos que, si bien el 31,1% (n = 19) tenían enfermedad perianal, la indicación de UST fue enfermedad luminal activa en el 90,2% (n = 55), enfermedad luminal y perianal activa en el 8,2% (n = 5) y solo en un paciente (1,6%) la indicación fue exclusivamente enfermedad perianal activa. En el momento de la inducción con UST ev el 83,6% de los pacientes no recibían esteroides y un 73,8% sin inmunosupresores asociados. Además el 39,2% tenían antecedentes de cirugía resectiva previa.

Tabla 1 Características basales demográficas de los pacientes

	n± DE; n (%)
<i>Sexo (mujer)</i>	23 (42,6)
<i>Edad</i>	47,2 ± 46,2
<i>Edad al diagnóstico</i>	31,9 ± 416,5
<i>Tiempo de evolución EC (años)</i>	14,6 ± 411,1
<i>Extensión de la EC</i>	
L1	27 (44,3)
L2	2 (3,3)
L3	22 (36,1)
L1+L4	4 (6,6)
L2+L4	2 (3,3)
L3+L4	4 (6,6)
<i>Comportamiento EC</i>	
B1	20 (32,8)
B2	22 (36,1)
B3	19 (31,1)
<i>Cirugía resectiva previa</i>	24 (39,3)
<i>Enfermedad perianal previa</i>	19 (31,1)
<i>Fumadores</i>	22 (36)
<i>Indicación</i>	
Enfermedad luminal	55 (90,2)
Enfermedad perianal	1 (1,6)
Ambas	5 (8,2)
<i>Pacientes sin esteroides</i>	51 (83,6)
<i>Pacientes sin inmunosupresores</i>	45 (73,8)
<i>Primera dosis endovenosa</i>	
Ingreso hospitalario	11 (18)
Ambulatoria	50 (82)
<i>Orden de biológico</i>	
2º	24 (39,3)
3º	26 (42,6)
4º	10 (16,4)
5º	1 (1,6)
<i>Último biológico</i>	
Infliximab	23 (37,7)
Adalimumab	27 (44,3)
Certolizumab	2 (3,3)
Vedolizumab	9 (14,8)

DE: desviación estándar; EC: enfermedad de Crohn.

Análisis global

Cuarenta y cinco pacientes llegan a la semana 16 en el periodo del estudio. En este momento, según la VGE el 57,8% (n = 26) estaban en remisión libre de esteroides, el 17,8% (n = 8) en respuesta y el 24,4% (n = 11) no habían respondido al fármaco ([fig. 1A](#)). La mayoría se administraban el fármaco cada 8 semanas, solo 4 (8,8%) estaban intensificados y se administraban UST (90 mg sc) cada 4 semanas. La diferencia de medianas entre la primera infusión ev y la semana 16 fue estadísticamente significativa para el HBI (p < 0,001), el CDAI (p < 0,001), la PCR (p = 0,026) y la CF (p = 0,001) ([fig. 1B-E](#)).

Treinta y cinco pacientes llegaron a la semana 24, de los cuales un 45,7% (n = 16) estaban en remisión libre de esteroides, el 22,9% (n = 8) en respuesta y un 31,4% (n = 11) no habían respondido. El 17% (n = 6) estaba intensificado: 4

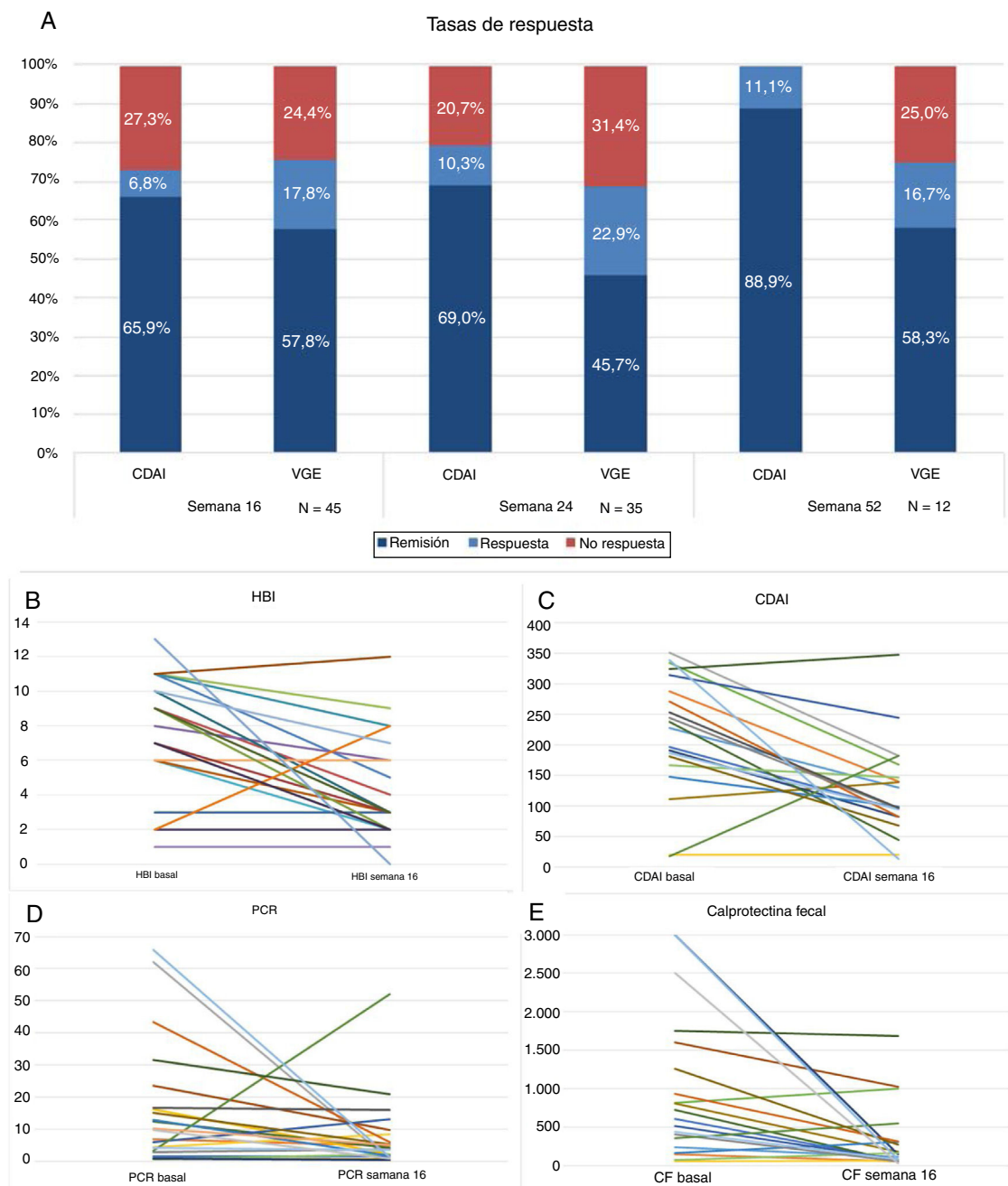


Figura 1 A) Tasas de respuesta, remisión o no respuesta en semana 16, 24 y 52. CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; VGE: valoración global del especialista.

B) Variación de índice *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) entre la situación basal y semana 16. C) Variación del CDAI entre situación basal y semana 16. D) Variación de proteína C reactiva (PCR) entre situación basal y semana 16. E) Variación de calprotectina fecal (CF) entre situación basal y semana 16.

recibían UST (90 mg sc) cada 4 semanas y 2 cada 6 semanas. La diferencia de medianas entre la primera infusión ev y la semana 24 fue estadísticamente significativa para el HBI ($p = 0,01$), el CDAI ($p = 0,001$) y la CF ($p = 0,006$). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas para la PCR ($p = 0,13$).

Doce pacientes llegaron a la semana 52. De ellos, un 58,3% ($n = 7$) mantenían la remisión libre de esteroides, un 16,7% ($n = 2$) seguían en respuesta y el 25% ($n = 3$) habían fracasado.

La diferencia de medianas entre la primera infusión ev y la semana 52 fue estadísticamente significativa para el HBI ($p = 0,007$), el CDAI ($p = 0,01$) pero no para la CF ($p = 0,6$) ni para la PCR ($p = 0,5$).

Los parámetros inflamatorios, tasas globales de respuesta y la frecuencia de inyección se muestran en la [tabla 2](#).

Hubo una excelente correlación entre la puntuación CDAI y la VGE, con un coeficiente de Pearson $r = 0,898$ que fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Tabla 2 Características basales clínicas de actividad y parámetros bioquímicos

	Basal	Semana 16	Semana 24	Semana 52
<i>n</i>	61	45	35	12
Índice de Harvey-Bradshaw	7,02 ± 5,5	4 ± 2,6	4,11 ± 4,4	1,4 ± 1,4
PCR media	18 ± 33,5	8,7 ± 11,2	11,2 ± 17,4	24,2 ± 37,6
Calprotectina media	653,2 ± 893,9	299,2 ± 459,2	403,3 ± 653,3	110,5 ± 98,3
CDAI	165,7 ± 95,5	102 ± 72,7	76,7 ± 64,5	24,22 ± 37,7
Respuesta según CDAI				
No respuesta	12 (26,6)	12 (34,3)	3 (25)	
Respuesta		3 (6,7)	3 (8,6)	1 (8,3)
Remisión		30 (66,7)	20 (57,1)	8 (66,7)
Respuesta según VGE				
No respuesta	11 (24,4)	11 (31,4)	3 (25)	
Respuesta		8 (17,8)	8 (22,9)	2 (16,7)
Remisión		26 (57,8)	16 (45,7)	7 (58,3)
Frecuencia de inyección				
	c/4 semanas = 1 c/8 semanas = 60	c/4 semanas = 4 c/8 semanas = 41	c/4 semanas = 5 c/6 semanas = 2 c/8 semanas = 28	c/4 semanas = 2 c/6 semanas = 1 c/8 semanas = 8

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; PCR: proteína C reactiva; VGE: valoración global del especialista.

En nuestra serie, en 2 pacientes (3,27%) hubo que retirar el fármaco por reacciones adversas, ambos por artralgias y mialgias y en 4 (6,55%) por ineficacia. Durante el seguimiento, precisaron ingreso 11 de los 61 pacientes (18%): 6 por cirugía programada (54,5%), 2 (18,2%) por actividad inflamatoria, 2 por cuadros de suboclusión/obstrucción intestinal y un caso (9,1%) por infección severa tratándose de una sepsis urinaria.

De los 6 pacientes operados, 4 reinician posteriormente UST para prevención de la recurrencia posquirúrgica, uno de ellos además por patología reumatológica asociada. En los otros dos se indicó anti-TNF como prevención de recurrencia.

Análisis estratificado

Todos los pacientes habían recibido previamente anti-TNF; el 39,3% (24) solo un biológico, el 42,6% dos biológicos y el 18% tres o más biológicos previos al inicio de UST.

Nueve (14,7%) por fracaso previo a anti-TNF y además a un fármaco antiintegrina.

El análisis estratificado según el número de biológicos previos se muestra en la [tabla 3](#); no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta o remisión en la semana 16 ni en la semana 24.

El análisis estratificado por motivo de retirada del anti-TNF (fallo primario, secundario o toxicidad) se muestra en la [tabla 4](#). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en tasas de respuesta o remisión tanto en la semana 16 como en la semana 24.

Discusión

En los ensayos clínicos UNITI-1 y UNITI-2 el objetivo primario evaluaba respuesta clínica en la semana 6 con dosis ev de 6 mg/kg. En la semana 6, el 34% de los pacientes en el

UNITI-1 y el 55% en el UNITI-2 estaban en remisión (CDAI < 100), siendo estas cifras del 38% y 58%, respectivamente, en la semana 8^{4,10}.

En cuanto al mantenimiento, en el estudio IM-UNITI usaron dosis de 90 mg sc cada 8 o 12 semanas. El porcentaje de remisión clínica (CDAI < 150) en la semana 44 fue significativamente superior a placebo (48,8% cada 12 semanas y 53,1% cada 8 semanas). Aunque las tasas de respuesta con pauta cada 8 semanas eran superiores no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas^{4,10}.

Las dosis de inducción y mantenimiento en nuestros pacientes son las mismas indicadas en ficha técnica y estudios UNITI: 6 mg/kg ev para la inducción y 90 mg sc (cada 8 o 12 semanas) en el mantenimiento.

Por otro lado, como se expone en el estudio EFIFECT sobre tratamiento con anti-TNF, hasta la mitad de los pacientes con EII tratados en práctica clínica real no están representados en los ensayos clínicos. Esto explica, al menos en parte, que los resultados en los ensayos clínicos, habitualmente infraestimen la respuesta observada en práctica clínica real¹¹. Analizando los criterios de inclusión del UNITI-1 únicamente el 29,5% de nuestros pacientes habrían sido incluidos y un 0% en el UNITI-2.

En nuestra serie observamos falta de respuesta en el 27,3% en la semana 16, dato muy inferior al porcentaje de no respuesta en el estudio UNITI que corresponde con un 52,6% (según el CDAI). Si analizamos el estudio IM-UNITI en la semana 52 frente a nuestros datos, las tasas de no respuesta fueron del 40,6% y el 25%, respectivamente. Si analizamos el porcentaje de remisión en la semana 52 no encontramos una diferencia tan marcada, observando un 53,1% en el IM-UNITI y un 58,3% en nuestro estudio⁴.

Existen diversos estudios en práctica clínica real publicados con anterioridad a la aprobación del fármaco (5-9), la mayoría son poblaciones heterogéneas con diferencias en las pautas de inducción subcutánea.

Tabla 3 Tasas de respuestas según ustekinumab fuera el segundo, tercer, cuarto o quinto biológico

Orden del UST	Semana 16				Semana 24			
	2.º	3.º	4.º	5.º	2.º	3.º	4.º	5.º
<i>Respuesta según CDAI</i>								
No respuesta	4 (28,6)	7 (33,3)	1 (12,5)	0	3 (33,3)	3 (20)	0	0
Respuesta	0	2 (9,5)	1 (12,5)	0	0	3 (20)	0	0
Remisión	10 (71,4)	12 (57,2)	6 (75)	1 (100)	6 (66,7)	9 (60)	4 (100)	1 (100)
<i>Respuesta según VGE</i>								
No respuesta	4 (26,7)	6 (28,6)	1 (12,5)	0	4 (36,3)	5 (29,4)	2 (33,3)	0
Respuesta	2 (13,3)	4 (19)	1 (12,5)	1 (100)	2 (18,2)	5 (29,4)	0	1 (100)
Remisión	9 (60)	11 (52,4)	6 (75)	0	5 (45,5)	7 (41,2)	4 (66,7)	0

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; VGE: valoración global del especialista.

Tabla 4 Tasas de respuestas según el motivo de indicación de ustekinumab (no respuesta primaria, pérdida de respuesta secundaria o alergia/intolerancia al biológico previo)

	Semana 16			Semana 24		
	No respuesta primaria	Pérdida de respuesta secundaria	Alergia/intolerancia	No respuesta primaria	Pérdida de respuesta secundaria	Alergia/intolerancia
<i>Respuesta según CDAI</i>						
No respuesta	1 (20)	10 (32,2)	1 (12,5)	1 (14,3)	5 (27,7)	1 (14,3)
Respuesta	0	2 (6,5)	1 (12,5)	0	3 (16,7)	0
Remisión	4 (80)	19 (61,3)	6 (75)	6 (85,7)	10 (55,6)	6 (85,7)
<i>Respuesta según VGE</i>						
No respuesta	1 (20)	9 (28,1)	1 (12,5)	1 (20)	8 (36,4)	2 (25)
Respuesta	1 (20)	6 (18,8)	1 (12,5)	1 (20)	7 (31,8)	0
Remisión	3 (60)	17 (53,1)	6 (75)	3 (60)	7 (31,8)	6 (75)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; VGE: valoración global del especialista.

Centrándonos en estudios con inducción de UST ev, existen varios artículos que evalúan su eficacia en práctica clínica. Parte de la evidencia se trata de estudios presentados en reuniones internacionales como *European Crohn's and Colitis Organization, United European Gastroenterology*, y otros han sido recientemente publicados. Todos incluyen pacientes con EC activa y pauta de inducción ev ajustada a peso, seguida de dosis de 90 mg sc en la semana 8. Las características basales de todos ellos se muestran en la [tabla 5](#).

El estudio de Bar-Gil¹² et al. incluye 106 pacientes de centros israelíes con seguimiento medio de 24 semanas. La variable principal fue remisión clínica libre de esteroides en la semana 24. El 80% de los pacientes provenían de fracaso a dos fármacos biológicos (incluyendo anti-TNF y antiintegrinas). Diez de los pacientes (9,4%) suspendieron tratamiento por no respuesta y 4 (3,7%) por efectos secundarios. Del total de la cohorte, 91 pacientes llegan a semana 24: 38 con respuesta clínica (41,7%) de ellos 21 pacientes (23%) consiguen remisión clínica libre de esteroides en la semana 24.

En la cohorte finlandesa de Eberl¹³ incluyeron 48 pacientes, de ellos 46 (96%) habían fracasado a un fármaco biológico previamente y 34 (71%) a 2 o 3 biológicos. El 73% llevaban tratamiento asociado (48% corticosteroides). La principal indicación de UST fueron no respondedores a

tratamiento previo (90%). Otros motivos fueron por efectos secundarios a los tratamientos previos (30%) o ineficacia de inmunomoduladores (40%).

Cuarenta y dos pacientes llegan a la semana 16 con pauta de mantenimiento cada 8 semanas (69%) y cada 12 (31%). Se evaluó la actividad clínica y endoscópica en la semana 16 así como el «beneficio clínico» entendido como proporción de pacientes en remisión/respuesta. No se dispone de datos de HBI o endoscopia de todos los pacientes.

En la semana 16, el 63% de pacientes estaban en remisión clínica y del 55% al final del seguimiento. El beneficio clínico fue del 83% en semana 16 y 76% al final del seguimiento. El 88% consiguen estar libre de esteroides.

En el seguimiento 8 pacientes suspenden tratamiento por falta de respuesta.

Valdés¹⁴ et al. incluyen 23 pacientes con fracaso a dos fármacos biológicos (sin especificar si eran anti-TNF o anti-integrina) evaluando la respuesta en semana 12 y 24 como disminución del valor medio del CDAI y HBI. Únicamente 11 pacientes llegan a la semana 24.

La cohorte belga de Lieffericckx¹⁵ incluye al inicio 163 pacientes. Se evaluaron los pacientes en la semana 8, 16 y 52. La actividad se evaluó mediante HBI y la bioquímica mediante PCR. Se incluyeron finalmente 152 pacientes (dentro de los excluidos son aquellos con HBI < 4). Todos los

Tabla 5 Resumen de características basales de los diferentes estudios de práctica clínica

Estudio/Variabes	Bar-Gil ¹²	Eberl ¹³	Valdes ¹⁴	Lefferinckx ¹⁵	ENEIDA ¹⁷	Saman ¹⁸	Biemans ¹⁹	Nuestro estudio
N	106	48	23	162	305	41	221	61
Sexo femenino (%)	60	54	56,5	69,1	51	53,6	60,2	42,6
Edad media	38 (21-74)	42		41 (19-74)	43,7 (34,4-53,6)	35,9	38,2 (29,3-52,2)	47,2 (42,6-51,8)
Años evolución hasta inicio	13	13,9			11,7 (5,6-18,8)	13,2	12,3 (7,5-19,3)	14,6 (3,5-25,7)
Patrón enfermedad (%)		B1:29 B2:52 B3:19	A1: 4,3 A2: 82,6 A3: 13 B1: 39,1 B2: 26,1 B3:34,8	A1: 3,3 A2: 67,8 A3: 27,7 L1:15,8 L2:19,7 L3: 65,5 +L4:9,2	L1:45 L2:13 L3:42 L4: 20 B1:50 B2:30 B3:20		L1: 30,8 L2: 34,4 L3:34,8 L4:5,4	L1:4,3 L2: 3,3 L3: 36,1 L1+4: 6,6 L2+4:3,3 L3+4:6,6 B1:32,8 B2: 36,1 B3: 31,1
Enfermedad perianal		33,30%	52,20%	40,80%	41%		16,70%	31,10%
Cirugía previa resectiva	15%	62,50%		59,20%	56%		62,00%	39,30%
Fumadores		29,20%		30,3	28%			36%
HBI basal		9 (3-13)		10 (7-14)	7		7 (4-11)	7 (1,5-12-5)
PCR basal		11 (5-19)		16,2 (10,6-28,8)	8,5 (2,3-25)	53,6% > 5 mg/dL	9 (3-20)	18 (0-51,5)

HBI: Harvey Bradshaw Index; PCR: proteína C reactiva.

pacientes menos uno (por antecedente oncológico) habían recibido previamente anti-TNF, el 82% a 2 anti-TNF. Al inicio el 70% llevaban corticoides sistémicos y el 44,7% budesonida o similar.

En la semana 8 el 59,2% presentaban respuesta clínica incluyendo el 28,2% en remisión. Libres de esteroides fueron respectivamente 38,2% y 19,7%.

En la semana 16: 51,9% respuesta y 30,9% (30,9% RE) siendo libres de esteroides 45,4% y 26,9%. De los 62 pacientes sin respuesta clínica inicial (semana 8) el 24,2% la obtuvieron de manera tardía en la semana 16. Al año de seguimiento: respuesta 42,1% (25,7% RE) y sin esteroides 38,8% (24,3% RE). Se realizó un subanálisis de variables asociadas a respuesta y remisión al año de tratamiento siendo la única estadísticamente significativa la enfermedad colónica y el IMC bajo un factor de no remisión.

Además 17 pacientes (10%) precisaron cirugía durante el seguimiento por complicaciones relacionadas con la enfermedad siendo la indicación más frecuente (6 pacientes) la resección intestinal.

Santoni et al.¹⁶ incluyen 100 pacientes franceses desde 2014 a 2017 evaluando respuesta en la semana 8. El 74% consiguen RP y 50% RE.

Disponemos de la serie española de ENEIDA¹⁷. Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico que incluye 305 pacientes de 42 hospitales españoles participantes en el registro del Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria

Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales (ENEIDA). Incluye pacientes con EC activa (HBI > 4 o actividad endoscópica asociada a PCR > 3 mg/l y/o CF > 250 mcg/g) cuyas características basales se incluyen en la [tabla 5](#). Se evaluó RE y RP en semanas 8 y 14. Se excluyen aquellos que no han recibido las dos primeras dosis de UST y aquellos cuya indicación era enfermedad perianal, prevención de recurrencia o afectación extraintestinal.

El 64% de los pacientes provenían de fracaso a 2 anti-TNF y el 29% de fallo a vedolizumab. El 36% asociaban corticoides en la inducción y el 40% inmunosupresores.

Para el análisis de resultados se consideran dos grupos de pacientes: 88 pacientes (28,8%) tenían un HBI ≤ 4. En ellos, la remisión se consiguió en 83 pacientes (94%) en semana 8 y en 80 pacientes (90%) en semana 14. Los 217 pacientes restantes (72%) tenían un HBI > 4. En ellos la remisión se consiguió en 101 pacientes (47%) en semana 8 y en 126 pacientes (58%) en semana 14.

De los 109 pacientes con corticoides iniciales, el 48% fueron libres de corticoides en semana 14 y de los 11 pacientes naïves a anti-TNF 9 consiguen remisión clínica.

Se consideran predictores de respuesta clínica en semana 14 la intolerancia a fármacos previos (21% de los pacientes) como un factor de buena respuesta mientras que el número de anti-TNF previos o la severidad en la endoscopia como malos predictores, de manera estadísticamente significativa.

Saman¹⁸ incluye 41 pacientes evaluando la respuesta clínica como descenso en 100 puntos del CDAI, descenso de deposiciones o mejoría clínica o por VGE. La remisión se consideró con CDAI < 150.

Tres pacientes fueron tratados con CDA < 150 por pérdida de respuesta a los tratamientos precios o intolerancia.

Se valoran dos grupos: uno con CDAI < 150 y enfermedad leve y en otro grupo EC moderada-severa. Aportamos los datos agrupados ambos en la [tabla 5](#). De los 41 pacientes incluidos el 92,7% habían recibido previamente inmunomodulador y el 68,3% al menos un anti-TNF. Al inicio de UST el 36,6% llevaban corticoides concomitantes.

Catorce de los 41 (34,1%) fueron no respondedores y en 3 de los respondedores iniciales cambiaron a no respondedores por empeoramiento de la diarrea.

El 58,5% respondieron tras las 3 primeras dosis de UST: 34,1% del total con remisión y 24,4% respuesta. En el estudio se realizan varios análisis secundarios en función de los niveles de PCR, del fracaso previo a antiintegrinas y de los anti-TNF. Del total de pacientes que provenían de fracaso a anti-TNF (37), 17 eran no respondedores primarios, 10 de esos 17 (59%) respondieron a UST sin perder la respuesta. De los que provenían de pérdida de respuesta a anti-TNF (20/37), 11 (55%) respondieron y 3 (15%) perdieron respuesta. El estudio concluye que el fallo primario a anti-TNF no parece un factor predictor de mala respuesta a UST.

Analizan también qué pacientes hubiesen cumplido los criterios de inclusión de los ensayos clínicos fase II/III para UST no siendo aplicables en el 39% de los pacientes sobre todo por CDAI inferiores a 220 (sobre todo se asume que a este subgrupo de pacientes corresponde a aquellos con intolerancia o contraindicación a anti-TNF previos).

Biemans¹⁹ incluye 221 pacientes. Para valorar la efectividad solamente se contaron con pacientes con HBI > de 4.

El objetivo primario fue la remisión clínica libre de esteroides en la semana 52. Se consideró remisión clínica HBI < 4 y respuesta el descenso de 3 puntos del HBI respecto basal. Remisión biológica PCR < 5 mg/l y CTF < 200 mg/l.

El 97,7% de los pacientes habían recibido previamente inmunomoduladores y el 98,6% un anti-TNF (73,3% a dos anti-TNF). El 59,5% iniciaron UST en monoterapia. Sesenta y ocho pacientes presentaban HBI < 5 de ellos el 86,8% presentaban datos de actividad según biomarcadores, fístula, endoscopia o radiología. Estos pacientes no se incluyen en los datos de efectividad.

Datos de respuesta/remisión/remisión libre de esteroides respectivamente: semana 12 (47,7%/30,7%/24,2%), semana 24 (46,1%/40,1%/38,2%) y semana 52 (42,4%/39,4%/37,1%).

Respecto a factores clínicos asociados a remisión libre de esteroides, solamente el IMC < 18 aparece como factor de peor respuesta de manera estadísticamente significativa. Ser naïve a anti-TNF no parece un factor predictor de buena respuesta. Del total 46 pacientes precisan ingreso, 6 para inducción, 14 precisan cirugía de los cuales con datos de seguimiento 9 continúan tratamiento de los cuales 5 consiguen remisión libre de esteroides.

En la práctica clínica real el uso del CDAI suele ser poco aplicable y es probable que la VGE reproduzca mejor nuestra forma de actuar en la consulta. En nuestro caso, la VGE además de la anamnesis, incluía datos de exploración física

y parámetros analíticos. De esta forma hemos conseguido una excelente correlación entre ambos índices ($r = 0,898$).

En los estudios publicados previamente no se han evaluado de forma estratificada los resultados en función del motivo de indicación de UST (fracaso primario, secundario o toxicidad), aspecto relevante ya que se trata de escenarios clínicos diferentes. De hecho este grupo de pacientes constituyen la población incluida en el UNITI-1 no habiéndose comunicado resultados específicos para cada uno de los grupos. En nuestra serie no se han identificado diferencias estadísticamente significativas estratificando los resultados por este motivo, sin embargo las tasas de respuesta y remisión en los pacientes que iniciaron UST por toxicidad a anti-TNF han sido superiores a las otras indicaciones ([tabla 4](#)).

Otro aspecto a destacar es que de los 6 pacientes intervenidos 4 reinician UST como prevención de la recurrencia posquirúrgica, en los otros dos se utilizó adalimumab teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad en cada paciente y la respuesta a anteriores tratamientos.

En cuanto a los efectos adversos, en el informe de posicionamiento del UST en EC no se describen reacciones anafilácticas. Describen riesgo de trombosis sin poder confirmar la causalidad. Los principales efectos adversos descritos fueron astenia y mialgias³.

Según los resultados de los estudios UNITI se han documentado 3 infecciones severas: una *Listeria meningitidis* y dos candidiasis esofágicas. Además un caso de tuberculosis pulmonar activa. En relación con las neoplasias se comunicaron un caso de mieloma múltiple y un adenocarcinoma metastático en intestino delgado en el grupo de UST y un carcinoma basocelular en el grupo placebo^{3,4}.

En los estudios previos a la aprobación de UST ev. Khorrami describe efectos adversos en 11 pacientes (9,5%): destacan dos eventos coronarios y tres infecciones⁷. En la serie de Wils⁵ 20 pacientes (16%) principalmente mialgias (3%), infecciones (7%) y precisando la retirada en 4 (una por reacción alérgica). En el seguimiento⁶ destacar la presencia de un adenocarcinoma anal.

En la cohorte de Ma⁸ se registraron 53 efectos adversos (31,1%) principalmente infecciones y artralgias. En la serie de Battat⁹, el 50% presentaron reacciones adversas menores y un 4,8% reacciones adversas mayores.

En los datos presentados de práctica clínica real mencionados anteriormente destacamos en los efectos adversos:

- Bar-Gil: 12 pacientes (11,3%) principalmente artralgias, debilidad y lesiones cutáneas¹².
- Eberl: 4 casos; dos leves (rash, molestias bucales) y dos graves (absceso y posible reacción alérgica) en los que se retiró UST¹³.
- Liefferickx: 11 pacientes (6,75%) incluyendo una suspensión por artralgias, una reacción alérgica y un aborto espontáneo¹⁵.
- Santoni: 11 pacientes (11%) y un paciente falleció a los 5 meses por efecto adverso grave¹⁶.
- Estudio ENEIDA: 38 pacientes (12%) la mayoría infecciones sistémicas o abscesos locales. Cuarenta pacientes precisaron ingreso (13%), 7 de ellos por reacciones adversas: dos por infecciones severas, tres por obstrucción, uno por un shock séptico abdominal y uno por absceso en el psoas¹⁷.

- Saman: dos pacientes (4,9%) artralgias y lesiones cutáneas¹⁸.
- Biemans: 118 pacientes (60%) en 8 se retira por efectos graves (4 artralgias, una reacción infusional, una vasculitis, cefalea severa y uno por infecciones recurrentes. Además 6 infecciones severas, 4 de ellas gastrointestinales¹⁹.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que el número de pacientes que llegan a la semana 52 es todavía bajo y que una cohorte refractaria, que provienen de fracaso a dos o más fármacos anti-TNF. Por ello resultados actuales deben interpretarse en dicho contexto y pueden no ser extrapolables a cohortes de pacientes naïve a biológicos.

Aunque existen series más amplias de pacientes la mayoría incluye estudios multicéntricos, nuestro estudio incluye a todos los pacientes que iniciaron UST (prospectivo) con una homogeneidad en los criterios clínicos y en la posología aspecto que creemos relevante a la hora de interpretar los resultados. El análisis estratificado en función del motivo de inicio de UST ofrece una valoración más precisa de los distintos escenarios de la efectividad a los que nos enfrentamos en la práctica real.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestra serie podemos concluir que UST es un fármaco eficaz en práctica clínica real con un buen perfil de seguridad y que los pacientes presentan tasas altas de remisión clínica en semana 16, 24 y 52 con independencia del orden de biológico utilizado. Además, consideramos que la estratificación de resultados en función del motivo de inicio puede ayudarnos a identificar escenarios en los que el fármaco sea más eficaz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Deepak P, Sandborn WJ. Ustekinumab and Anti-Interleukin-23 Agents in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:603–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.013>.
2. Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:688–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.08.006>.
3. Ficha técnica Stelara [consultado 1 Jul 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf.
4. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa.773.1602>.
5. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:242, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.09.0182015>.
6. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. DOP027 Long-term efficacy and safety of ustekinumab in refractory Crohn's disease patients: a multicenter retrospective experience. *J Crohn's Colitis.* 2017;11 suppl.1. S43-S43 [10.1097/MIB.0000000000000842](http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842).
7. Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's Disease: The spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1662–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>.
8. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1232–43, [10.1111/apt.6.1401](http://dx.doi.org/10.1111/apt.6.1401).
9. Battat R, Kopylov U, Bessisow T, Bittton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1427–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.03.032.2017>, e2.
10. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519–28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa5721203>.
11. Ginard D, Khorramia S, Pérez-Carazo L, Tavío-Hernández E, García-Alvarado M, Muñoz F LI-S, et al. Efficacy and effectiveness of biologic therapy in inflammatory bowel disease EFIFECT study. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:369–76.
12. Bar-Gil Shitrit A, Siterman M, Waterman M, Hirsh A, Schwartz D, Zittan E, et al. P571 Effectiveness and safety of Ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: a multi-centre Israeli study. *J Crohn's Colitis.* 2019;13 Supplement.1:S399–400, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.695>.
13. Eberl A, Hallinen T, Björkstén CG, Heikkinen M, Hirsj E, Kellokumpu M, et al. P600 Ustekinumab for Crohn's disease: a nationwide real-life observational cohort study from Finland. *J Crohn's Colitis.* *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:718–25.
14. Valdes Delgado T, Moreno Márquez CA, Guerra Veloz MF, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, Merino Bohórquez V, et al. P187 Clinical follow-up of patients with Crohn's disease treated with ustekinumab in our hospital. *J Crohn's Colitis.* 2019;13 Supplement.1:S187–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.311>.
15. Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Norman M, Van Kemseke C, Machen E, et al. Long-term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease Who Failed Biologic Therapies: A National Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2019;13:1401–9.
16. Santoni A, Serrero M, Altwegg R, Desjeux A, Boivineau L. Efficacy and safety of ustekinumab intravenous induction in a cohort of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *United Eur Gastroenterol J.* 2018; 6.(Supplement 1).
17. Iborra M, Beltrán B, Fernández A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet JM, et al. P505 Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: Results from the ENEIDA Registry. *J Crohn's Colitis.* 2019;13 Supplement.1:S364–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy222.629>.
18. Saman S, Goetz M, Wendler J, Malek NP, Wehkamp J, Klag T. Ustekinumab is effective in biological refractory Crohn's disease patients-regardless of approval study selection criteria. *Intest Res.* 2019;17:340–8.
19. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis.* 2019.