

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE
USTEKINUMAB EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
TRATADOS EN LA CAJA COSTARRICENSE DE
SEGURO SOCIAL EN EL PERIODO 2018-2022.

Tesis sometida a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas para
optar al grado y título de Especialista en
Gastroenterología

Daniel Jesús Mondragón Bustos

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa
Rica

Dedicatoria:

Le dedico este trabajo a Dios y a mi familia, pues me han apoyado en mis sueños y metas desde niño.

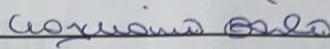
Agradecimientos:

Agradezco a Dios por permitirme culminar esta especialidad.

Asimismo, agradezco a todos los tutores de gastroenterología que me han enseñado y apoyado en estos cinco años de formación.

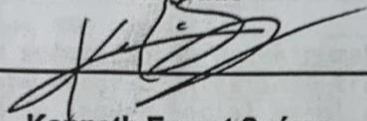
Extiendo un agradecimiento especial al Dr. Kenneth Ernest por haber sido un excelente tutor, quien me ha enseñado que nuestro trabajo debe reflejar siempre la excelencia.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Gastroenterología



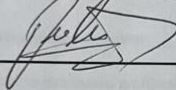
Lydia Ávila de Benedictis

Decano o Representante del Decano, Sistema Estudios de Posgrado



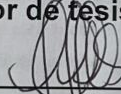
Kenneth Ernest Suárez

Tutor de Tesis



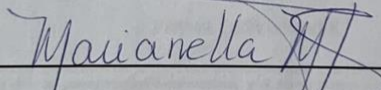
Oscar González Pacheco

Lector de tesis



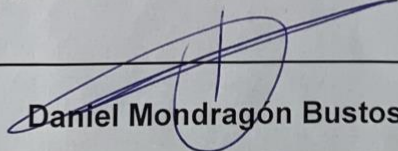
Elizabeth Umaña Solís

Lector de tesis



Marianella Madrigal Borloz

Director Programa de Posgrado en Gastroenterología



Daniel Mondragón Bustos

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Daniel Mondragón bustos, con cédula de identidad 114840966, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Efectividad y seguridad de Ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo 2018-2022

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

San José, 21 de agosto de 2023

Sres.

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

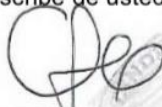
Estimados señores y estimadas señoras:

Hago constar que leí y corregí la tesis elaborada por Daniel Jesús Mondragón Bustos, titulada "Efectividad y seguridad de ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados en la Caja Costarricense del Seguro Social en el periodo 2018-2022" para optar al grado académico y título de Especialista en Gastroenterología.

Se revisó ortografía; empleo de la gramática; puntuación; exposición de las ideas; longitud de oraciones y sintaxis; coherencia y cohesión en frases y en párrafos; vicios del lenguaje; uso del gerundio; frases preposicionales; vocabulario, precisión en el mensaje, economía del lenguaje; así como otros aspectos relativos a la comunicación escrita, al formato y al estilo.

Con base en lo anterior, se considera que dicho trabajo cumple para ser presentado como requisito de conclusión, una vez aplicadas las recomendaciones filológicas, por parte del postulante.

Se suscribe de ustedes cordialmente,



María Alejandra Brenes Rodríguez
Filóloga Española
Directora General
Carné 0094

La Diacrítica

Corrección de textos y estilo

www.correcciontextoscr.com

Tel. (506) 8754-8904

San José, Costa Rica

Tabla de contenido

Resumen	ix
Abstract	x
Lista de gráficos	xi
Lista de tablas	xii
Lista de figuras	xiii
Lista de abreviaturas	xiv
Introducción	1
Justificación	3
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
Metodología	5
Diferencias entre tipos.....	5
Diferencias en el tiempo para todos los casos.....	6
Alternativas para mitigar los datos faltantes	6
Definiciones	6
Capítulo 1: Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	8
Edad de presentación	8
Prevalencia e Incidencia, morbilidad y mortalidad	9
Capítulo 2: Etiología, fisiopatología, factores predisponentes de actividad y clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal	14
Genética.....	14
Ambientales	16
Factores microbianos	17
Factores inmunológicos.....	17
La respuesta inmune innata.....	17
La respuesta inmune Adaptativa.....	18
Predisponentes de Actividad.....	19
Fisiopatología de la EII	19
.....	20

Citocinas efectoras en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	20
TNF e IL-6.....	20
IL-12 e IL-23	22
Vía de señalización JAK-STAT	23
Familia de las Citocinas IL-1	25
Clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	26
Capítulo 3 Objetivos del tratamiento en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	
.....	27
Enfermedad de Crohn.....	27
Curación endoscópica	27
Índices clínicos	28
Biomarcadores inflamatorios fecales y séricos	29
Curación transmural	30
Histología.....	31
Colitis Ulcerativa	31
Curación Endoscópica.....	31
Índices clínicos	32
Biomarcadores inflamatorios fecales y séricos	32
Histología.....	33
Capítulo 4. Ustekinumab en Enfermedad Inflamatoria Intestinal	36
Mecanismo de Acción.....	36
.....	36
Estudios Preclínicos	36
Estudios Fase II	37
Enfermedad de Crohn	37
Estudios Fase III	38
Enfermedad de Crohn	38
Colitis Ulcerativa.....	40
Estudios de Vida Real.....	41
Enfermedad de Crohn	41
Colitis Ulcerativa.....	44
Estudios de uso de ustekinumab en vida real en Latinoamérica.....	45
Capítulo 5 Seguridad de Ustekinumab.....	48
Seguridad de Ustekinumab en Enfermedad Inflamatoria intestinal.....	48
Seguridad en otras indicaciones diferentes a Enfermedad Inflamatoria intestinal	50
Resultados	52
Características basales	52
Edad	54
Localización, fenotipo de EC y extensión de CU	54
Exposición previa a biológico	56
Laboratorios basales	56
Manifestaciones Extraintestinales.....	56
Dependencia a esteroides y refractariedad a esteroides.....	57
Provincia.....	57

Remisión y respuesta clínica.....	58
.....	59
Remisión clínica libre de esteroides y uso de esteroides.....	59
Intensificación.....	60
.....	61
Normalización de calprotectina fecal y PCR.....	62
Respuesta y remisión endoscópica.....	63
Anemia, hemoglobina, albúmina y Vitamina D.....	65
Factores predictores.....	66
Regresión logística binaria.....	66
Asociación entre variables predictoras y dependientes.....	66
Cirugías.....	70
Seguridad.....	70
<i>Discusión.....</i>	72
Fortalezas.....	81
Limitaciones.....	81
<i>Conclusiones y recomendaciones.....</i>	82
<i>Bibliografía.....</i>	85

Resumen

Los agentes biológicos disminuyen la probabilidad de cirugía y modifican el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Es necesario conocer la eficacia y la seguridad de UST en la población costarricense.

Objetivo: Evaluar efectividad y seguridad de UST en pacientes de la CCSS tratados con EII. Los objetivos secundarios incluyen identificar y analizar potenciales factores predictores de efectividad a UST, así como describir el perfil epidemiológico de los pacientes en los que se ha prescrito la terapia.

Métodos: Un análisis retrospectivo de pacientes que recibieron UST con EII en la CCSS durante el periodo 2018-2022. Por medio de revisión de expedientes, recolectar parámetros clínicos, endoscópicos y de laboratorio para evaluar eficacia y seguridad del tratamiento con UST. Igualmente, se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariable para poder identificar asociaciones entre las diferentes covariables y las posibilidades de alcanzar respuesta y remisión clínica con UST.

Resultados: Se incluyeron 41 pacientes de los cuales 39 (95.2 %) recibieron previamente anti-TNF. Las tasas de remisión clínica fueron de 26 %, 37 % y 63 %; las de respuesta clínica fueron de 61 %, 82 % y 80 % a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. La normalización de PCR a los 3 meses se asoció con mayor remisión clínica a los 3 meses ($p=0.001$) y respuesta clínica a los 6 meses ($p=0.05$). La normalización de calprotectina fecal a los 12 meses se asoció a mayor remisión clínica ($p=0.026$), respuesta clínica ($p=0.004$) y remisión endoscópica ($p=0.05$) a los 12 meses. Tener anemia, calprotectina fecal >250 ug/g y albúmina <3.5 g/dL fueron predictores de no respuesta a UST. Dos pacientes requirieron colectomía por megacolon tóxico y enfermedad refractaria (tasa de 4.8 % eventos adversos serios).

Conclusiones: UST es efectivo y seguro como terapia a corto y largo plazo en pacientes con EII. Los biomarcadores son potenciales predictores de respuesta a UST.

Abstract

Biological agents decrease the probability of surgery and modify the course of inflammatory bowel disease. It is necessary to know the efficacy of UST in the Costa Rican population.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of UST in CCSS patients treated with IBD. Secondary objectives include identifying and analyzing potential predictors of UST effectiveness and describing the epidemiological profile of patients to whom the therapy has been prescribed.

Methods: A retrospective analysis of patients who received UST with IBD in the CCSS from 2018-2022. Through file review, collect clinical, endoscopic, and laboratory parameters to assess the efficacy and safety of UST treatment. A univariate and multivariate logistic regression analysis has been made to identify associations between the different covariates and the chances of achieving clinical response and remission with UST.

Results: 41 patients were included, of whom 39 (95.2%) had previously received anti-TNF. Clinical remission rates were 26%, 37%, and 63%, clinical response rates were 61%, 82% and 80% at 3, 6 and 12 months respectively. PCR normalization at 3 months was associated with greater clinical remission at 3 months ($P=0.001$) and clinical response at 6 months ($P=0.05$). Normalization of fecal calprotectin at 12 months was associated with greater clinical remission ($P=0.026$), clinical response ($P=0.004$), and endoscopic remission ($P=0.05$) at 12 months. Anemia, faecal calprotectin values >250 ug/g and albumin <3.5 g/dL were predictors of non-response to UST. Two patients required colectomy due to toxic megacolon and refractory disease (4.8% rate of serious adverse events).

Conclusions: UST is effective and safe as a short- and long-term therapy in patients with inflammatory bowel disease. Biomarkers are potential predictors of response to UST.

Lista de gráficos

Gráfico 1. Localización de enfermedad de Crohn

Gráfico 2. Comportamiento enfermedad de Crohn

Gráfico 3. Extensión colitis ulcerativa

Gráfico 4. Uso de tratamiento biológico previo en el total de pacientes

Gráfico 5. Distribución de enfermedad inflamatoria intestinal por provincias

Gráfico 6. Remisión clínica en enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 7. Respuesta clínica en enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 8. Remisión clínica libre de esteroides en enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 9. Uso de esteroides enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 10. Intensificación de Ustekinumab enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 11. Normalización de proteína C reactiva y calprotectina fecal

Gráfico 12. Calprotectina fecal (ug/g) en subgrupos de EII

Gráfico 13. Proteína C reactiva (mg/dL) en subgrupos de EII

Gráfico 14. Remisión endoscópica de enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Gráfico 15. Respuesta endoscópica de enfermedad inflamatoria intestinal y subgrupos

Lista de tablas

Tabla 1. Tasas de muerte y años de vida ajustados por discapacidad estandarizada por edad debido a Enfermedad Inflamatoria Intestinal en 1990 y 2019.

Tabla 2. Rango de incidencia y prevalencia de EII desde 1990 estratificado por regiones geográficas.

Tabla 3. Clasificación de Montreal para colitis ulcerativa

Tabla 4. Clasificación de Montreal para enfermedad de Crohn

Tabla 5. Resultados Informados por el Paciente (PRO)

Tabla 6. Índice de Harvey Bradshaw

Tabla 7. Objetivos terapéuticos en Enfermedad Inflamatoria intestinal según STRIDE II

Tabla 8. Características basales de la población en estudio

Tabla 9. Predictores de respuesta a ustekinumab en a los 3 y 6 meses

Tabla 10. Predictores de respuesta a ustekinumab en a los 12 meses

Tabla 11. Efectos adversos reportados en pacientes que recibieron ustekinumab

Lista de figuras

Figura 1. Etiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Figura 2. Microbiota desregulada asociada a mutación de NOD2

Figura 3. Citocinas proinflamatorias en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Figura 4. Estructura y señalización de IL-12 e IL-23 por sus receptores

Figura 5. Biología de la IL-12 e IL-23

Figura 6. Vías de señalización de JAK/STAT

Figura 7. Mecanismo de acción de Ustekinumab

Figura 8. Media de hemoglobina en enfermedad inflamatoria intestinal

Figura 9. Media de hemoglobina en colitis ulcerativa

Figura 10. Media de hemoglobina en enfermedad de Crohn

Lista de abreviaturas

- Ustekinumab (UST)
- Colitis Ulcerativa (CU)
- Enfermedad de Crohn (EC)
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- Agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF)
- interferón gamma (IFN- γ)
- Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)
- Tasa de mortalidad estandarizada por edad (TME)
- Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)
- Años vividos con discapacidad (AVD)
- Años de vida perdidos (AVP)
- Receptores de reconocimiento de patrones (RRP)
- Receptores tipo Toll (TLR)
- Receptores tipo Nod (NLR)
- Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)
- Patrones moleculares asociados a daños (DAMP)
- Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD 2)
- Muramil dipéptido (MDP)
- Proteína 2 que interactúa con el receptor de la quinasa (RIP2)
- Factor nuclear kB (NF-kB)
- La proteína 1 similar a la proteína 16 relacionada con la autofagia (ATG16L1)
- GTPasa M relacionada con la inmunidad (IRGM)
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
- Vitamina D (VIT D)
- Escherichia coli (E. Coli)
- Linfocitos T helper 1 (Th1)
- Linfocitos T helper 2 (Th2)

- Células T natural Killer (NKT)
- Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF)- β
- TNF Proteína transmembrana de Tipo II (tm TNF)
- TNF soluble (sTNF)
- Enzima convertidora de TNF (TACE)
- Proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKS)
- Transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3)
- Las Janus Cinasa (JAK)
- Tirocin Quinasa 2 (TYK2)
- Receptor del ácido retinoico asociado al receptor huérfano gamma (ROR γ t)
- células progenitoras hematopoyéticas (HPC)
- Células T citotóxicas CD8+ (CTL)
- Activador del receptor del ligando NF-kB (RANKL)
- Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)
- Dianas terapéuticas en la EII (STRIDE)
- Organización internacional para el estudio de EII (IOIBD)
- Proteína C reactiva (PCR)
- Índice Clínico de Actividad de la Enfermedad (CDAI)
- Índice Endoscópico de Severidad para Enfermedad de Crohn (CDEIS)
- Escala endoscópica simple para EC (SES-CD)
- Índice Harvey-Bradshaw (HBI)
- Resultados Informados por el Paciente (PRO)
- Índice de Mayo Endoscópico (MES)
- Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerativa (UCEIS)
- Miligramo (mg)
- Kilogramo (Kg)
- Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR)
- Efectos adversos de interés especial (EAIE)
- Intervalo de confianza (IC)

- Odds ratio (OR)
- Hazard ratio (HR)
- Índice de Evaluación Global Médico (PGA)
- Enfermedad estenosante/no penetrante (B1)
- Enfermedad estenosante (B2)
- Enfermedad penetrante (B3)
- Enfermedad perianal (p)

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa (CU) son las dos principales presentaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Ambas se diferencian por su localización y profundidad de afección de la pared intestinal: la CU afecta el colon, en su presentación, el 30-60 % de los pacientes tiene proctitis, el 16-45 % tienen colitis del lado izquierdo y el 14-35 % tiene pancolitis; se caracteriza por un patrón inflamatorio continuo y superficial que involucra capas de la mucosa y submucosa.(1) En la EC, la inflamación podría afectar cualquier segmento desde la boca hasta el ano, se caracteriza por ser transmural y segmentaria, puede complicarse con abscesos, estenosis y/o fístulas. Ambos espectros de la enfermedad están asociados a deterioro de la calidad de vida, pérdida de productividad y aumento de morbilidad.(2)

La causa de la EII es desconocida; sin embargo, se cree que involucra respuestas inmunes aberrantes a estímulos ambientales en personas con predisposición genética. Es probable que la carga genética sea más prominente en los pacientes que se diagnostican más jóvenes, ya que el tiempo de exposición a factores ambientales no es lo suficientemente prolongado para sensibilizar el sistema inmunitario en desarrollo. (3) El pico máximo de EII es entre los 20 y 40 años, la CU con un pico 5-10 años más tarde que la EC; con una prevalencia global de EII que aumentó de 79.5 a 84.3 por 100 000 personas. (4)

En la actualidad, existen objetivos terapéuticos seleccionados con el fin de mejorar el manejo clínico de la EII, los cuales se usan como indicadores de adecuada respuesta a los medicamentos utilizados para control de la actividad de la EII; entre estos se encuentran: la remisión y respuesta clínica, remisión y respuesta endoscópica y normalización de proteína C reactiva (PCR), y calprotectina fecal.(5)

El tratamiento es usualmente basado en la severidad de la enfermedad y el perfil específico de cada paciente. Igualmente, entre los tratamientos aprobados en la actualidad, se incluyen corticoesteroides, aminosalicilatos, inmunomoduladores (azatioprina y metrotexate) y terapias avanzadas que incluyen aprobadas los anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab pegol), anti-integrina (vedolizumab), anti-interleucinas (ustekinumab,

risakizumab, mirikizumab), inhibidores de la janus cinasa (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (ozanimod).(6)

Previo a la era de los tratamientos biológicos y terapias avanzadas, 70 % y 30 % de los pacientes con EC y CU respectivamente requerían tratamiento quirúrgico en algún punto del curso de su enfermedad. Estos agentes disminuyen la probabilidad de cirugía y modifican el curso de la enfermedad. (7) Los agentes anti-TNF fueron los primeros agentes aprobados para el manejo de la EII y siguen siendo las opciones más utilizadas en el mundo en la actualidad en pacientes que fallan o tienen intolerancia a terapias convencionales(8)(9). Sin embargo, tienen limitaciones, las cuales incluyen que un 30 % de los pacientes no responde a estos fármacos (no respuesta primaria) o tiene pérdida de respuesta (pérdida de respuesta secundaria).(10) Además, se ha demostrado que en ocasiones la inflamación intestinal no es predominantemente causada por TNF, hecho que genera la necesidad de fármacos efectivos para el manejo de la EII con mecanismos de acción diferentes al bloqueo de TNF α . (11) El UST es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad p-40 de la interleucina (IL) 12 (IL-12) e IL 23; su eficacia y seguridad en CU y EC ha sido demostrada en estudios fase III. (8)(12) Actualmente, no existen en Costa Rica estudios específicos sobre el uso de UST en EII, por lo que se considera que es de suma importancia conocer la efectividad en la práctica clínica de esta terapia en los pacientes con EII.

Justificación

El UST actualmente se encuentra aprobado en Costa Rica para uso en EII y, desde 2018, se ha utilizado en la CCSS. Es el primer biológico con un mecanismo diferente a anti-TNF usado en el país para EII. En este momento, los estudios en Latinoamérica son limitados y no existen estudios específicos en Costa Rica del uso de UST en la población. En dicho contexto, el presente estudio permite conocer tasas de efectividad y seguridad del UST en la población costarricense con EII, además de identificar potenciales predictores de respuesta que ayuden en la toma de decisiones clínicas. Los resultados de efectividad y seguridad se podrían comparar con resultados de estudios pivotaes y otros estudios de vida real. El conocer datos actualizados de la efectividad a nivel local de esta terapia podría servir para sustentar su uso en pacientes de primera línea y en pacientes con falla a anti-TNFs. Además, mediante la determinación de factores predictores de respuesta, se podrían identificar perfiles de pacientes que tendrían un mayor beneficio potencial al acceder a esta terapia de una forma temprana, hecho que implica un potencial impacto positivo en la toma de decisiones terapéuticas y disminuir la morbilidad de estos pacientes al mejorar su calidad de vida.

Objetivo general

Analizar la efectividad y la seguridad clínica del UST en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo que comprende del 1º de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

Objetivos específicos

1. Describir la tasa de remisión clínica, respuesta clínica, normalización de PCR y calprotectina fecal en pacientes con EII, subgrupos de EC y CU tratados en la CCSS a los 3, 6 y 12 meses de iniciada la terapia con UST durante el periodo establecido.
2. Describir la tasa de remisión y respuesta endoscópica en pacientes con EII, subgrupos de EC y CU tratados en la CCSS a los 6 y 12 meses de iniciada la terapia con UST durante el periodo establecido.
3. Detectar la presencia de potenciales factores clínicos, endoscópicos y de laboratorio predictores de efectividad de UST en la EII en pacientes de la CCSS en el periodo establecido.
4. Describir el perfil epidemiológico y clínico de pacientes con EII tratados con UST en la CCSS en el periodo establecido.
5. Detallar efectos adversos de pacientes con EII tratados con UST en el periodo establecido.

Metodología

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con EII que recibieron UST en la CCSS durante el periodo 2018-2022. Por medio de revisión de expedientes, se recolectaron parámetros clínicos, endoscópicos y de laboratorio para evaluar eficacia y seguridad del tratamiento con UST. Las variables categóricas se reportaron en frecuencias y porcentajes; mientras que las numéricas, con mediana, rango, media con desviación estándar. Se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariable para poder identificar asociaciones entre las diferentes covariables y las posibilidades de alcanzar respuesta y remisión clínica con UST. Para ello, se utilizó el *software* SPSS versión 21.

Regresión logística binaria

Se corrieron modelos de regresión logística binaria para las variables remisión clínica, respuesta clínica, remisión clínica libre de esteroides a los 3, 6 y 12 meses; así como remisión endoscópica y respuesta endoscópica a los 12 meses a partir de los indicadores, utilizando como predictores el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, el sexo, las variables categóricas siguientes: calprotectina fecal >250 ug/g, anemia, albúmina < 3.5, PCR >5 mg/dL y dependencia de esteroides. Asimismo, se utilizó el R de Nagelkerke para las distintas variables dependientes.

Asociación entre variables predictoras y dependientes

En un análisis de asociación para variables categóricas, se ejecutó la prueba de hipótesis de independencia entre las variables de remisión o respuesta y los predictores.

Diferencias entre tipos

Se realizó un análisis de variancia para comprobar la relación entre el valor para ciertos indicadores o medidas y el tipo de enfermedad intestinal inflamatoria, Enfermedad de Crohn o Colitis ulcerativa.

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}$$

Donde μ_i es la media para el tipo de enfermedad i y ε es el error aleatorio para la observación j en el tipo de enfermedad i . La hipótesis que se somete a prueba es que la media es igual para los dos tipos de enfermedad.

Ho: $\mu_1 = \mu_2$

Diferencias en el tiempo para todos los casos

Se realiza un análisis similar al anterior, donde μ_i es la media del indicador en el momento i . La comparación de los indicadores a lo largo del tiempo. Además, se realiza una prueba *post-hoc* de comparación múltiple de medias usando Tukey (paramétrica) y T3 de Dunnett (no paramétrica).

Alternativas para mitigar los datos faltantes

- 1) Omitir variables con datos faltantes (es el caso particular de la vitamina D, información disponible para pocos casos).
- 2) Omitir individuos en quienes hay datos faltantes (en el análisis se trabaja por pares, esto es se omiten cuando se establecen relaciones donde alguna de la variable tiene datos faltantes y no el caso por completo).
- 3) Estimar (imputar) los datos faltantes donde estos son reemplazados con valores predichos desde los datos presentes. Esta última alternativa no se usó porque no hay suficientes datos para estimar los modelos con los cuales se puedan predecir esos datos.

Definiciones

Remisión clínica definida como Índice Harvey Bradshaw (HBI) <5 y score parcial de Mayo <3 para EC y CU respectivamente; respuesta clínica definida como una disminución de al menos 50 % en el cuestionario de resultados informado por el paciente (PRO2) para EC y CU. La remisión endoscópica es definida como escala endoscópica simple para EC (SES-CD) ≤ 2 e Índice de Mayo Endoscópico (MES) igual a 0, para EC y CU respectivamente, respuesta endoscópica definida como disminución de $>50\%$ en el score SES-CD y MES de 0 o 1 punto, para EC y CU

respectivamente, normalización de PCR y con calprotectina fecal <100-250 ug/g y PCR <5 mg/dl para EC y CU. (5) Dependencia a esteroides: incapacidad de reducir esteroides por debajo del equivalente a prednisona 10 mg/día (o budesónida 3mg/día) dentro de los 3 meses posteriores al inicio de esteroides, sin enfermedad activa recurrente y/o recaída 3 meses posterior a la suspensión de esteroide. Refractaria a esteroides: definida como enfermedad activa a pesar de prednisona 1 mg/kg/día por un periodo de 4 semanas. Remisión libre de esteroides: remisión clínica sin uso de esteroides en los últimos 60 días. Intensificación: aumento de frecuencia de administración de UST. Anemia se definió como valores de hemoglobina <10.5 g/dL. Déficit de vitamina D se definió como valores menores a 20 ng/ml.

Capítulo 1: Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal

La EII comprendida por la EC y CU es una enfermedad crónica del tracto gastrointestinal caracterizada por su comportamiento recurrente. A pesar de que su causante es desconocido, se cree que se asocia a microbiota intestinal, factores ambientales (como la dieta, el fumado y el estrés), susceptibilidad genética del huésped y anomalías inmunológicas.(13)

El mayor factor de riesgo conocido para desarrollar EII es tener un familiar cercano con EII y parece haber una mayor asociación genética para que haya un inicio en la niñez más que en la edad de adulto. Se estima que de 5 a 23 % de las personas con EII tienen un familiar de primer grado con EII; en familias con múltiples afectados, tiende a haber un grado de similitud bastante alto en manifestaciones extraintestinales, edad del diagnóstico y comportamiento de la enfermedad. (14) Cuando ambos padres sufren EII, el riesgo en sus hijos de padecerla aumenta de manera importante, en algunas series se estima riesgo de hasta 33 a 52 % dependiendo de la duración del seguimiento. (15) En estudios de gemelos, las tasas de concordancia para pares dicigóticos y monocigóticos se han reportado de 3 a 5 % y de 20 a 60 % respectivamente, con tasas más altas entre parejas de EC que de CU. En un estudio que se realizó en el Reino Unido que incluyó 91 pares de gemelos, de los cuales, 41 pares uno o ambos gemelos tenían CU, 42 pares uno o ambos tenían EC; la concordancia para EC fue de 65 % entre gemelos monocigóticos y de 9.1 % entre gemelos dicigóticos y la tasa de concordancia en CU fue de 17.6 % entre gemelos monocigóticos y de 9.4 % entre gemelos dicigóticos.(16)

Edad de presentación

La EII es predominantemente una enfermedad de adultos jóvenes, pero puede ocurrir a cualquier edad y aproximadamente el 25 % la manifiesta antes los 20 años. Durante la infancia, un 20 % de los niños la presentaran antes de los 10 años y un 5 % antes de los 5 años. (17) La incidencia de EII de inicio en la niñez está

umentando en el mundo, se reporta un crecimiento importante en zonas que tienen altas tasas de EII pediátrica y de adultos.(18)

De acuerdo con el género, el riesgo de CU es similar en ambos sexos, hasta la edad de 45, pues se ha visto un mayor riesgo en varones; la incidencia de EC es menor durante la niñez, pero más alta en mujeres luego de la adolescencia.(19) Asimismo, la EII tiene un pico entre los 20 y 40 años de edad; sin embargo, la CU se presenta entre 5 y 10 años más tarde que la EC. Igualmente, se ha reportado un segundo pico de presentación entre los 60 y 80 años. (20)

Prevalencia e Incidencia, morbilidad y mortalidad

Tradicionalmente, la EII se ha considerado una enfermedad del mundo occidental; sin embargo, en las últimas dos décadas se ha demostrado un rápido aumento de incidencia en países recientemente industrializados en Oriente Medio, Asia y América del Sur. Inversamente en el mundo occidental, las tasas de incidencia parecen haberse estabilizado. (21)

Según un estudio que utilizó la base de datos Global Burden Disease, de 2019, con el objetivo de determinar desde 1990 a 2019 la carga global, regional y nacional de EII en 204 países y territorios; el cual incluyó América Latina, Caribe, Europa Central, Asia Central, Este de Asia, Europa del Este, países de alto ingreso de Norte América y Asia-Pacífico, Norte de África, Oriente Medio, Oceanía y Europa Oriental, en 1990, la EII representó 3.32 millones de casos estimados y en 2019, representó 4.90 millones de casos, lo que corresponde a un aumento del 47.45 % entre 1990 y 2019; la tasa de prevalencia global estandarizada por edad de EII disminuyó de 73.23 por 100 000 personas en 1990 a 59,2 por 100 000 personas en 2019. En este estudio, solo en 2019, se reportaron 40 998 muertes por EII, lo cual significó un aumento del 68.7 % comparado con las 24 995 muertes por EII reportadas en 1990 a nivel mundial. La tasa de mortalidad estandarizada por edad (TME) global fue de 0.54 por 100 000 personas en 2019, la cual disminuyó comparada con el 0.67 por 100 000 personas reportado en 1990; a nivel regional, Europa Oriental tuvo la mayor cantidad de muertes por EII y la más alta TME. Asimismo, entre 1990 y 2019, las muertes por EII aumentaron para ambos sexos y fueron más altas en mujeres que

en hombres en todos los años; sin embargo, la TME para ambos sexos disminuyó. (22)

En 2019, se reportaron 1.6 millones años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), 0.73 millones años vividos con discapacidad (AVD) y 0.9 millones de años de vida perdidos (AVP) por EII, los cuales aumentaron respecto a 1990 en un 29.9 %, 47.9 % y 18.3 % respectivamente. La tasa global de AVAD estandarizada por edad disminuyó de 27,2 por 100 000 personas en 1990 a 20.15 por 100 000 personas en el 2019; el número de AVAD por EII fue más alto en hombres entre 50 a 54 años y mujeres entre 55 a 59 años; el más alto número de AVP por EII ocurrió en el grupo de 65 a 69 años, mientras que el número más alto de AVD por EII ocurrió en el grupo de 45 a 49 años. Además, en este estudio, se reportaron mayores tasas de prevalencia estandarizadas por edad de EII asociadas a mayor índice sociodemográfico. En la Tabla 1, se incluyeron las tasas de muerte y AVAD estandarizados por edad por EII. (22)

La incidencia de EC y CU en Europa tiene un rango entre 0.4 a 22.8 y 2.4 a 44 por 100 000 personas respectivamente. (4) La incidencia varía entre regiones, pues la más alta de CU y EC se ubica en las Islas Faroe y Holanda, respectivamente. (23)

Tabla 1. Tasas de muerte y años de vida ajustados por discapacidad estandarizada por edad debido a Enfermedad Inflamatoria Intestinal en 1990 y 2019. (21)

	Tasa de muertes por 100 000 habitantes		Años de vida ajustados por discapacidad por 100 000 habitantes	
	1990	2019	1990	2019
MASCULINO	0.69	0.56	27.4	20
FEMENINO	0.63	0.52	27	19
ÍNDICE SOCIODEMOGRÁFICO				
- Alto	0.72	0.84	43.9	42.9
- Medio	0.57	0.31	18.11	11.6
- Bajo	0.67	0.55	22.1	17.1

En la Tabla 2, se incluyó el rango de incidencia y prevalencia de EII desde 1990-2017 estratificado por regiones geográficas, según un metanálisis sistemático que incluyó 195 países de regiones de Europa, Asia, África, América y Oceanía; el cual tomó en cuenta 147 estudios de EII, 119 de incidencia y 69 de prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En este estudio, se documentó la prevalencia más alta reportada en Europa y Norte América. (21)

Tabla 2. Rango de incidencia y prevalencia de Enfermedad inflamatoria intestinal desde 1990-2017 estratificado por regiones geográficas. (21)

	Incidencia por 100 000				Prevalencia por 100 000			
	personas/año		personas/año		personas/año		personas/año	
	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa
	Mas Baja	Mas Alta	Mas Baja	Mas Alta	Mas Baja	Mas Alta	Mas Baja	Mas Alta
Norte América	6.3	23.8	8.8	23.1	96.3	318.5	139.8	286.3
	Califor nia, Estado s Unidos	Nueva Escocia , Canadá	Olmst ed, Estado s Unidos	Nueva Escoci a, Canad á	Califor nia, Estado s Unidos	Nueva Escoci a, Canad á	Quebec , Canadá	Olmst ed, Estado s Unidos
Europa del Este	0.40	14.6	0.97	11.9	1.51	200	2.42	340
	Chisin áu Moold avia	Veszpr ém Hungría	Ruma nía	Veszpr ém, Hungrí a	Ruma nía	Hungrí a	Rumaní a	Hungrí a
Norte de Europa	0.0	11.4	1.7	57.9	24	262	90	505
	Groenl andia	Fionia Dinama rca	Tartu Estoni a	Islas Faroe	Kuopoi Finlan dia	Surest e Norue ga	Leicest ershire, Reino Unido	Surest e Norue ga

Tabla 2. Rango de incidencia y prevalencia de Enfermedad inflamatoria intestinal desde 1990-2017 estratificado por regiones geográficas. (21)

	Incidencia por 100 000				Prevalencia por 100 000			
	personas/año				personas/año			
	Enfermedad de Crohn	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Colitis Ulcerativa
Euro pa del Sur	0.95 Vukov ar- Sirmia, Croaci a	15.4 Casterlt ermeni, Italia	3.3 Zagre b, Croaci a	11.47 Cacer es, Españ a	4.5 Vukov ar- Sirmia, Croaci a	137 Ciuda d Real, Españ a	14.5 Vukova r- Sirmia, Croacia	133 Zadar, Croaci a
Euro pa Orien tal	1.85 Guada lupe, Franci a	10.5 Holand a	1.9 Puy de Dome, Franci a	17.2 Holan da	28.2 Tuzla, Bosnia y Herze govina	322 Hesse, Alema nia	43 Tuzla, Bosnia y Herzeg ovina	412 Hesse, Alema nia
Asia Orien tal	0.06 Kunmi ng China	3.2 Corea del Sur	0.42 Xian, China	4.6 Seúl Corea del Sur	1.05 Taiwá n	18.6 Japón	4.59 Taiwán	57.3 Japón
Sude ste de Asia	0.14 Quinta Valle, Malasi a	0.41 Brunéi	0.15 Manila , Filipin as	0.68 Quinta Valle, Malasi a	2.17 Quinta Valle, Malasi a	2.17 Quinta Valle, Malasi a	6.67 Quinta Valle, Malasia	6.67 Quinta Valle, Malasi a
Asia Merid ional	0.09 Colom bo y gampa	3.91 Hydera brad, India	0.69 Colom bo y gampa	6.02 Punjab , India	1.2 Colom bo y gampa	1.2 Colom bo y gampa	5.3 Colomb o y gampa	44.3 Punjab , India

Tabla 2. Rango de incidencia y prevalencia de Enfermedad inflamatoria intestinal desde 1990-2017 estratificado por regiones geográficas. (21)

	Incidencia por 100 000				Prevalencia por 100 000			
	personas/año		personas/año		personas/año		personas/año	
	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa
Asia	0.94	8.4	0.77	6.5	50.6	53.1	4.9	106
Occidental	Riad, Arabia Saudita	Sur de Israel	Tracia, Turquía	Sur de Israel	Sur de Israel	Beirut, Líbano	Tracia, Turquía	Beirut, Líbano
América del Sur	0.0	3.5	0.19	6.76	0.9	41.4	4.7	44.3
	Colon de Panamá	Sao Paulo, Brasil	Piauí, Brasil	Sao Paulo, Brasil	Sao Paulo, Brasil	Suroeste, Puerto Rico	Sao Paulo, Brasil	Barbados
Oceania	12.9	29.3	7.33	17.4	155	197	145	196
	Geelong, Australia	Geelong, Australia	Geelong, Australia	Geelong, Australia	Canterbury, Nueva Zelanda	Barwon, Australia	Canterbury, Nueva Zelanda	Barwon, Australia
África	5.87	5.87	3.29	3.29	19.2	19.2	10.5	10.5
	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria	Constantina, Algeria

Capítulo 2: Etiología, fisiopatología, factores predisponentes de actividad y clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal

La etiología de la EII es multifactorial, en ella, se han descrito factores ambientales, variabilidad genética, microbiota intestinal y el sistema inmune del huésped, como se detalla en la Figura 1. (24)

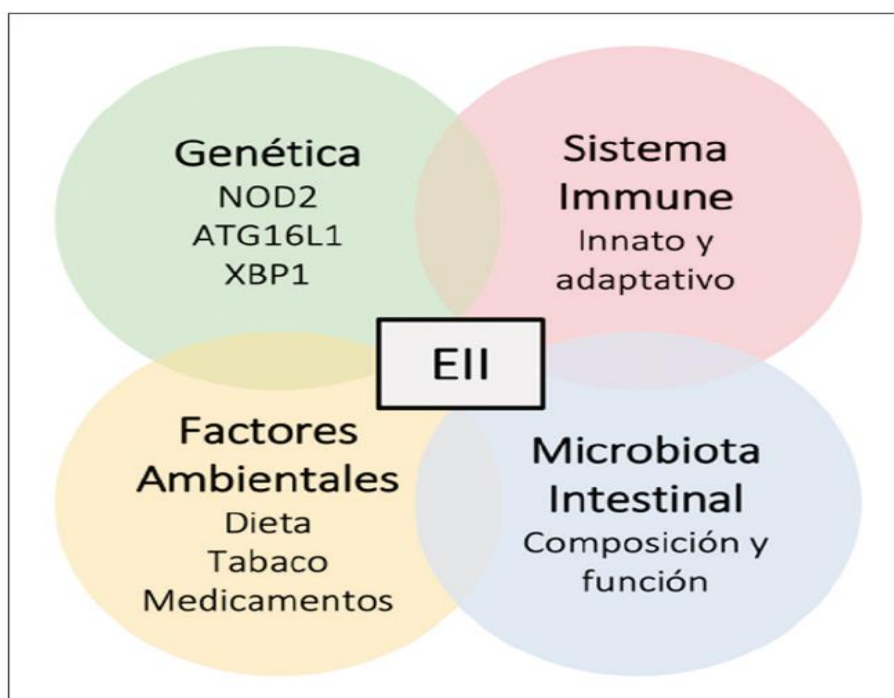


Figura 1 Etiología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. (22)

Genética

En las últimas décadas, debido a avances en el análisis de ADN y secuenciación, ha mejorado la comprensión de la EII, se han reportado 163 loci asociados a la EII, de los cuales, 110 están asociados a EC y CU, 23 específicos de CU y 30 específicos de EC. (25) Los polimorfismos en el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2) están asociados con un mayor riesgo de desarrollar EC. NOD2 es expresado altamente en las células de Paneth en el íleon terminal, las cuales juegan un papel importante en la regulación innata de la microbiota intestinal, pues sintetizan y secretan péptidos antimicrobianos. El NOD2 reconoce el muramil dipéptido (MDP), el cual es un

constituyente de la pared celular de bacterias gram positivas y gram negativas; en condiciones normales, el NOD2 detecta el MDP y, a través de la proteína 2 que interactúa con el receptor de la cinasa (RIP2), activa el factor nuclear kB (NF-kB), lo cual es fundamental para la eliminación de bacterias de las células de Paneth a través de la secreción de compuestos antibacterianos. (26) En mutaciones de NOD2 asociadas a EC, se alteran algunas características de la homeostasis inmunitaria intestinal, incluidas las respuestas antimicrobianas y la reducción de detección de MDP, lo que lleva a una disbiosis, caracterizada por una mayor carga bacteriana y anomalías en las placas de Peyer y los ganglios linfáticos que estimulan la respuesta inmunitaria Th1; lo que, a su vez, conduce a una inflamación crónica. (26) En la Figura 2, se muestra la microbiota desregulada asociada a la mutación de NOD2.

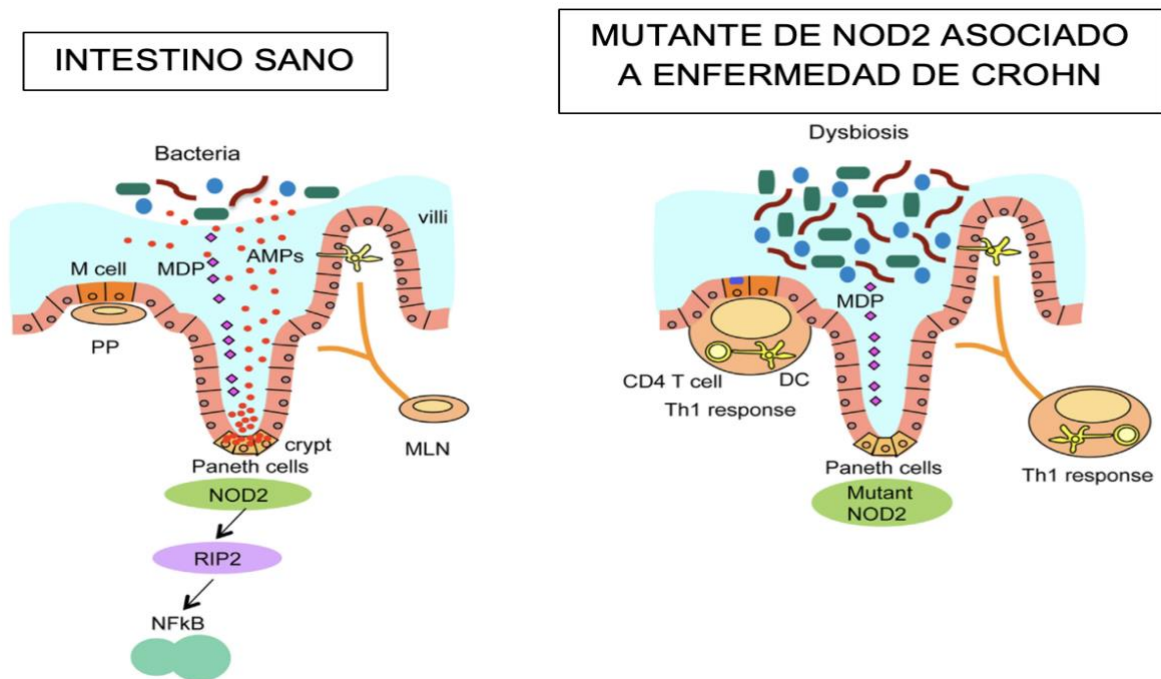


Figura 2 Microbiota desregulada asociada a mutación de NOD2. En la imagen de la izquierda, el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2) detecta el muramilo dipéptido (MDP) y activa el factor nuclear kB a través de la proteína 2 que interactúa con el receptor de la quinasa (RIP2). En la imagen de la derecha con NOD2 mutante, hay disminución de la detección de MDP y con esto, respuesta antimicrobiana defectuosa, lo cual resulta en disbiosis e inflamación crónica. (26)

La autofagia forma parte de la homeostasis intracelular, pues degrada contenidos citosólicos y participa en la resistencia ante infecciones, así como en la remoción de

microbios. En la respuesta inmune de la EII, la autofagia juega un importante rol, se han reportado dos genes relacionados a esta, la proteína 1 similar a la proteína 16 relacionada con la autofagia (ATG16L1) y la GTPasa M relacionada con la inmunidad (IRGM). ATG16L1 es esencial para todas las formas de autofagia, la mutación T300A se asocia a riesgo aumentado de EC. Los polimorfismos en el IRGM asociados a EC llevan a una reducción en la expresión de proteínas. (27)

El receptor de la interleucina 23 (IL23R) codifica una subunidad del receptor de la citocina proinflamatoria IL-23, un péptido implicado en la generación de células T helper (Th) 17. Por su parte, la vía de las Th17 e IL-23 está bien establecida en la patogenia de la EII, pues se ha identificado los loci de los genes de susceptibilidad IL23R, IL12B, JAK2 y el transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) tanto en CU como en EC. Igualmente, las variantes de IL12B, que codifican la subunidad p40 de IL-12 e IL-23, se han asociado con EII y otros trastornos inmunitarios. (28)

Ambientales

Se han considerado factores de riesgo ambiental para EII, los cuales incluyen: dieta, medicamentos, geografía, estrés social, elemento psicológico y tabaquismo. El más estudiado ha sido el tabaquismo, ya que se ha identificado su asociación con mayor riesgo de EC y más altas tasas de recurrencia postoperatoria de EC. Además, se ha documentado su efecto protector en el desarrollo de la CU con menores tasas de recaída. (29)

En algunos estudios, se ha reconocido el rol inmunológico de la vitamina D (VIT D), lo cual incluye diversas patologías, entre estas EII. Asimismo, se ha visto que la deficiencia de VIT D ha sido común en pacientes diagnosticados de EII; además, sus niveles bajos podrían contribuir a un mayor riesgo de EII. (30)

Según algunos estudios, el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), no así de aspirina, pareció estar asociado a una mayor incidencia de EC y CU. La incidencia absoluta de EC y CU asociada a AINES es baja y el aumento de riesgo de EII asociado con AINES es poco probable que altere el beneficio con el uso de estos fármacos. (31) También el uso de antibióticos podría ser un factor

de riesgo para padecer EII, ya que se ha visto en pacientes con EII pediátrica mayor prevalencia de uso de antibióticos durante el primer año de vida comparado con controles. (32)

Factores microbianos

El microbioma intestinal se establece durante las primeras dos semanas de vida, luego de esto, permanece estable; se han establecido algunas asociaciones entre cambios en el microbioma y la EII. Según algunos estudios, se ha documentado menor biodiversidad en el microbioma fecal de pacientes con EII comparado con individuos controles sanos; en la EC, la microbiota se caracteriza por una escasez de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* asociado a mayor cantidad de enterobacterias; mientras que, en la CU, se ha reportado aumento de *Eschericia coli* (*E. coli*) y reducción en *Clostridium spp.* Existe fuerte evidencia de un aumento de *E. coli* en el íleon y colon; esto, además de su presencia dentro de granulomas en la EC, podría implicar un papel patógeno primario. (33)

Factores inmunológicos

La evidencia actual sugiere que la disfunción de las vías inmunes innatas y adaptativas contribuye a una respuesta inflamatoria aberrante. Asimismo, se ha considerado durante mucho tiempo que la EC está impulsada por una respuesta linfocitos T helper 1 (Th1) y la CU se ha asociado con respuesta no convencional de linfocitos T helper 2 (Th2). (34)

La respuesta inmune innata

La inmunidad innata compuesta, entre otros, por células mieloides, inicia respuestas rápidas e inespecíficas; expresa receptores de reconocimiento de patrones (RRP), como los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo Nod (NLR), lo que les permite distinguir patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Las células inmunitarias innatas, que incluyen monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas; promueven la defensa e inflamación del huésped al generar citocinas y quimiocinas, pues de ese

modo desencadenan la cascada de complemento y la fagocitosis, o estimulan la inmunidad adaptativa mediante la presentación de antígenos. (35)

Al no haber función del NOD2, puede haber ausencia de la inhibición de la estimulación del TLR2, lo cual lleva a la activación de vías inflamatorias y respuesta excesiva de Th1. La IL-23 es una citocina clave tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y tiene un rol central en respuesta temprana en contra de microbios; los polimorfismos del IL23R se han asociado a CU y a EC. Además, se ha demostrado que la IL-23 induce a la producción de citocinas de Th17 mediante células linfoides innatas. (36)

La mucosa intestinal está compuesta por células epiteliales, caliciformes, células de Paneth, células estromales e inmunitarias; el epitelio incluye una monocapa de células epiteliales unidas por uniones estrechas e interpuestas con células inmunitarias; el epitelio participa en la absorción de nutrientes y a la vez interpone una barrera física al contenido de la luz intestinal. Las células caliciformes producen moco y las células de Paneth producen péptidos, de esta manera se limita la propagación de los microorganismos lumbinales. Una reducción marcada del número de células caliciformes se ha asociado a pérdida del grosor de la capa de moco en la EC y a una composición anormal de moco en la CU. (37) La primera barrera que encuentran las bacterias y los antígenos de los alimentos es la capa de moco; la segunda línea de defensa contra la invasión bacteriana está formada por los enterocitos y las células epiteliales especializadas, como las células de Paneth y las células caliciformes. Las células epiteliales, además de realizar una barrera física, puede secretar péptidos antibacterianos (como las defensinas), proceso que se ha visto defectuoso en algunos pacientes con EC. (38)

La respuesta inmune Adaptativa

A diferencia de la respuesta innata, la respuesta adaptativa es altamente específica, puede tomar varios días en generarse dependiendo del tipo y número de células Th 17 que se diferencian en células efectoras. La IL-12 induce a las células Th1 a producir gran cantidad de interferón gamma (IFN- γ), además, las células Th2 liberan IL-4, IL-5 e IL-13. Se ha documentado una respuesta anormal de Th1 en la EC, por

ejemplo, las células T de pacientes con EC producen mayor cantidad de IFN- γ e IL-2 que las células T de personas controles o pacientes con CU. En la CU, las células T Natural Killer (NKT) atípicas liberan mayores cantidades de IL-13 comparado con controles y pacientes con EC. Por lo que se ha descrito que la EC se caracteriza por una respuesta inmune Th1 mientras que la CU se considera una enfermedad mediada por Th2. (39)

Las células Th17 son inducidas por una combinación de IL-16 y Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β); su expansión es promovida por IL-23 y se caracteriza por una producción de grandes cantidades de IL-17, IL-17F, IL-21 e IL-22. (40)

Predisponentes de Actividad

Algunos factores psicológicos como el estrés se han postulado como participantes en la exacerbación de la EII. Según un estudio que incluyó 468 pacientes con EC en diferentes centros hospitalarios en Suiza, los cuales al momento de la inclusión completaron un cuestionario de estrés, ansiedad y depresión, con seguimiento durante 18 meses, se documentó que el estrés percibido y la exacerbación de la EC fue totalmente atribuible a los componentes del estado de ánimo, específicamente la ansiedad y depresión. (41)

Tomando en cuenta la elevada incidencia de EII en países industrializados, se ha sugerido que la contaminación del aire podría contribuir al riesgo de EII. En un análisis ecológico que se desarrolló en Wisconsin, se documentó un aumento de 1 logaritmo en la densidad de emisión de contaminantes, el cual se asoció a un aumento del riesgo de 40 % en la tasa de hospitalizaciones por EII. (42)

Fisiopatología de la EII

La EC y la CU son diferentes patologías con características distintas, por lo que participan diferentes mecanismos de citocinas efectoras en el proceso inflamatorio de estos pacientes. La CU se caracteriza por un perfil de citocinas Th2 (IL-5, IL-13) y Th9 (IL-9), mientras que la EC se caracteriza por un perfil de citocinas Th1 con altos niveles de IFN- γ y T-bet. Asimismo, se ha demostrado, por lo menos en la EC,

que las citocinas efectoras pueden cambiar con el tiempo en la EII. Como se puede ver en la Figura 3, múltiples citocinas participan en la patogénesis de la EII. (43)

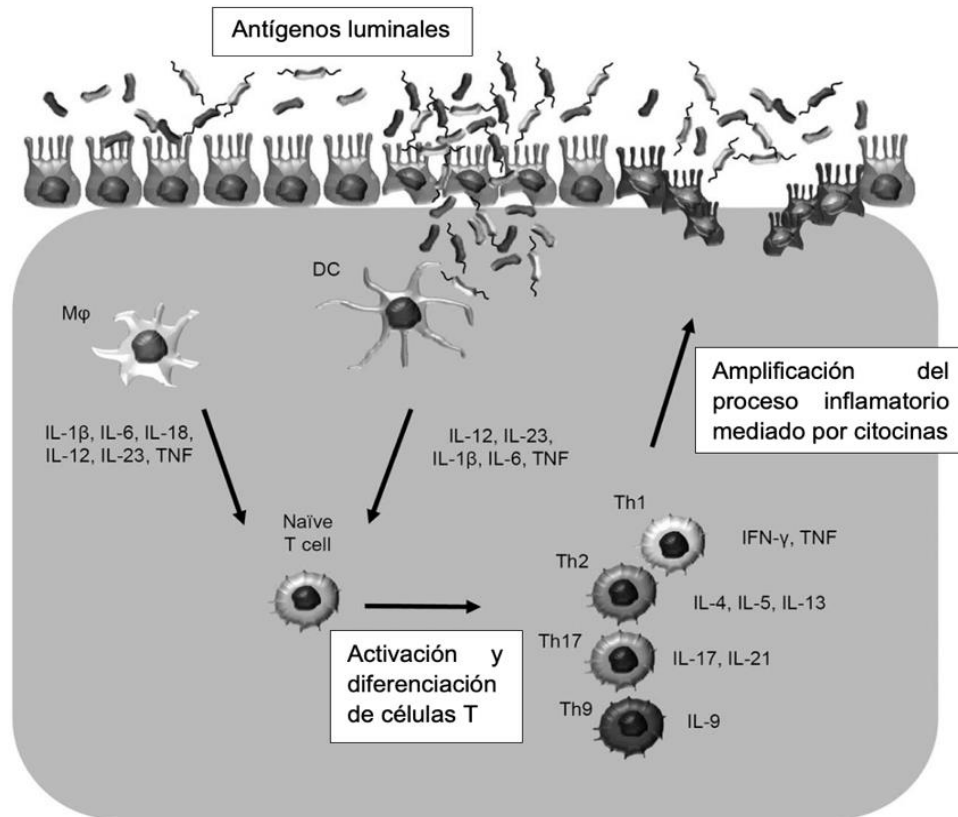


Figura 3 Citocinas proinflamatorias en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (41)

Citocinas efectoras en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

TNF e IL-6

El TNF es producido por adipocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales y fibroblastos; el TNF se produce principalmente como una proteína transmembrana de Tipo II (tmTNF) dispuesta en homotrimeros estables, requiere escisión proteolítica por la enzima convertidora de TNF (TACE) para liberación de su forma soluble (sTNF). El TNF posee dos receptores específicos transmembrana TNFR1 y TNFR2 y una vez unida a sus receptores se desencadena una serie de eventos intracelulares que culmina en inducción de NF- κ B, proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKS) o activación de señales de muerte. (44) En un estudio donde se analizó colitis experimental inducida en modelos murinos; se demostró de 10 a 30 veces niveles más altos de TNF que ratones control; además se presentó una

mejoría clínica e histopatológica en los ratones con colitis inducida una vez que se expusieron a anti-TNF. (45) Los anti-TNF tienen efecto en ambas formas de TNF (tmTNF y sTNF), pero con diferente afinidad. Se ha visto en algunos modelos de ratón con colitis, en los cuales hubo neutralización únicamente de sTNF, que la neutralización fue inefectiva en disminuir la inflamación. (44) De igual manera, se ha visto con el etanercept, que es una proteína de fusión humana, la cual produce inhibición competitiva de la unión de los trímeros solubles de TNF a su receptor, que no es efectiva en el tratamiento de la EII. (46)

Dado que el TNF participa en defensa en contra de patógenos, las terapias anti-TNF podrían llevar al desarrollo de infecciones serias y reactivación de tuberculosis latente; se han reportado mayores tasas de reactivación de tuberculosis latente en pacientes que recibieron tratamiento con infliximab; el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF; comparado con etanercept; esto podría reflejar las diferentes vías en las que los dos agentes neutralizan el TNF; la reactivación de tuberculosis en pacientes con terapia anti-TNF podría deberse a la incapacidad de los granulomas a compartimentar los bacilos viables de *Mycobacterium tuberculosis*.(47)

La IL-6 se produce principalmente por macrófagos y células T, estimula la producción de citocinas y previene la apoptosis de células T por medio del STAT3; una vez unida a su receptor IL-6R, el complejo IL-6/IL-6R se asocia con la proteína gp130, que a su vez se dimeriza e inicia la señalización intracelular, lo cual provoca que respondan incluso aquellas células que no expresan IL-6R.(48) En un estudio donde se utilizó el PF-04236921; un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G2 completamente humano que se une a la IL-6; en 247 pacientes con EC moderada-severa con fallo previo de anti-TNF, alcanzó tasas de remisión clínica a las 12 semanas de 27 % vs. 10 % de placebo; sin embargo, se observaron efectos adversos de abscesos gastrointestinales y perforación, por lo tanto no se sometió a aprobación para uso clínico en EII. (49)

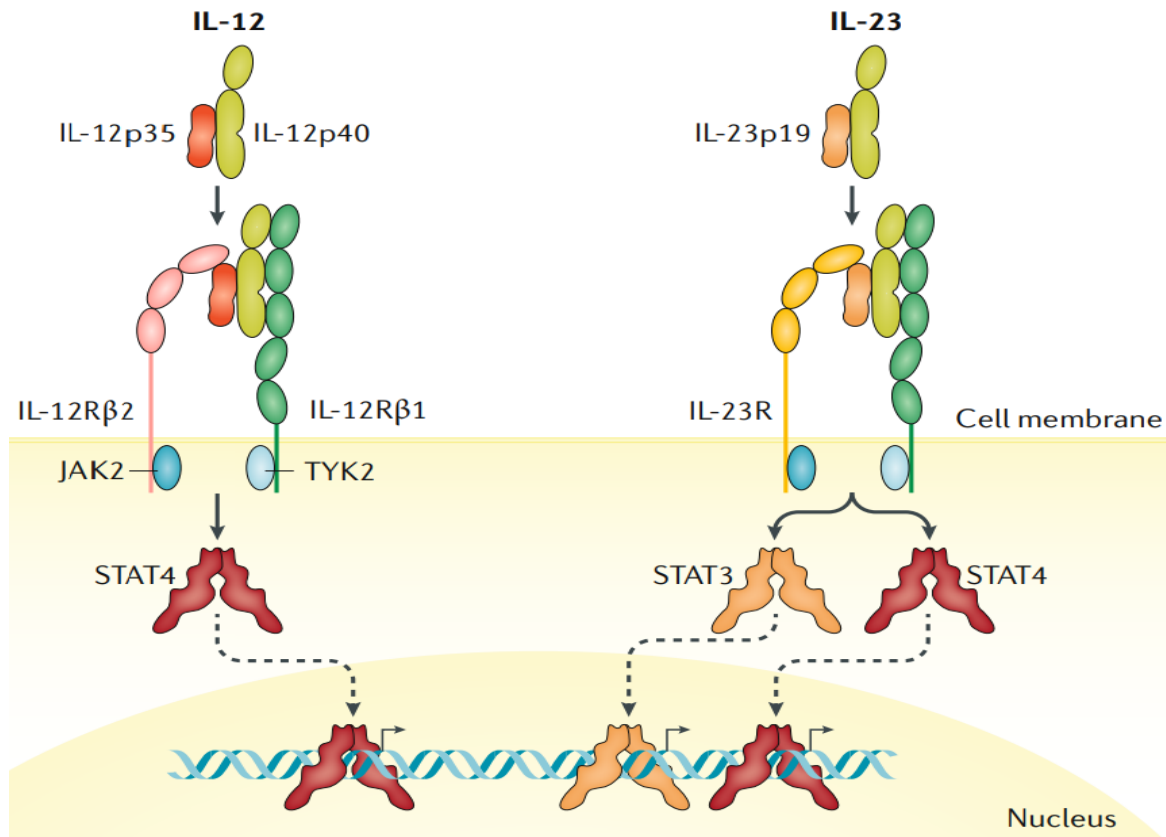


Figura 4 Estructura y señalización de IL-12 e IL-23 por sus receptores (48)

IL-12 e IL-23

La IL-12 e IL-23 son citoquinas heterodiméricas, comparten la subunidad p40, ambas son producidas por centinelas tisulares como las células dendríticas y macrófagos en respuestas a señales micro ambientales. Como se muestra en la Figura 4, la IL-12 se empareja con la subunidad p35 mientras que la IL-23 se empareja con la p19. La unión de la subunidad p35 a su receptor IL-12RB2 o de la unión de p19 a su receptor IL-23R resulta en alteraciones estructurales que facilitan la asociación de la subunidad p40 con la cadena IL-12RB1; proceso que lleva a la activación de las janus cinasa 2 y tirosin cinasa 2 (TYK2). La activación del complejo del receptor IL-12 da como resultado la fosforilación y la homodimerización de la señal STAT4, mientras que la señalización del receptor IL-23 da como resultado la formación de homodímeros STAT3 y STAT4; los cuales se translocan al núcleo donde activan distintos programas transcripcionales. (50)

La IL-12 realiza diferentes funciones biológicas, entre estas, la diferenciación de las células T CD4 naïve en células Th1 productoras de IFN- γ , actúa sobre progenitores hematopoyéticos para aumentar proliferación y formación de colonias, promueve las funciones efectoras de las NKT e impulsa el cambio de células B a Th1 asociado a clases de inmunoglobulina. La IL-23 una vez unida con su receptor IL-23R activa STAT3 que estimula la transcripción del receptor del ácido retinoico asociado al receptor huérfano gamma (ROR γ t) que promueve la expresión de la citocina prototípica Th17, la IL-17 e IL-23R; una gran variedad de células de la inmunidad innata responde a IL-23 las cuales incluyen NKT, células linfoides innatas, células T gamma-delta. En la Figura 5, se detallan las vías de acción de la IL-12 e IL-23. (51)

Vía de señalización JAK-STAT

La familia de las JAK está compuesta por cuatro tirosin quinasas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2; se combinan con los STAT para ejercer muchas funciones de citocinas a través de la vía de la JAK/STAT. Una vez que las citocinas se unen al dominio extracelular de su receptor transmembrana, las JAK se unen al dominio intracelular y se activan mediante fosforilación; lo que conduce a reclutamiento, fosforilación y activación de STAT intracitoplasmáticos, esto permite dimerizarse, translocarse al núcleo y luego regular la expresión de varios genes. (52) En la Figura 6, se puede observar la vía de señalización de las JAK/STAT. (53)

La JAK1 está asociada con los receptores de IL-6, IL-10, IFN- γ y la cadena gamma común, una subunidad compartida por los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15. La JAK 2 regula los receptores hematopoyéticos, los receptores de IL-12 e IL-23; la TYK2 se asocia a los receptores de IFN- γ , IL-12 e IL-23 en conjunto con los JAK2. Las vías de las JAK/STAT median la función de múltiples citoquinas involucradas en la EII, algunos polimorfismos de la JAK/STAT se asocian a un aumento de riesgo de desarrollar EII. (43) En un estudio donde se aislaron células mononucleares de 36 muestras colónicas de pacientes con EC, CU y población control; se realizó estimulación con anticuerpos contra CD2 y CD8 y se realizaron inmunofluorescencias para STAT1 y STAT3; los niveles de STAT3 aumentaron

significativamente en pacientes con EII en comparación con controles y los niveles de STAT1 estaban aumentados en EC en comparación con CU y pacientes control. (54)

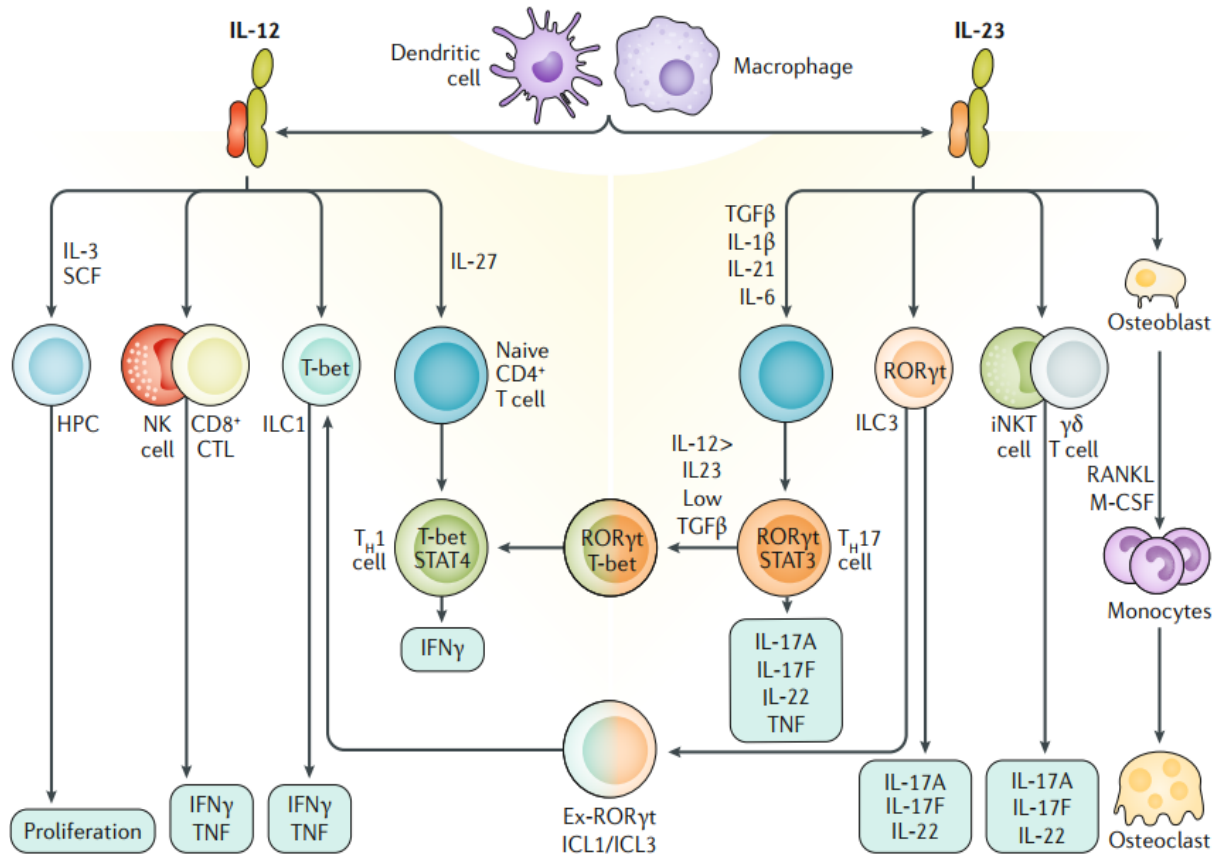


Figura 5 Biología de la IL-12 e IL-23. La IL-23 e IL-12 son producidas por células dendríticas y macrófagos, la IL-12 y la IL-27 diferencia las células T CD4 naïve en Th1 productoras de IFN γ con T-bet y STAT 4. La IL-12 en conjunto con IL-3 y el factor de células madre (SCF) actúan sobre las células progenitoras hematopoyéticas (HPC) y aumentan la proliferación y formación de colonias. La IL-12 activa aún más las NKT, las células T citotóxicas CD8+ (CTL) y las células linfoides innatas del grupo 1 para producir citocinas como IFN γ y TNF. La IL-23 en combinación con citocinas TGF β , IL-1 β , IL-21 e IL-6 diferencia células CD4 naïve hacia respuestas Th17 con ROR γ t y STAT 3 como reguladores transcripcionales. La IL-23 estimula células NKT, células T gamma-delta, células linfoides innatas tipo 3 para producir citocinas como IL-17A e IL-17F e IL-22. Al inducir el activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL) en combinación con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) promueve en los osteoblastos la osteoclastogénesis y resorción ósea. (48)

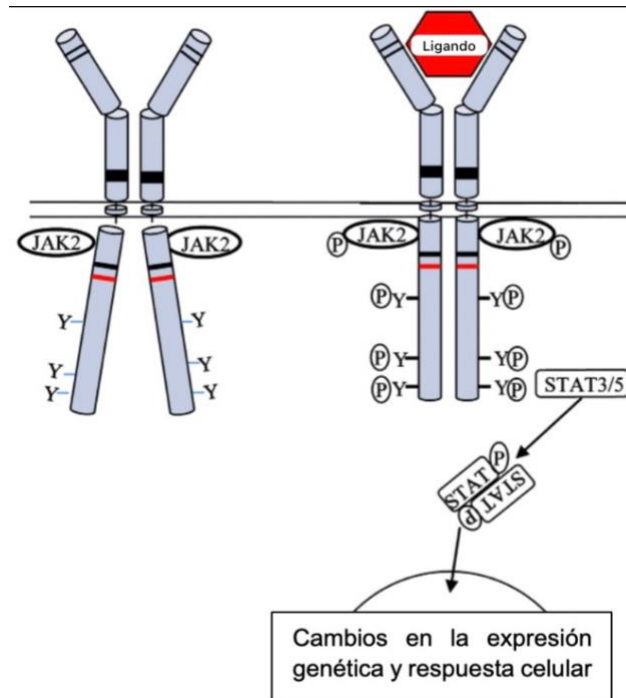


Figura 6 Vías de señalización de JAK-STAT. La unión del ligando induce un cambio conformacional del receptor de la citocina y permite la transfosforilación de las proteínas JAK. Las JAK activadas fosforilan los residuos de tirosina en el dominio citoplásmico del receptor y proporcionan un sitio de acoplamiento para las proteínas STAT; las cuales una vez fosforiladas se disocian del receptor, se dimerizan y se translocan al núcleo donde modulan la expresión génica. (51)

Familia de las Citocinas IL-1

La familia de las citocinas IL-1 comprende IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36, e IL-37; la señalización a través de IL-1, la cual determina la activación de NF-kB, es altamente activa en pacientes con EII. En un estudio de colitis experimental, se demostró que la IL-1 β promovió la respuesta inmune innata, con lo cual aumentó el reclutamiento de granulocitos y la activación de células linfoides innatas. También se evidenció un papel clave de las señales del receptor de IL-1 específico de células T en la acumulación y supervivencia de las células T CD4 en el colon; de igual forma se describió que la IL-1 β promovió respuestas Th17 de las células T CD4⁺ y las células linfoides innatas en el intestino. Además, se identificaron interacciones sinérgicas entre IL-1 β e IL-23 que sostuvieron respuestas inflamatorias adaptativas e innatas; toda esta evidencia sugirió que IL-1 β puede representar un enfoque terapéutico útil en EII.(55)

Clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal

En la actualidad, la clasificación que se sugiere por los organismos internacionales para la EC y CU es la clasificación de Montreal, ver tabla 3 y 4. (56)

Tabla 3. Clasificación de Montreal para colitis ulcerativa (56)

Extensión	E1	Proctitis
	E2	Colitis izquierda (distal al ángulo esplénico)
	E3	Pancolitis (proximal al ángulo esplénico)
Severidad	S0	Remisión clínica
	S1	Leve
	S2	Moderada
	S3	Severa

Tabla 4. Clasificación de Montreal para enfermedad de Crohn (56)

Edad al diagnóstico (años)	A1	<17
	A2	17-40
	A3	> 40
Localización	L1	Íleon
	L2	Colónico
	L3	Ileo-colónico
	L4	Enfermedad alta aislada
Comportamiento	B1	Inflamatorio
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
	P	Compromiso perianal

Capítulo 3 Objetivos del tratamiento en la Enfermedad

Inflamatoria Intestinal

Es de gran importancia el conocimiento de los objetivos terapéuticos relevantes en pacientes con EII para mejorar su manejo. La selección de dianas terapéuticas en la EII (STRIDE) fue iniciado por la Organización Internacional para el Estudio de la EII (IOIBD) en 2013 mediante un proceso de consenso de expertos basado en evidencia. Debido al rápido advenimiento de nuevos tratamientos biológicos y nuevas moléculas, se ha intentado ir más allá de los objetivos previamente establecidos en el STRIDE I publicado en 2015. (5) Actualmente, el consenso vigente es el STRIDE II publicado en 2021. (5)

Enfermedad de Crohn

Curación endoscópica

De acuerdo con la evidencia actual, lograr la curación endoscópica se asocia a mejoría en resultados y disminución de complicaciones a largo plazo. Según un estudio que incluyó 122 pacientes con EC moderada a severa, de los cuales 50 % se sometieron a una estrategia de control estricto y 50 % a manejo convencional; el control estricto incluyó aumento de terapia según nivel de calprotectina fecal y proteína C reactiva (PCR). Con un seguimiento a tres años, se demostró que los pacientes que alcanzaron remisión profunda definida por un Índice Clínico de Actividad de la Enfermedad (CDAI) <150, Índice Endoscópico de Severidad para Enfermedad de Crohn (CDEIS) <4 (sin ulceraciones y no uso de esteroides >8 semanas) disminuyeron significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad a largo plazo. (1)

De acuerdo con el panel de expertos del STRIDE II, se estableció que la curación endoscópica es adecuada para meta a largo plazo, mientras que, a corto plazo, la respuesta endoscópica puede ser suficiente. Las definiciones para estas son: respuesta endoscópica se define descenso >50 % de en la Escala Endoscópica Simple para EC (SES-CD) y remisión endoscópica se define como SES-CD ≤ 2 puntos o CDEIS <3 y ausencia de ulceraciones. (5)

Índices clínicos

En la EC, los síntomas pocas veces correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad. En un estudio que evaluó 57 pacientes con EC por medio de colonoscopia, enterografía por tomografía computarizada y el HBI, se documentó que el HBI, la tomografía y la colonoscopia concordaban en estratificar la actividad la enfermedad únicamente en 18 %, debido a esto, los síntomas por sí solos no se pueden considerar como único objetivo. (57) El cuestionario Resultados Informados por el Paciente (PRO) se ha convertido en el estándar de medición, debido a su gran correlación con el bienestar del paciente. El más utilizado es el PRO2 que es la suma de deposiciones diarias y el dolor abdominal de acuerdo con el CDAI. En la Tabla 5, se detalla el cuestionario PRO2. (58)

Tabla 5. Resultados Informados por el Paciente (PRO) (57)

Variable	Día							Promedio de 7 días	Factor ponderal
	1	2	3	4	5	6	7		
Numero de Heces									X2
Dolor abdominal									X5
0 = ninguno									
1 = leve									
2 – moderado									
3 = severo									
									PRO2 total=

Según el STRIDE II, el alivio de síntomas debe ser una meta a corto plazo, mientras que la remisión clínica debería ser una meta a plazo intermedio; la definición en EC de respuesta clínica es un descenso de al menos un 50 % en el PRO2 y la definición de remisión clínica es cuando hay un PRO2 (≤ 1 dolor abdominal y ≤ 3 en frecuencia

de deposiciones) o un HBI <5. En la tabla 6, se detalla el HBI.(5)

Tabla 6. Índice de Harvey Bradshaw (56)

<u>Estado General</u>	Bien	0 puntos
	Ligeramente por debajo de lo normal	1 punto
	Malo 2 pts	2 puntos
	Muy malo	3 puntos
	Terrible	4 puntos
<u>Dolor Abdominal</u>	Ausente	0 puntos
	Ligero	1 punto
	moderado	2 puntos
	Intenso	3 puntos
<u>Número de heces en 24 horas</u>	Por cada deposición	1 punto
<u>Masa abdominal</u>	Ninguna	0 puntos
	Dudosa	1 puntos
	Definida	2 puntos
	Definida y blanda	3 puntos
<u>Complicaciones</u>	Artralgias	1 punto cada /una
	Uveítis	
	Eritema nodoso	
	Ulceras aftosas	
	Pioderma gangrenoso	
	Fisura Anal	
	Nueva fistula	
	Absceso	

Biomarcadores inflamatorios fecales y séricos

En un metanálisis que examinó estudios de EII que evaluaron actividad endoscópica asociada con calprotectina fecal, incluyendo 298 controles y 2 822 pacientes con EII; la calprotectina fecal demostró una sensibilidad del 85 % y especificidad del 75 %; los niveles de corte que mostraron mayor sensibilidad y especificidad fueron 50 ug/g y 100 µg/g respectivamente; esto demuestra que la calprotectina fecal es un marcador confiable a la hora de evaluar la actividad en la EII. (59)

En un estudio donde se evaluó niveles de calprotectina fecal asociados a la primera reactivación de la enfermedad, se documentó que los pacientes con EC que alcanzaron niveles por debajo de 250 µg/g en menos de 12 semanas de iniciado el tratamiento tienen un curso de la enfermedad más favorable que aquellos que duraron más de 12 semanas en alcanzar niveles <250 µg/g. (60)

La PCR, a diferencia de la calprotectina fecal, se caracteriza por tener alta especificidad y baja sensibilidad en identificar inflamación mucosa; la calprotectina fecal tiene alta sensibilidad y baja especificidad. Los niveles de PCR >5 mg/L y calprotectina fecal >250 µg/g parecen predecir recaída luego de suspender el tratamiento con anti-TNF. (61)

En el STRIDE II, se establecieron como metas a plazo intermedio la normalización de PCR por debajo del límite superior y calprotectina fecal a niveles de 100 – 250 µg/g.(5)

Curación transmural

Se ha documentado en estudios que la curación transmural muchas veces no correlaciona con los hallazgos endoscópicos. (62) El ultrasonido transabdominal se ha vuelto una herramienta importante en el monitoreo de la actividad de la EC. En un estudio, se documentó correlación entre reducción de PCR y disminución en el grosor de la pared intestinal; además, el ultrasonido transabdominal demostró ser un método adecuado para evaluar cambios transmurales tempranos en respuesta a terapia médica. (63)

En un metanálisis que evaluó actividad de EC por medio de diferentes métodos de imágenes, el ultrasonido transabdominal demostró sensibilidad del 85 % (IC 95 %, 79 %-89 %) y especificidad de 91 % (IC 95 %, 87 %-95 %) para detectar actividad de enfermedad. Por medio de tomografía computarizada, se reportaron tasas de sensibilidad y especificidad del 81 % (IC 95 %, 77 %-86 %) y 88 % (IC 95 %, 82-91 %) respectivamente, para detectar actividad en el íleon terminal. Con resonancia magnética, se documentaron tasas de sensibilidad y especificidad para detección de actividad del 80 % (IC 95 %, 77 %-83 %) y 82 % (IC 95 %, 78-85 %) respectivamente.(64)

A pesar de que los estudios de imagen permiten evaluaciones frecuentes y tienen la ventaja de evaluar todo el tracto gastrointestinal, la curación transmural aún no se considera un objetivo terapéutico formal, sino más bien como una evaluación adyuvante que confirma profundidad de remisión.(5)

Histología

En la EC, la remisión histológica sigue sin incluirse como un objetivo terapéutico por los expertos; esto debido a que hay datos insuficientes para justificar un esquema intenso de inmunosupresión para alcanzar este objetivo; además, los tratamientos actuales tienen limitada efectividad en alcanzar este objetivo. (5) En un estudio que evaluó curación histológica a largo plazo en paciente con EC en tratamiento con anti-TNF, únicamente un 13 % de los pacientes tratados con infliximab alcanzó remisión histológica.(65)

Colitis Ulcerativa

Curación Endoscópica

Se han desarrollado varios índices endoscópicos para evaluar actividad de enfermedad. En un estudio que incluyó 42 pacientes con CU, los cuales tuvieron una colonoscopia previa y posterior a tratamiento con tacrolimus, en los cuales se evaluó la mucosa por medio del Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerativa (UCEIS) y MES; en el grupo de respuesta el MES no se reflejó un cambio significativo, mientras que, en el mismo grupo, el UCEIS mejoró de 6.2 +/- 0.9 a 3.4 +/- 2.1. Las discrepancias en estos resultados parece deberse a que las úlceras se hicieron más pequeñas y menos profundas durante las primeras etapas de curación de la mucosa; y el MES parece pasar por alto estos primeros cambios, esto debido a que el MES no distingue las úlceras profundas de las superficiales y el puntaje para ambas es de 3, mientras que el UCEIS indica mejoras cuando las úlceras se reducen.(66) Los estudios más extensamente validados para la CU son el UCEIS y el MES.(67) Según el panel de expertos del STRIDE II, no hay nueva evidencia aún para cambiar los objetivos endoscópicos en estos pacientes y se define curación endoscópica como un MES de 0 puntos o UCEIS \leq 1.(5)

Índices clínicos

A diferencia de la EC en la CU, los síntomas clínicos sí correlacionan bien con el grado endoscópico de inflamación de la mucosa; se ha considerado la ausencia de diarrea y sangre como factores independientes de resultados a largo plazo, supervivencia sin recaída y supervivencia sin colectomía.(68) El PRO2, compuesto por dos síntomas (sangrado rectal y frecuencia de deposiciones) de la escala de Mayo, se ha vuelto el estándar para asesorar síntomas de la CU, pues ha demostrado tener una correlación moderada a alta con curación endoscópica. En un estudio donde se evaluaron 103 pacientes con CU, se demostró que la ausencia de sangrado rectal estaba asociada con enfermedad inactiva endoscópicamente.(69) La respuesta clínica en la CU según el STRIDE II es definida por un descenso de por lo menos el 50 % en el PRO2 (sangrado rectal y frecuencia de deposiciones) y una remisión clínica definida como PRO2 (sangrado rectal=0 y frecuencia de deposiciones=0) o MES <3. (5)

Biomarcadores inflamatorios fecales y séricos

La calprotectina puede diferenciar entre la EII activa e inactiva; ha demostrado tener correlación con la gravedad de los síntomas y puede predecir recaída, especialmente en la CU. Asimismo, se podría utilizar como marcador sustituto de la respuesta endoscópica durante el tratamiento, dado que un valor normal de calprotectina es un marcador fiable de cicatrización. (70) En un estudio que incluyó 522 con CU, se demostró que los niveles de PCR y velocidad de eritrosedimentación se correlacionaron modestamente con los niveles de actividad endoscópica, esto sugiere que probablemente tanto la PCR y la velocidad de eritrosedimentación no son suficientes por sí solas de reflejar la precisión de la gravedad endoscópica.(71) En el STRIDE II, se establecieron como metas a plazo intermedio la normalización de PCR por debajo del límite superior y la calprotectina fecal a niveles de 100 – 250 µg/g. (5)

Histología

En la actualidad, la curación de la mucosa se ha asociado con mejores resultados clínicos en pacientes con CU; los parámetros histológicos podrían mejorar el manejo y los resultados de la enfermedad. Según un estudio que evaluó 82 pacientes con CU durante 12 meses, hubo una mayor tasa de recaída en pacientes que tenían infiltrado de células inflamatorias agudas, presencia de abscesos de las criptas, depleción de mucina y roturas en el epitelio superficial. (72) En un estudio que incluyó 418 pacientes, los análisis univariantes demostraron relaciones significativas entre inflamación histológica y progresión a neoplasia avanzada; a su vez, documentó que la inflamación microscópica es un factor de riesgo independiente para desarrollar neoplasia colorrectal avanzada en pacientes con CU de larga data.(73)

En un estudio que analizó muestras histológicas y endoscópicas de 131 pacientes con CU, se documentó una gran concordancia entre histología y hallazgos endoscópicos en pacientes con enfermedad inactiva o enfermedad activa severa, mientras que entre estos extremos hubo gran diversidad de resultados; la histología demostró detectar una enfermedad más grave de la que se sospecha endoscópicamente; lo que podría ayudar a modificar el seguimiento clínico de los pacientes.(74)

Según la evidencia actual, la curación histológica se asocia a mejores resultados en la CU, lo cual incluye menores tasas de recaídas y menor riesgo de cáncer; esto proporciona evidencia que justifica hacer de este un objetivo de los tratamientos en la CU; sin embargo, es importante establecer por medio de estudios prospectivos cuál es el grado de curación histológica que se requiere para cambiar el curso de la CU. Además, es importante recalcar que este método implica altos costos asociados a procedimientos invasivos y múltiples biopsias.(75) Según el panel de expertos del STRIDE II, por estas razones y por falta de estandarización de métodos de reporte, la curación histológica aún es limitada en utilidad clínica y no se considera un objetivo formal en pacientes con EII.(5)

En la tabla 7, se citan los objetivos terapéuticos actuales en la EII según el STRIDE II; teniendo en cuenta que el tiempo en el que se alcanzan los objetivos va a

depender del tratamiento específico que esté recibiendo el paciente. Asimismo, la respuesta clínica es considerada un objetivo inmediato; la remisión clínica, un objetivo a plazo intermedio, al igual que la normalización de biomarcadores (PCR y calprotectina fecal); y la curación endoscópica, un objetivo a largo plazo.(5)

Tabla 7. Objetivos terapéuticos en Enfermedad Inflamatoria intestinal según STRIDE II (5)

	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa
Biomarcadores Fecales y séricos	PCR por debajo del límite superior y calprotectina fecal a niveles por debajo de 100 – 250 µg/g	
Clínico	<p>Respuesta clínica: descenso de al menos un 50 % en el PRO2</p> <p>Remisión clínica: es cuando hay un PRO2 (≤ 1 dolor abdominal y ≤ 3 en frecuencia de deposiciones) o un HBI <5</p>	<p>Respuesta clínica: descenso de por lo menos el 50 % en el PRO2 (sangrado rectal y frecuencia de deposiciones)</p> <p>Remisión clínica: PRO2 (sangrado rectal=0 y frecuencia de deposiciones=0) o Índice parcial de Mayo <3.</p>
Endoscópico	<p>Respuesta endoscópica descenso $>50\%$ (SES-CD)</p> <p>Remisión endoscópica: se SES-CD ≤ 2 puntos o CDEIS <3 y ausencia de ulceraciones</p>	Remisión endoscópica: MES de 0 puntos o UCEIS ≤ 1
Histológico		Podría usarse como complemento de remisión endoscópica para representar un nivel más profundo de remisión

Tabla 7. Objetivos terapéuticos en Enfermedad Inflamatoria intestinal según STRIDE II (5)

	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerativa
Curación Transmural		Podría usarse como complemento de remisión endoscópica para representar un nivel más profundo de curación

PCR (Proteína C Reactiva), SES-CD (Escala Endoscópica Simple para Enfermedad de Crohn), CDEIS (Índice Endoscópico de Severidad para Enfermedad de Crohn), UCEIS (Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerativa), MES (Índice de Mayo Endoscópico), PRO2(Resultados Informados por el Paciente)

Capítulo 4. Ustekinumab en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Mecanismo de Acción

El UST es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa humanizado que se une a la subunidad p40 compartida de la interleucina IL12 e IL23. La subunidad p40 se compone de 3 dominios: D1, D2 y D3. El epítipo de unión para UST está situado en el dominio D1, el cual está espacialmente distante de la IL12p35 y la IL-23p19.(76) Una vez que el UST se une a este dominio, evita que las IL-12 e IL23 se unan a la cadena del receptor IL-12RB1 de los complejos de receptores de IL12 e IL23 en la superficie de las células T y NK, esto evita la señalización intracelular mediada por JAK2 y TYK2. En la Figura 7, se muestra el mecanismo de acción del UST. (77)

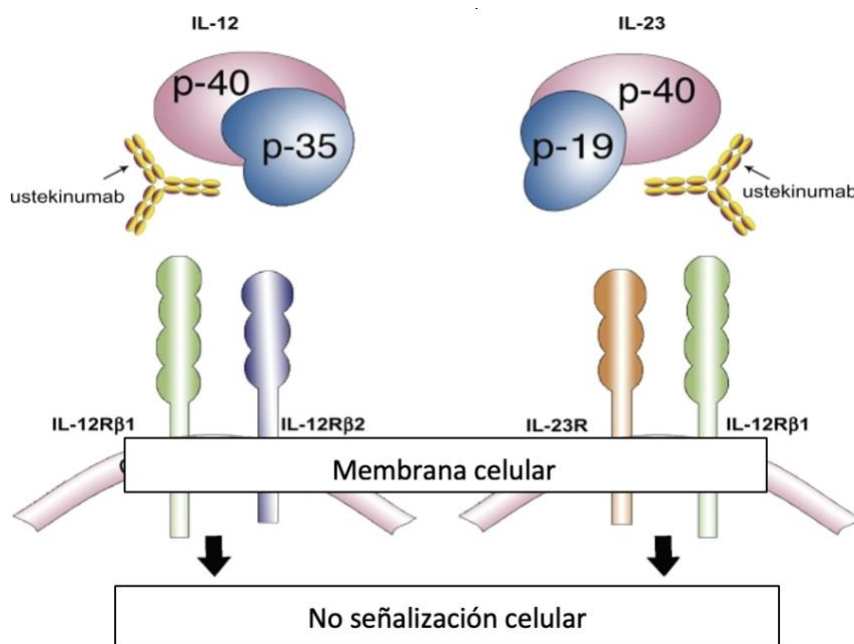


Figura 7. Mecanismo de acción de Ustekinumab (76)

Estudios Preclínicos

En un estudio donde se investigó la respuesta de anti-IL12 en ratones con deficiencia de IL10 y enterocolitis crónica mediada por linfocitos Th1, el anticuerpo monoclonal anti-IL12 evitó por completo el desarrollo de la enfermedad en ratones

jóvenes con deficiencia de IL10; mientras que en ratones adultos el uso de anti-IL12 se asoció a una mejora significativa de la enfermedad establecida acompañada de una reducción en el número de linfocitos T CD4+ colónicos, ganglios linfáticos mesentéricos y de linfocitos T de ganglios linfáticos que producían espontáneamente INF- γ .(78)

Una investigación con modelo murino, en la cual se sometieron ratones a colitis experimental por ácido sulfónico de 2,4,6-trinitrobenceno, la aplicación de este resultó en una colitis transmural crónica con diarrea severa, pérdida de peso y prolapso rectal. Los linfocitos aislados de la lámina propia de ratones afectados por el ácido demostraron un patrón de Th1 de secreción de citocinas con un aumento de 20 a 50 veces los niveles de IL2 e IFN. La administración de anticuerpo monoclonal anti-IL12 en ratones con colitis condujo a una mejora tanto en los aspectos clínicos como histopatológicos de la enfermedad y con frecuencia anuló por completo la colitis establecida. Además, los linfocitos aislados de ratones tratados con anti-IL12 no secretaron IFN- β tras la estimulación in vitro.(79)

En otro estudio de colitis experimental con modelo murino, la colitis se indujo mediante la transferencia de células T patógenas. La línea de células T patógenas contenía más células que producían IL17 que la que producían IFN- γ ; luego de la transferencia de células patógenas, en los receptores, se documentó un predominio de células Th17 en la lámina propia, por su parte, las células Th17 indujeron a marcada inflamación. Se administró el anticuerpo monoclonal contra IL-23p19, lo cual previno y trató la colitis activa con regulación a la baja de una amplia gama de citocinas inflamatorias en el colon. Además, se demostró que el anti- IL-23p19 indujo a apoptosis en células Th17 in vitro e in vivo. (80)

Estudios Fase II

Enfermedad de Crohn

En un estudio doble ciego diseñado para determinación de la eficacia clínica y dosis adecuada de UST, se evaluaron 104 pacientes con EC moderada a severa. Se reportaron tasas de remisión clínica a la semana 4 de 53 % y 30 % para el grupo de UST y placebo ($p=0.2$) respectivamente. A la semana 8 un 49 % y un 40 % de los

grupos que recibieron UST y placebo presentaron respuesta clínica ($p=0.34$). En otro grupo que recibió UST subcutáneo e intravenoso, se reportó respuesta clínica a la semana 8 de 43 % y 54 % respectivamente. En el subgrupo de pacientes previamente tratados con infliximab, las tasas de respuesta clínica a UST fueron mayor que a placebo a la semana 8 ($p<0.5$). Además, no se reportaron efectos adversos serios a la semana 8 en pacientes que recibieron UST comparado con placebo. (81)

El estudio CERTIFI evaluó las tasas de respuesta clínica a UST en pacientes con EC moderada a severa que fueron resistentes a terapia anti-TNF, en fase de inducción los pacientes se utilizaron dosis de 1, 3 o 6 miligramos (mg) por Kilogramo (Kg) de peso corporal o placebo a la semana 0. Los pacientes que respondieron a UST a las 6 semanas se sometieron a una segunda aleatorización para recibir inyecciones subcutáneas o placebo en las semanas 8 y 16. La respuesta clínica a la semana 6 fue de 36% ($p=0.02$), 34% ($p=0.06$) y 39.7%% ($p=0.05$) para los grupos que recibieron dosis de 1, 3 y 6 mg por Kg respectivamente comparado con el grupo de placebo que obtuvo un 23.5%. Los pacientes que no tuvieron respuesta a UST en la fase de inducción no se beneficiaron de UST adicional en la fase de mantenimiento. A la semana 22, en el grupo que recibió terapia de mantenimiento con UST, se reportaron tasas de 41.7 % [$P=0.03$, Intervalo de confianza (IC) 95 % 2.0-27.1] y 69.4 % ($p=0.001$, IC 95% 11.5-42.5) de remisión y respuesta clínica respectivamente; comparado con el grupo que recibió placebo, en el cual hubo tasas de remisión y respuesta clínica de 27.4 % y 42.5 % respectivamente. Mas pacientes tuvieron remisión libre de esteroides en el grupo de UST comparado con placebo a la semana 22, 30.6 % vs. 17.8 % ($p=0.048$). (82)

Estudios Fase III

Enfermedad de Crohn

El proyecto UNITI, un estudio aleatorizado, a doble ciego contra placebo que evaluó el uso de UST en dos poblaciones con EC activa moderada a severa que constaba de dos estudios paralelos de inducción (UNITI 1 y UNITI 2) a dosis de 130 mg o 6mg/kg y un estudio de mantenimiento (IM-UNITI) que utilizo terapia subcutánea de

mantenimiento en respondedores a la inducción. El ensayo UNITI 1 incluyó pacientes que fueron no respondedores primarios o secundarios a anti-TNF o quienes tuvieron efectos adversos, en total 741 pacientes. El ensayo UNITI 2 incluyó pacientes en quienes había fallado la terapia convencional u ocurrieron eventos adversos inaceptables, en total 628 pacientes. Los respondedores en la inducción se aleatorizaron, se incluyeron en el IM-UNITI y recibieron UST 90 mg subcutáneo cada 8 o 12 semanas o placebo. A la semana 6, se evaluó respuesta clínica (descenso en el CDAI basal de ≥ 100 puntos o un CDAI < 150) y a la semana 44, se evaluó remisión clínica (CDAI < 150). Las tasas de respuesta clínica a la semana 6 fueron de 34.3 % ($p=0.002$, IC 95% 5.0-20.7), 33.7% ($p<0.003$, IC 95% 4.5-20.1) y 21.5 %, en los grupos que recibieron UST 130 mg, 6 mg/kg y placebo respectivamente. A la semana 44, las tasas de remisión clínica fueron de 53.1 % ($p=0.005$, IC 95 % 5.3-29.2), 48.8 % ($p<0.004$, IC 95% 1.1-24.9) y 35.9 % en los grupos que recibieron UST cada 8 semanas, cada 12 semanas y placebo respectivamente. (83)

En el estudio SEAVUE, el cual es un ensayo aleatorizado, doble ciego fase IIIb, se comparó la efectividad de UST y adalimumab en una población de pacientes mayores de 18 años con EC activa moderada a grave que nunca habían recibido tratamiento biológico y no respondedores a terapia convencional. El objetivo principal fue determinar remisión clínica definida como CDAI < 150 a la semana 52. (84)

Se incluyeron en total 386 pacientes de los cuales 191 recibieron UST y 195 adalimumab. A la semana 52, se reportaron tasas de remisión clínica de 65 % y 61 % ($p= 0.417$, IC 95 % -5.5 %, 13.5 %) para los grupos de UST y adalimumab respectivamente. Se alcanzó remisión endoscópica en el grupo de UST y adalimumab con enfermedad endoscópica leve en 34 % y 37 % respectivamente. En pacientes con enfermedad endoscópica severa hubo remisión endoscópica en 17 % y 21 % en los respectivos grupos. Como un análisis post hoc se documentaron tasas de respuesta endoscópica en pacientes con enfermedad moderada y severa de 46 % y 37 % en los grupos que recibieron UST y adalimumab respectivamente.

Igualmente, se informaron infecciones graves en el 2 % del grupo de UST y en el 3 % en el grupo de adalimumab. Un paciente que recibió tratamiento con adalimumab tuvo tuberculosis pulmonar activa. No se reportaron muertes hasta la semana 52 del estudio. (84)

El estudio STARDUST evaluó UST en pacientes con EC activa moderada a grave y comparó una estrategia con objetivos terapéuticos (con endoscopia temprana, monitoreo de biomarcadores y síntomas clínicos e intensificación de tratamiento para actividad inflamatoria persistente) versus una estrategia guiada por la clínica del paciente. Se incluyeron 440 pacientes de los cuales 219 recibieron una estrategia con objetivos terapéuticos y 221 recibieron estrategia guiada por la clínica. A la semana 48 se reportaron tasas de respuesta endoscópica de 30 % y 38 % ($p=0.087$), tasas de remisión endoscópica de 11 % y 15 % ($p=0.334$), tasas de cicatrización mucosa 14 % y 17 % ($p=0.449$), tasas de remisión clínica de 62 % y 70 % ($p=0.072$), respectivamente, sin demostrarse diferencias significativas entre ambos grupos. Las tasas de respuesta clínica fueron de 68 % y 78 % ($p=0.020$), para el grupo que recibió una estrategia con objetivos terapéuticos y el grupo que recibió terapia guiada por clínica respectivamente, de modo que fue significativamente menor para el grupo con objetivos terapéuticos. Los resultados endoscópicos, clínicos y de biomarcadores no fueron significativamente diferentes entre los grupos. (85)

Pese a estos resultados, los datos más valiosos del estudio radican en evidenciar una respuesta y remisión clínica alta en ambos grupos, y es aún mayor en pacientes naïve a terapias avanzadas y con fallas previas a un anti-TNF, inclusive desde las 16 semanas. Cabe destacar también que los pacientes incluidos en este estudio tenían un promedio de duración de la enfermedad menor que los incluidos en los estudios. (85)

Colitis Ulcerativa

El estudio UNIFI es una investigación fase III, en la cual se evaluó la efectividad de UST como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con CU. En este se incluyeron 961 pacientes, los cuales se asignaron aleatoriamente a recibir UST a

dosis de 130 mg, 6mg/kg o placebo como terapia de inducción. Los pacientes que a las 8 semanas tuvieron una respuesta a UST como terapia de inducción se asignaron aleatoriamente a recibir UST subcutáneo a dosis de 90 mg cada 8 o cada 12 semanas. La remisión clínica se definió como Mayo ≤ 2 y ninguno de los componentes de esta escala >1 . A la semana 8, se reportaron tasas de remisión clínica en 15.6 %, 15.5 % y 5.3 %, en los grupos que recibieron UST 130 mg, 6 mg/kg y placebo respectivamente ($p < 0.001$). A la semana 44, se reportaron tasas de remisión clínica de 38.8 %, 43.8 % y 24 % en los grupos que recibieron UST cada 12 semanas, cada 8 semanas y placebo respectivamente ($p = 0.002$ y $p = 0.001$, respectivamente comparado contra placebo). (9)

Estudios de Vida Real

Enfermedad de Crohn

En una cohorte multicéntrica retrospectiva de pacientes con EC, se evaluó el efecto terapéutico de UST. Asimismo, se evaluaron respuesta (descenso de HBI ≥ 3) y remisión clínica ($HBI \leq 4$), respuesta objetiva (mejora en hallazgos endoscópicos o radiográficos evaluados por ileocolonoscopia, ultrasonido, imagen por resonancia magnética y/o tomografía computarizada) y remisión objetiva (curación endoscópica de la mucosa o resolución completa de parámetros inflamatorios en la evaluación radiográfica) libre de esteroides, a los 3, 6 y 12 meses. Se evaluaron un total de 167 pacientes de los cuales 95.2 % habían fallado previamente a terapia con anti-TNF. A los 3, 6 y 12 meses se reportó un 38.9 %, 60.3 % y 59.5 % de respuesta clínica respectivamente. (86)

La respuesta clínica a los 3 meses fue de 36.2 % y de 43.5 % en los pacientes que recibieron dosis de UST 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente, no se reportaron diferencias significativas ($p = 0.35$). La respuesta clínica a los 3 meses en pacientes que recibieron inducción subcutánea e intravenosa fue de 36.5 % y 57.9 % respectivamente sin diferencias significativa entre ambas ($p = 0.07$). (86)

A los 3, 6 y 12 meses, se alcanzó un 15 %, 25.2 % y 27.9 % de remisión clínica respectivamente. La respuesta radiológica o endoscópica fue de 54.5 % y 55.8 % a los 6 y 12 meses respectivamente. Al final del seguimiento, un 53.2 % de los

pacientes alcanzaron una respuesta objetiva con UST, sin diferencia significativa en la proporción de respondedores endoscópicos y radiológicos (55.4 % versus 44.6 %, $P=0.46$). Un 71.4 % de los pacientes con respuesta clínica presentaron al final del seguimiento un descenso de PCR con una media de 16.3 mg/L (IC 95 %, -24.7,-7.8) comparado con PCR en la inducción. Los pacientes con HBI >7 al momento de inducción [*odds ratio* (OR): 0.26, IC 95 % 0.11-0.61] y pacientes con enfermedad estenosante (OR: 0.29, IC 95 % 0.12-0.72) alcanzaron respuesta clínica en menor frecuencia. La necesidad de inmunomodulador en la inducción fue un predictor negativo para respuesta objetiva a los seis meses (OR: 0.37, IC 95 % 0.15-0.89).(86)

En un estudio multicéntrico de pacientes con EC que recibieron tratamiento con UST se llevó un registro de los valores basales, a la semana 8 y 14 de PCR, calprotectina fecal y HBI. Se examinaron posibles predictores de remisión clínica. Se incluyeron un total de 305 pacientes, de los cuales 29 % y 65 % estuvieron expuestos a vedolizumab y ≥ 2 terapias anti-TNF, respectivamente. Doscientos diecisiete de los pacientes tuvieron un HBI > 4 puntos en su basal, de estos se reportó una remisión clínica de 47 % y 58 % a la semana 8 y 14 respectivamente. Los valores de calprotectina se normalizaron (<250 ug/g) en 46 % y 54 % de estos pacientes a la semana 8 y 14 respectivamente, expresados como logaritmo de la media los niveles disminuyeron después de tratamiento (-0.057, IC 95% -0.072, -0.04). Los valores de PCR se normalizaron (<3mg/L) en 35 % y 41 % de los pacientes a la semana 8 y 14 respectivamente, expresados como logaritmo de la media los niveles disminuyeron después de tratamiento (-0.027, IC 95% -0.038, -0.017). Los valores de HBI cayeron progresivamente hasta la semana 14 (OR, 0.77, IC 95 % 0.739, 0.799). El uso de mayor número de anti-TNF y la severidad endoscópica se asociaron con la ausencia de remisión a la semana 14 ($p=0.027$ y $p=0.004$). La respuesta al fármaco no fue afectada por la dosis ajustada por peso ($p=0.89$). El haber tenido intolerancia a la terapia anti-TNF más reciente tuvo un mejor resultado que aquellos que experimentaron fallo primario o secundario con su más reciente anti-TNF ($p=0.029$). El comportamiento inflamatorio fue predictor de remisión clínica

($p=0.026$). Los pacientes con enfermedad colónica tuvieron menor eficacia a pesar de que la diferencia no fue significativa ($p=0.097$). (87)

El estudio SUSTAIN es una investigación multicéntrica, retrospectiva realizada en España en pacientes con EC activa que recibieron tratamiento con UST. Se incluyeron en total 463 pacientes, de los cuales un 96.5 % habían recibido terapia biológica previa. A la semana 8 y 16 se reportaron tasas de remisión clínica de 44 % y 56.1 %. Las tasas de respuesta clínica fueron de 57.6 % y 70.2 % a las 8 y 16 semanas respectivamente. A la semana 16, los pacientes que alcanzaron remisión comparado con aquellos que no la alcanzaron eran más jóvenes (edad media de 44.5 +/- 13.9 años versus 47.3 +/- 12.5 años; $p=0.01$), tenían un menor peso basal (67 +/- 14.6 Kg versus 71.4 +/- 15.6 Kg; $p<0.01$), menor HBI al inicio de tratamiento (7.6 +/- 3 versus 9.6 +/- 3.8; $p<0.01$) y una PCR más alta (19.1 +/- 30.6 mg/L versus 17.2 +/- 38.1 mg/L; $p=0.02$). El análisis multivariable demostró que la edad avanzada (OR, 0.6; IC 95% 0.4-0.9), tener cirugía abdominal previa (OR, 0.6; IC 95% 0.4-0.9) y más alto HBI a nivel basal (OR, 0.8; IC 95% 0.8-0.9) se asociaban con una probabilidad más baja de alcanzar remisión a la semana 16. El único factor asociado con baja probabilidad de tener una respuesta a la semana 16 fue tener cirugía previa (OR, 0.7; IC 95 % 0.4-1.0). El número de tratamientos biológicos previos [*Hazard ratio* (HR), 1.2; IC 95 % 1.0-1.5] y un alto HBI basal (HR, 4.0; IC 95% 1.0-17.0] fueron asociados con un mayor riesgo de pérdida de respuesta. (88)

En el consorcio SUCCESS, el cual es un estudio retrospectivo, multicéntrico, multinacional de pacientes con EC tratados UST, se incluyeron un total de 1113 pacientes, esta es la cohorte de vida real más grande de EC tratada con UST a la fecha. A los 12 meses, las tasas acumuladas de remisión clínica, remisión libre de esteroides, remisión endoscópica y radiológica fueron de 40 %, 32 %, 39 % y 30 %, respectivamente. Los pacientes sin exposición previa a tratamiento biológico alcanzaron tasas más altas de remisión clínica y endoscópica en un 63 y 55 % respectivamente. El uso de anti-TNF previo (HR 0.72; IC 95 %, 0.49-0.99) y exposición a vedolizumab (HR 0.65; IC 95 %, 0.48-0.88) fueron independientemente asociados con menor probabilidad de alcanzar remisión endoscópica. (89)

Colitis Ulcerativa

En una investigación de vida real, se evaluó resultados clínicos de manera prospectiva a corto y largo plazo del uso de UST en CU. La remisión clínica se definió como índice de Mayo con subíndice de sangrado rectal igual a 0 y subíndice de frecuencia de deposiciones ≤ 1 , la remisión bioquímica se definió como valores de calprotectina <250 ug/g y se midieron cambios en la calidad de estilo de vida asociada a la salud según la Escala de Salud Corta. Se incluyeron un total de 133 pacientes, de los cuales únicamente tres nunca habían recibido terapia biológica o tofacitinib. Se reportó remisión clínica en 17 % y 32 % de los pacientes a las 16 y 32 semanas respectivamente. Hubo remisión bioquímica en 14 % y 23 % a las 16 y 32 semanas respectivamente. Los pacientes reportaron un descenso del índice de Mayo de 4 a 2 en el último seguimiento respecto a su basal ($p<0.01$). Las concentraciones medias de calprotectina fecal descendieron desde 740 ug/g a 98 ug/g ($p<0.01$). No se observó diferencia significativa en el cambio de valores de PCR a nivel basal (2.8 mg/L) y al último seguimiento (2.8mg/L), ($p=0.54$). Se reportó una mejoría en cada dimensión de la Escala de Salud Corta entre valores basales y en último seguimiento.(90)

En un estudio multicéntrico en cuatro centros de Estocolmo, se evaluó la efectividad de UST, se tomaron en cuenta parámetros como el UCEIS, Índice de Evaluación Global Médico (PGA) y valores de laboratorio. Se incluyeron en total 96 pacientes, de los cuales, 98 % habían recibido previamente anti-TNF. A los 12 meses, únicamente 9 % recibían esteroides orales. Las tasas de remisión a los 3 y 12 meses fueron de 6 % y 78 %, respectivamente. Se retiró el tratamiento en un 38 % de los pacientes, principalmente por persistencia de actividad de la enfermedad (20 %), 8 % se retiraron por efectos adversos, 2 % por necesidad de cirugía intestinal y 2 % perdieron seguimiento. (91)

En un estudio multicéntrico que incluyó 95 pacientes con CU activa, quienes recibieron UST, se recolectaron datos a las 8 semanas y 6 meses. No se encontraron variables a la semana 8 asociadas con respuesta clínica. Los pacientes que respondieron a la semana 8 tuvieron valores medios de albumina más altos que

aquellos que no respondieron (4.4 g/dL contra 4.1 g/dL; $p=0.02$). No hubo diferencias significativas en niveles basales de PCR (1 mg/dL contra 0.6 mg/dL; $p=0.06$). Un 21.2% de los pacientes alcanzaron remisión endoscópica 12% alcanzaron remisión histológica. Ningún paciente tuvo niveles detectables de anticuerpos contra UST. Un 5.3 % de los pacientes recibieron colectomía y 6.6% se presentaron efectos adversos menores que incluyeron brote en piel, dolor de cabeza, artralgias e infección.(92)

En un estudio retrospectivo de un único centro, se evaluó la efectividad de UST en 19 pacientes los cuales todos tenían exposición previa a terapia anti-TNF. A los 12 meses, 38.5 % tuvieron respuesta clínica, 30.8 % alcanzaron remisión clínica, 38.5 % tuvieron respuesta endoscópica y 30.8 % alcanzaron remisión profunda. Se reportaron 2 eventos adversos infecciosos en el seguimiento entre esos enterolitis por *Escherichia coli* y shigellosis.(93)

En un metanálisis de estudios de vida real que evaluaron UST en CU, se evaluaron resultados a las semanas 8,12, 16, a los 6 y 12 meses. Se incluyeron un total de 3786 pacientes. Las tasas de remisión y respuesta clínica fueron de 45.4 % (IC 95 %) y 61.2 % a la semana 8, 43.8 % y 59.4 % a la semana 12 a 16, 44.6 % y 65.2 % al mes 6, 50.6 % y 70.6 % al mes 12, respectivamente. Las tasas de remisión libre de esteroides fueron de 18.7 %, 36.8 %, 34.5 % y 39 % respectivamente. A los 12 meses, un 58.2 % de los pacientes tuvieron mejoría endoscópica.(94)

Estudios de uso de ustekinumab en vida real en Latinoamérica.

En un estudio brasileño que evaluó resultados del uso de UST en paciente con EC, se incluyeron en total 74 pacientes, de los cuales 85 % recibieron previamente tratamiento con Anti TNF. Se reportó remisión clínica en 45.8 % de los pacientes a la semana 8 y 59.4 % a la semana 52. Las tasas de respuesta clínica fueron de 54.2 % y 67.6 % a la semana 8 y 52 respectivamente. Se reportaron tasas de remisión libre de esteroides de 25 % y 32.4 % a la semana 8 y 52 respectivamente. Se reportó una diferencia significativa en la comparación de tasas de remisión clínica entre pacientes que habían sido expuesto previamente a terapia anti TNF y los que no tenían exposición previa ($p<0.05$). Las tasas de remisión endoscópica

fueron de 21.8 %. Un total de 13 (17.6 %) se consideraron no respondedores y 31 (41.9 %) pacientes tuvieron pérdida de respuesta secundaria. El tiempo medio para pérdida de respuesta fue de 32 meses (IC 95 % 26.91-37.701) de tratamiento. Un 22.9 % de los pacientes recibió cirugía abdominal y 17 pacientes (23 %) tuvieron efectos adversos, de los cuales la gran mayoría fueron infecciones leves.(95)

En un estudio realizado en Brasil, en el cual se investigó la seguridad y efectividad de UST en pacientes con EC, se incluyeron 44 pacientes. A la semana 16, un 76.3 % (IC 95 % 59.8-88.6 %), 38.1 % (IC 95 % 23.6-54.4 %) y 24.2 % (IC 95 % 11.1 %-42.3 %) de los pacientes alcanzó remisión clínica, normalización de PCR y normalización de calprotectina fecal, respectivamente. A la semana 80, un 87.9 % (IC 95 % 71.8-96.6 %), 50 % (IC 95 % 31.9-68.1 %) y 41.4 % (IC 95 % 23.5-61.1 %) de los pacientes tenían remisión clínica, normalización de PCR y normalización de calprotectina fecal, respectivamente. El índice de CDAI disminuyó sustancialmente desde el basal (287 puntos) hasta la semana 80 (75 puntos). Los niveles de PCR disminuyeron en un 46.4 % desde su basal (17.6 +/- 20.7 mg/L) a la semana 80 (9.47 +/- 12.5 mg/L). La media de los niveles de calprotectina disminuyó en un 23.7 % desde su basal (1055 +/- 1141 ug/g) a la semana 80 (805 +/- 1195 ug/g). Un 93 % (IC 95 %, 85.7-100 %) de los pacientes presentó algún efecto adverso, en total se reportaron 249 efectos adversos. La gran mayoría de los efectos adversos no estuvieron asociados al tratamiento, 30 estuvieron posiblemente asociados a UST, 7 estuvieron probablemente asociados a UST, 6 estuvieron muy probablemente asociados. Un total de 9 pacientes (20.5 %; IC 95 % 8.5-32.4 %) reportaron eventos adversos serios, los más frecuentes fueron infecciones. Entre estas, se reportaron dos casos de abscesos hepáticos, una neumonía, una infección viral sistémica y una infección del tracto urinario. Diecinueve pacientes (44.2 %, IC 95 % 29.3-59 %) reportaron al menos una reacción adversa al fármaco y en total se reportaron 43 reacciones adversas durante el estudio. Seis reacciones adversas serias se reportaron en cuatro pacientes (9.3 %, IC 95 % 0.6-18 %). (96)

En una cohorte de pacientes con EC de Brasil, se investigó la efectividad de UST y se evaluaron posibles predictores de remisión clínica, respuesta clínica y biológica. Asimismo, se incluyeron en total 245 pacientes, de los cuales un 86.5 % había

recibido previamente tratamiento con biológicos. También se presentó remisión clínica a la semana 8, 24 y 56 en un 41 %, 64 % y 39 % de los pacientes, respectivamente. En términos de remisión clínica, no hubo diferencia entre los pacientes que tenían exposición previa a biológicos comparado con los que no la tuvieron a la semana 8 (39.3 contra 36.4, respectivamente, $p=0.76$) y 56 (39.8 contra 39.4, respectivamente, $p=0.96$). Se alcanzó una remisión libre de esteroides en 59.3 % a la semana 56. Igualmente, se determinó que los factores como: enfermedad perianal (OR: 0.437, IC 95 % [0.241-0.792]; $p=0.06$), fumado (OR: 0.110, IC 95 % [0.028-0.434]; $P=0.002$), enfermedad proximal (OR: 1.997, IC 95 % [1.095-3.644]; $p=0.024$) y ser joven (OR: 5.667, IC 95 % [1.395-23.017]; $p=0.015$), se asociaron a tasas más bajas de remisión clínica.(97)

Capítulo 5 Seguridad de Ustekinumab

Seguridad de Ustekinumab en Enfermedad Inflamatoria intestinal

En el estudio CERTIFI, se reportaron 5 infecciones graves en pacientes que recibieron UST a dosis de 6 mg por Kg, entre estas: infección por *Clostridium difficile*, gastroenteritis viral, infección del tracto urinario, absceso anal y absceso vaginal. En un paciente que recibió UST a dosis de 1 miligramo por kilogramo se reportó infección estafilocócica en un catéter central. En un paciente que recibió placebo se reportó un absceso anal. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes hasta la semana 8, las reacciones a infusión no fueron graves y ocurrieron a tasas similares en el grupo combinado de UST y placebo, las cuales fueron 4.3 % y 4.5 % respectivamente. No se reportaron muertes, eventos adversos mayores cardiovasculares, tuberculosis u otras infecciones oportunistas. En un paciente que recibió UST a 1 mg/kg seguido de esquema de mantenimiento, se reportó un carcinoma de células basales.(82)

En un estudio multicéntrico, retrospectivo que evaluó UST en pacientes adultos mayores con EC, el objetivo principal fue registrar infecciones severas, definidas como aquellas que requirieron hospitalización. La tasa de infección fue de 0.42 por paciente año. La incidencia de infecciones serias fue de 0.107 por paciente año. Se incluyeron un total de 70 pacientes, de los cuales un total de 10 % tuvo infecciones graves y solamente una requirió soporte orgánico. En total, tres pacientes desarrollaron una neoplasia maligna entre estas; linfoma no Hodgkin, melanoma y cáncer de páncreas. (98)

En el programa UNIFI, ocurrieron tres muertes en el grupo de UST, dos muertes antes de la semana 44 (un caso de sangrado de varices esofágicas y un caso con síndrome de distrés respiratorio agudo) y una muerte después de la semana 44 (en un paciente con retraso del crecimiento que tuvo un paro cardiaco). Ocurrió cáncer en 7 de 825 pacientes que recibieron UST (un caso de cáncer de próstata, uno de cáncer colon, uno de cáncer renal papilar, uno de cáncer rectal y tres de cáncer de piel no melanoma) y en 1 de 319 pacientes que recibieron placebo (cáncer testicular). Cuatro pacientes que recibieron UST presentaron infecciones potencialmente oportunistas, entre estas: dos colitis por citomegalovirus, una

neumonía por *Legionella* y un paciente con herpes simplex oftálmico y oral. Se describieron tres eventos cardiovasculares, dos en pacientes que recibieron UST (un paro cardíaco y un infarto agudo de miocardio) y uno en un paciente que recibió placebo (un accidente cerebrovascular no fatal).(9)

En el estudio UNITI, se reportaron dos casos de carcinoma de células basales, uno en un paciente que recibió placebo y otro en un paciente que recibió UST. En los pacientes que no estaban en la población principal, se reportaron seis con cáncer de piel no melanoma. De los cinco pacientes con cáncer de piel no melanoma, tres estaban usando o tenían antecedente de uso de inmunosupresores. En un paciente que recibió UST, se detectó un adenocarcinoma metastásico de intestino delgado y se detectó un tumor carcinoide incidentalmente en el intestino resecado. (83)

Durante un año de terapia, no hubo muertes ni casos de leucoencefalopatía posterior reversible. Ocurrieron tres casos de infecciones oportunistas, entre estas un caso de meningitis por *Listeria* en un paciente que recibió UST a dosis de 6mg/kg y concomitantemente prednisona a 30 mg por día; además, se reportaron dos casos de candidiasis esofágica en un paciente que recibió placebo y concomitantemente prednisona 40 mg cada día y un paciente que recibía UST a 90 mg cada 8 semanas. Se reportó un caso de tuberculosis pulmonar a los 10 meses de una dosis de inducción intravenosa de 130 mg. Hubo un caso de accidente cerebrovascular no fatal que resultó de la ruptura de un aneurisma cerebral en un paciente que recibió una única dosis de UST subcutánea de 90 mg a la semana. (83)

En el estudio SUSTAIN que evaluó seguridad de UST en pacientes con EC, se incluyeron en total 463 pacientes y se reportó un total de 50 efectos adversos en 39 (8.4 %) pacientes, de los cuales, cuatro fueron severos (dos infecciones, una malignidad y un caso de fiebre). La asociación de UST con los efectos adversos reportados fue considerada posible en 72 % de los pacientes, probable 26 % y muy probable en un 2 %. Dichos eventos adversos llevaron a la interrupción de tratamiento en 19.6 % de los pacientes y a suspensión de tratamiento en 17.9 %. El evento adverso reportado más frecuente fue la reacción de infusión en 6.3 % de los pacientes. (88)

En un estudio retrospectivo, en el cual se evaluaron pacientes con EC que recibieron UST, las infecciones graves y los eventos adversos se definieron como aquellos que requirieron hospitalización o suspensión del tratamiento. Se incluyeron en total 1113 pacientes, de los cuales un 3.4 % presentó infecciones graves, mientras que se reportaron otros efectos adversos, entre estos un caso de linfoma, seis pacientes con erupción cutánea, tres pacientes con dolor de cabeza, tres pacientes con hepatitis, un caso de neuropatía y un paciente con vasculitis.(89)

Seguridad en otras indicaciones diferentes a Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Un estudio de vigilancia de seguridad de terapia biológica en psoriasis, el cual utilizó la base de datos *Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry* (PSOLAR) para evaluar efectos adversos de interés especial (EAIE), los cuales incluían malignidad, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones importantes y cualquier causa de mortalidad, reportó las tasas de EAIE/100 pacientes año para UST, infliximab y otras terapias biológicas (mayormente adalimumab y etanercept). Se incluyeron un total de 12093 pacientes. En general, la tasa de incidencia de malignidad fue de 0.68/100 pacientes año, la tasa de eventos cardiovasculares mayores fue de 0.33/100 pacientes año, la tasa de mortalidad fue de 0.46/100 pacientes año y de infecciones serias fue de 1.6/100 pacientes año. Las tasas ajustadas de infección grave para infliximab (2.91/100 paciente año) y otros productos biológicos (1.91/100 pacientes año) fueron numéricamente más altas en comparación con UST (0.93/100 pacientes año). La exposición al grupo combinado de productos biológicos distintos de UST se asoció significativamente con una infección grave (HR=1.96, P<0.001). Ninguno de los tratamientos biológicos se asoció con un mayor riesgo de malignidad, eventos adversos cardiovasculares mayores, o mortalidad.(99)

En un estudio fase II con pacientes con lupus eritematoso sistemático seropositivos, se aleatorizaron a recibir UST o placebo. Un total de 93 pacientes recibieron ≥ 1 dosis de UST, a la semana 120, un 86 % de los pacientes tratados con UST reportó ≥ 1 efecto adverso, las infecciones fueron el efecto adverso más frecuente.

Los eventos adversos más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis en un 22.5 %, 20.6 % y 13.7 %, respectivamente. Nueve pacientes experimentaron once infecciones serias, de las cuales nueve ocurrieron antes de la semana 56. Se reportaron dos eventos cardiovasculares mayores, un evento cerebrovascular isquémico en un paciente de 56 años tabaquista e hipertenso y un síndrome coronario agudo en un paciente de 66 años portador de cardiopatía isquémica y angioplastia previa. No se reportaron muertes, malignidad o infecciones oportunistas.(100)

En un estudio que evaluó UST en pacientes con hidradenitis supurativa, en el cual se incluyeron en total 10 pacientes, los efectos adversos frecuentes más reportados fueron dolor de cabeza, fatiga, infección del tracto respiratorio superior, ninguno de los cuales fue severo, todos resolvieron espontáneamente.(101)

El estudio CADMUS Jr., el cual es un estudio fase III, multicéntrico, que evaluó UST en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a severa en el que se incluyeron 44 paciente, se evaluó seguridad a la semana 56. Un 77 % (34 de 44 pacientes) notificó al menos un efecto adverso, los más comunes fueron la nasofaringitis, la faringitis y la infección del tracto respiratorio superior. Ocurrieron infecciones en un 66 % de los pacientes, de los cuales, un 27 % recibió tratamiento antimicrobiano. Un 7 % de las inyecciones se asociaron a reacción adversa, todas fueron leves en intensidad y resueltas durante 1 día. No se reportaron muertes, malignidades o eventos cardiovasculares adversos hasta la semana 56.(102)

El estudio PSUMMIT 1, el cual es una investigación fase III, multicéntrica, doble ciego, controlada con placebo, en la cual se evaluó seguridad y efectividad de UST en pacientes con artritis psoriática. A la semana 16, la proporción de pacientes con efectos adversos fue igual en los grupos de placebo y UST. Los efectos adversos más comunes en el grupo de UST fueron nasofaringitis (4.6 %), infección del tracto respiratorio superior (3.4 %) y dolor de cabeza (3.4 %). No se reportaron infecciones oportunistas, muerte o malignidad. Antes de la semana 24 de tratamiento, no se reportaron infecciones severas; luego de la semana 24, se documentaron dos casos de colecistitis, un caso de salpingitis, un caso de erisipela y un absceso nasofaríngeo. No se reportaron eventos adversos cardiovasculares. (103)

Resultados

Características basales

Se incluyeron un total de 41 paciente con EII. Todos los pacientes recibieron una dosis de UST basada en peso, para inducción, las dosis utilizadas fueron de 260 mg (peso ≤ 55 kg), 390 mg (peso, >55 and ≤ 85 kg) y 520 mg (peso, >85 kg). En el esquema de mantenimiento, se utilizaron dosis de 90 mg de UST cada 8 semanas, únicamente un paciente recibió 90 mg de UST cada 12 semanas. Las características clínicas y demográficas se pueden observar en la Tabla 8. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que recibieron terapia con UST y al menos seguimiento por 3 meses después de iniciada la terapia.

Tabla 8. Características basales de la población en estudio. Los datos se expresan como mediana o n (%).

Característica	N= 41
Sexo: Masculino / Femenino	23 (56 %) /18 (43.9 %)
EII Colitis Ulcerativa /Enfermedad de Crohn	19 / 22
Edad al Diagnóstico	35
Localización de la enfermedad en EC	
Íleon terminal	3 (7.3 %)
Colon	8 (19.5 %)
Ileo-colon	11 (26.8 %)
Fenotipo EC	
No estenosante/No penetrante	
Estenosante	2 (4.9 %)
Penetrante	6 (14.6 %)
No estenosante/No penetrante + enfermedad perianal	6 (14.6 %)
Estenosante + enfermedad perianal	2 (4.9 %)
Penetrante + enfermedad perianal	0

Tabla 8. Características basales de la población en estudio. Los datos se expresan como mediana o n (%).

Característica	N= 41
	6 (14.6 %)
Extensión de la enfermedad en CU	
Proctitis Ulcerativa	4 (9.8 %)
Colon izquierdo	3 (7.3 %)
Pancolitis	12 (29.3 %)
Terapia anti-TNF previo	39 (95.2 %)
Adalimumab	14 (34.1 %)
Infliximab	21 (51.2 %)
Infliximab + Adalimumab	4 (9.8 %)
PCR (mg/dL)	2
Calprotectina fecal (ug/g)	435
Vitamina D (ng/ml)	32
Albumina (g/dL)	4
Hemoglobina (g/dL)	13
Manifestaciones extraintestinales	(29.2 %)
Arteritis de Takayasu	1 (2.4 %)
Artropatía	3 (7.3 %)
Espondiloartropatia	2 (4.8 %)
Fibromialgia	1 (2.4 %)
Pioderma Gangrenoso	3 (7.3 %)
Trombosis de Senos Venosos	1 (2.4 %)
Uveitis	1 (2.4 %)
Provincia	
San José	15 (37 %)
Alajuela	8 (20 %)
Guanacaste	6 (15 %)
Heredia	4 (10 %)
Cartago	4 (10 %)

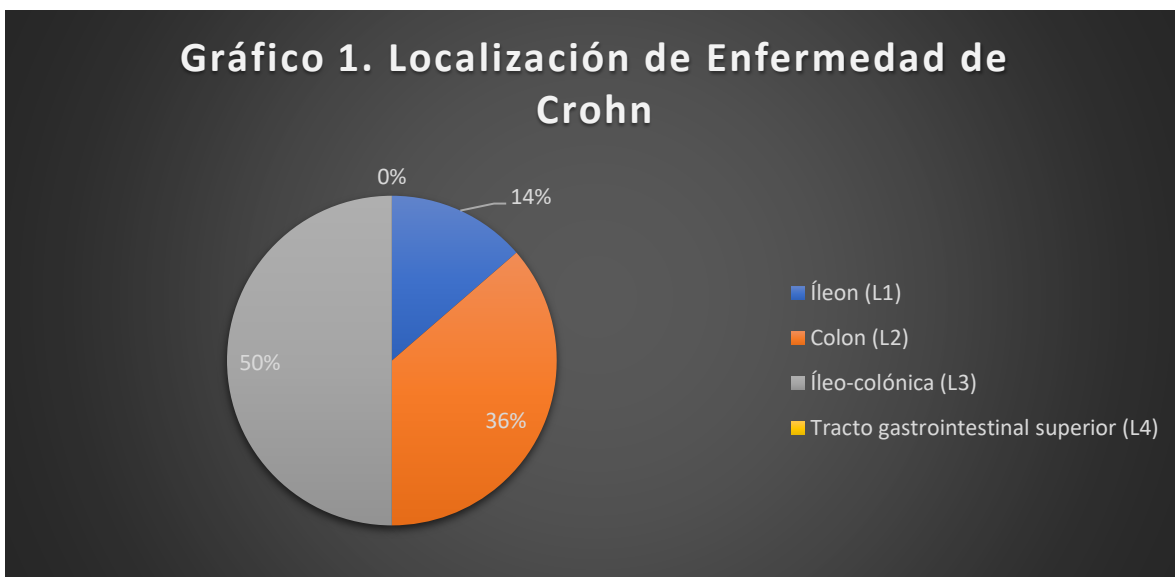
Tabla 8. Características basales de la población en estudio. Los datos se expresan como mediana o n (%).

Característica	N= 41
Puntarenas	2 (5 %)
Limón	2 (5 %)
Dependencia a esteroides	32 (80 %)

Enfermedad Crohn (EC), Colitis Ulcerativa (CU), Proteína C Reactiva (PCR), Microgramos/gramo (ug/g), Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

Edad

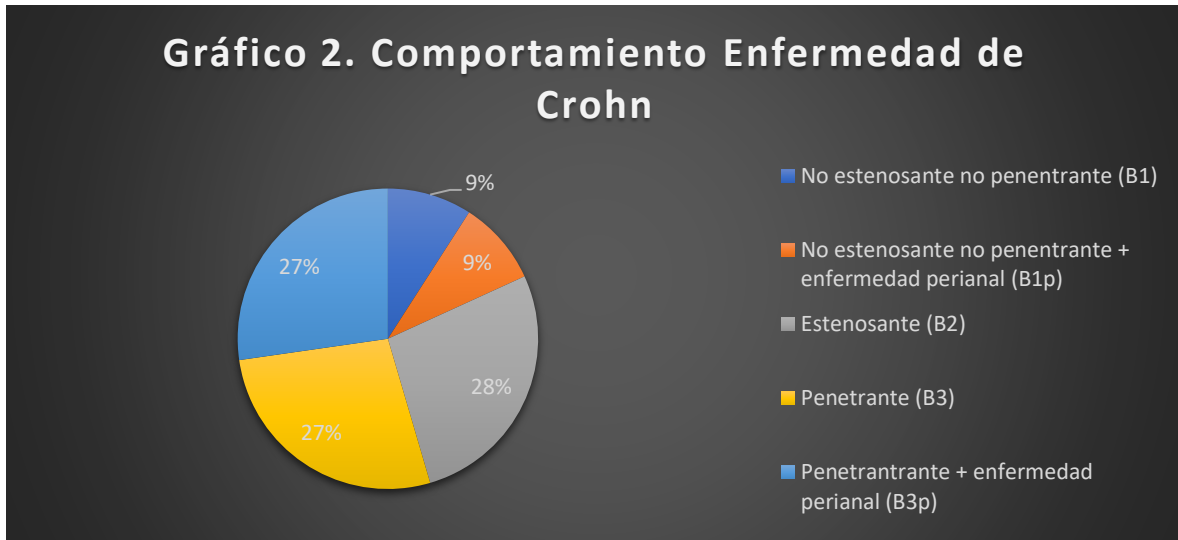
De los 41 pacientes, se incluyeron 23 hombres y 18 mujeres. Diecinueve pacientes con CU y veintidós pacientes con EC, para el total de pacientes con EII la mediana de edad al diagnóstico fue de 35 años y una media de 34 años. La mediana de edad al diagnóstico en EC y CU fue de 36 y 35 años, respectivamente.



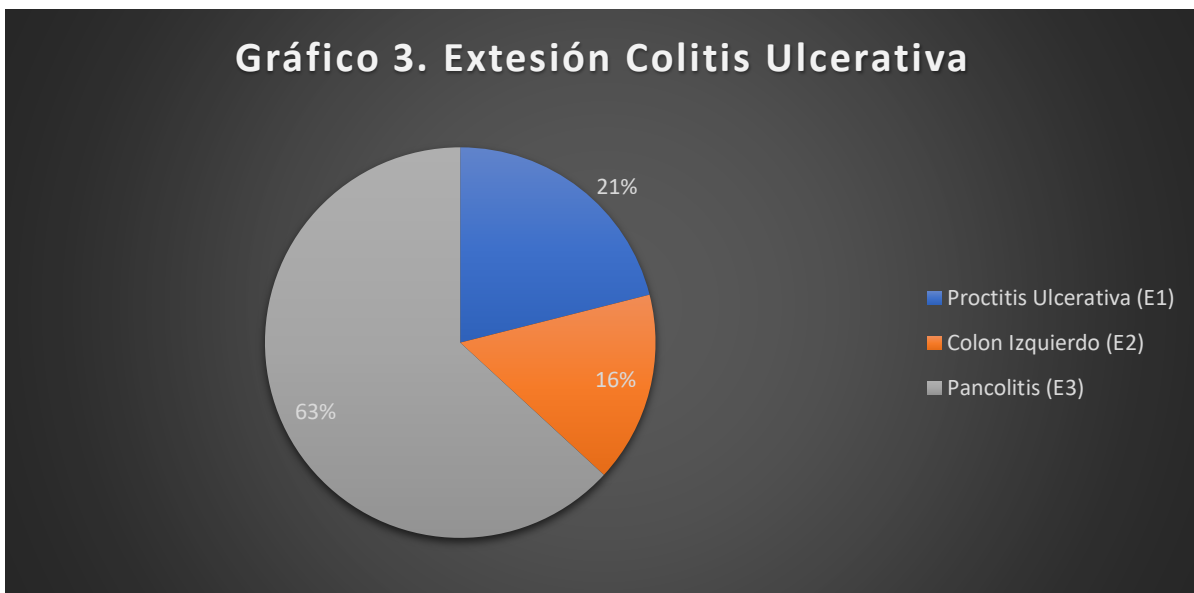
Localización, fenotipo de EC y extensión de CU

En el grupo con EC, la distribución de localización de la enfermedad fue de 3 (14 %) pacientes con enfermedad en íleon terminal (L1), 8 (36 %) en colon (L2) y 11 (50 %) íleo-colónica (L3). La distribución del fenotipo de la enfermedad según la clasificación de Montreal fue de 4 pacientes con enfermedad no estenosante/no penetrante (B1), 6 pacientes con enfermedad estenosante (B2), 12 pacientes con enfermedad penetrante (B3), 8 pacientes con enfermedad perianal (p), de estos 8

pacientes con enfermedad perianal, 2 pacientes tenían comportamiento B1 + p y 6 (27 %) pacientes con B3 + p. En los gráficos 1 y 2, se detallan la localización y comportamiento de la EC, respectivamente.

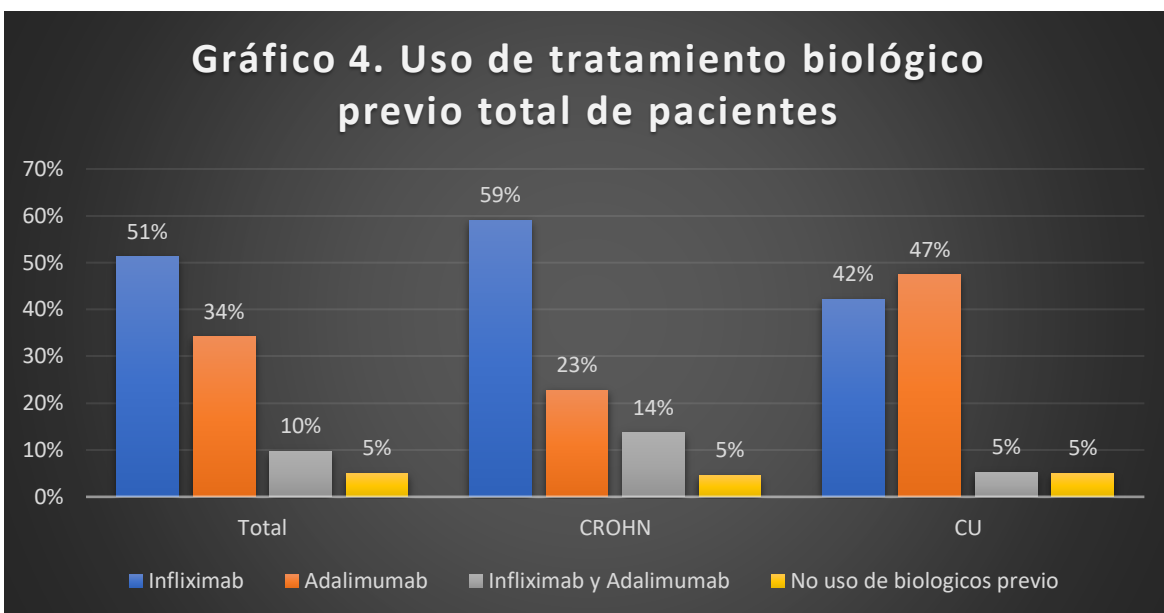


En el grupo con CU, la extensión de la enfermedad fue de 4 (21 %) pacientes con proctitis ulcerativa (E1), 3 (16 %) pacientes con afección de colon izquierdo (E2) y 12 (63 %) pacientes con pancolitis (E3). En el gráfico 3, se muestra la distribución de extensión de la CU.



Exposición previa a biológico

De los 41 pacientes totales, únicamente 2 (4.8 %) no habían recibido terapia biológica previa, 39 (95.2 %) pacientes habían recibido terapia anti-TNF previa, 35 (85.3 %) pacientes recibieron 1 solo anti-TNF (14 adalimumab y 21 infliximab) y 4 (9.8 %) pacientes recibieron previamente estos 2 anti-TNF. Ver gráfico 4.



Laboratorios basales

Los valores basales de PCR en la totalidad de pacientes tuvieron una mediana 2 mg/dL y una media en 15 mg/dL. Los valores de calprotectina fecal basal tuvieron una mediana de 435 ug/g y una media de 1165 ug/g. Los valores de hemoglobina basal tuvieron una mediana de 13 g/dL y una media de 12.6 g/dL. Los valores de albumina basal tuvieron una mediana de 4 g/dL y una media de 3.8 g/dL. Los niveles de vitamina D basal tuvieron una mediana de 32 g/dL y una media de 27 g/dL.

Manifestaciones Extraintestinales

Un 29 % (12 pacientes) del total de pacientes tuvo manifestaciones extraintestinales, por subgrupos un 27 % y 32 % de los grupos de EC y CU presento manifestaciones extraintestinales respectivamente. Las cuales se distribuyeron en

1 (2.4 %) paciente con arteritis de Takayasu, 3 (7.3 %) pacientes con artropatía, 1 (2.4 %) paciente con fibromialgia, 3 (7.3 %) pacientes con pioderma gangrenoso, 2 (4.8 %) pacientes con espondiloartropatía, 1 (2.4 %) paciente con trombosis de Senos Venosos, 1 (2.4 %) paciente con uveítis.

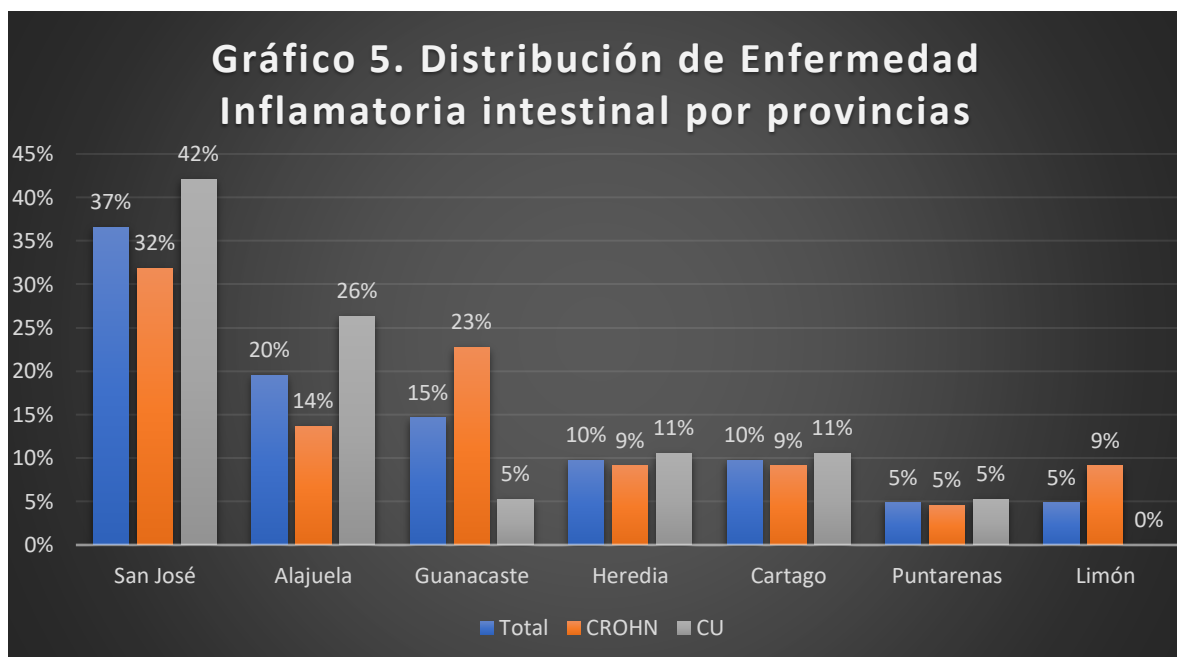
Dependencia a esteroides y refractariedad a esteroides

Un 80 % de la totalidad de los pacientes del estudio presentó dependencia a esteroides previo al inicio de UST, un 89 % y un 73 % de los pacientes presentó dependencia a esteroides en subgrupos de CU y EC respectivamente.

Solo en un paciente del total, se describió refractariedad a esteroides, este fue un paciente con CU. No se cuantificaron las dosis utilizadas de esteroides.

Provincia

Se recolectaron datos de pacientes de las siete provincias de Costa Rica, el primer paciente que recibió UST en Costa Rica fue en la provincia de Limón. De acuerdo con su área geográfica de referencia, según cantidad de casos de mayor a menor cantidad por provincia, se recolectaron en San José 15 (37 %) pacientes, en Alajuela 8 (20 %), en Guanacaste 6 (15 %), en Heredia 4 (10 %), en Cartago 4 (10 %), en Puntarenas 2 (5 %), y en Limón 2 (5 %). Ver gráfico 5.

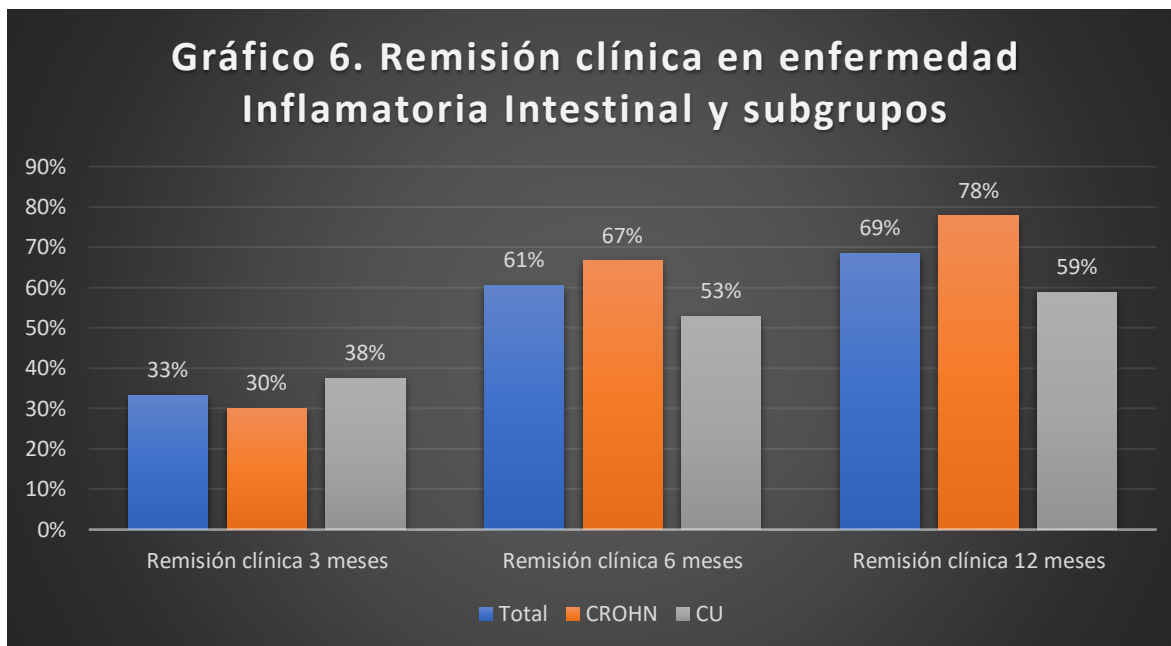


Remisión y respuesta clínica

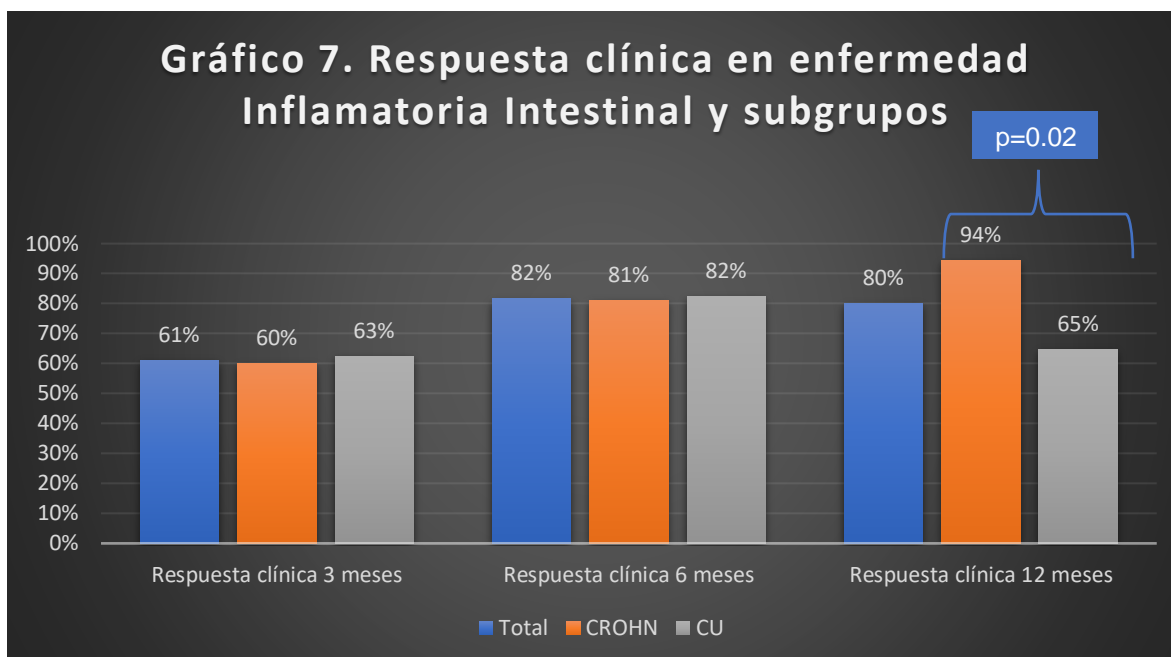
Las tasas de remisión clínica de la totalidad de pacientes fueron de 33 %, 67 % y 69 % a los 3, 6 y 12 meses. Por subgrupos, las tasas de remisión clínica a los 3, 6 y 12 meses para EC fueron de 30 %, 67 % y 78 %; para CU de 38 %, 53 % y 59 %, respectivamente. En el gráfico 6, se muestra la remisión clínica del total de pacientes y en subgrupos en el periodo de 12 meses. No se reportaron diferencias significativas de remisión entre los subgrupos a los 3, 6 y 12 meses.

Las tasas de respuesta clínica de la totalidad de pacientes fueron de 61 %, 82 % y 80 % a los 3, 6 y 12 meses. Por subgrupos, las tasas de respuesta clínica a los 3, 6 y 12 meses para EC fueron de 60 %, 81 % y 94 %; para CU de 63 %, 82 % y 65 %, respectivamente. En el gráfico 7, se muestra la respuesta clínica del total de pacientes y en subgrupos en el periodo de 12 meses. Las tasas de respuesta clínica a los 12 meses en los subgrupos de EC y CU tuvieron una diferencia significativa ($p=0.02$).

No se recolectaron los valores de HBI y MES basales, por lo tanto, no se pudo valorar el descenso de dichos valores con el tiempo.



Remisión clínica definida en enfermedad de Crohn como Índice Harvey Bradshaw (HBI) <5 y score parcial de Mayo <3 en colitis ulcerativa.

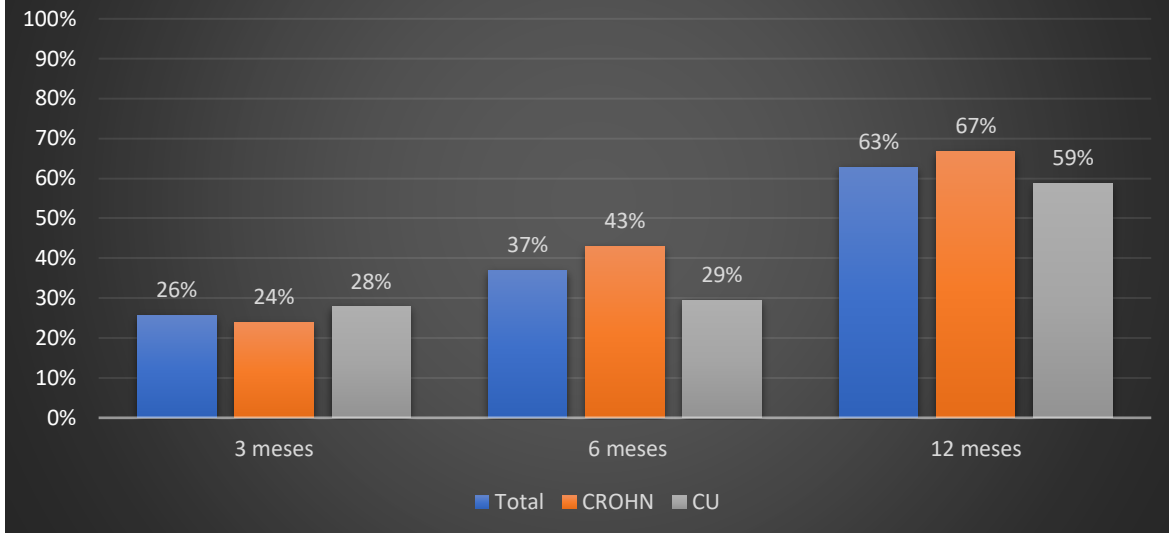


Respuesta clínica definida como disminución de al menos 50 % en el cuestionario de resultados informado por el paciente para EC y CU.

Remisión clínica libre de esteroides y uso de esteroides

Las tasas de remisión clínica libre de esteroides a los 3, 6 y 12 meses fueron de 26 %, 37 % y 63 % para la totalidad de pacientes. Por subgrupos las tasas de remisión clínica libre de esteroides a los 3, 6 y 12 meses fueron de 24 %, 43 % y 67 % para EC; y de 28 %, 29 % y 59 % para CU, respectivamente. En el gráfico 8, se muestra las tasas de remisión clínica libre de esteroides para EII y subgrupos. No se reportaron diferencias significativas de remisión clínica libre de esteroides entre los subgrupos a los 3, 6 y 12 meses. Se reportó el uso de esteroides a los 3, 6 y 12 meses, en el total pacientes, en un 48 %, 31 % y 22 %. En los subgrupos, se reportó uso de esteroides de 57 %, 38 % y 21 % para EC y de 37 %, 22 % y 24 % para CU a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Ver en el gráfico 9 las tasas de uso de esteroides a los 3, 6 y 12 meses en el total de pacientes y subgrupos. Asimismo, no se reportaron diferencias significativas en uso de esteroides entre los subgrupos a los 3, 6 y 12 meses.

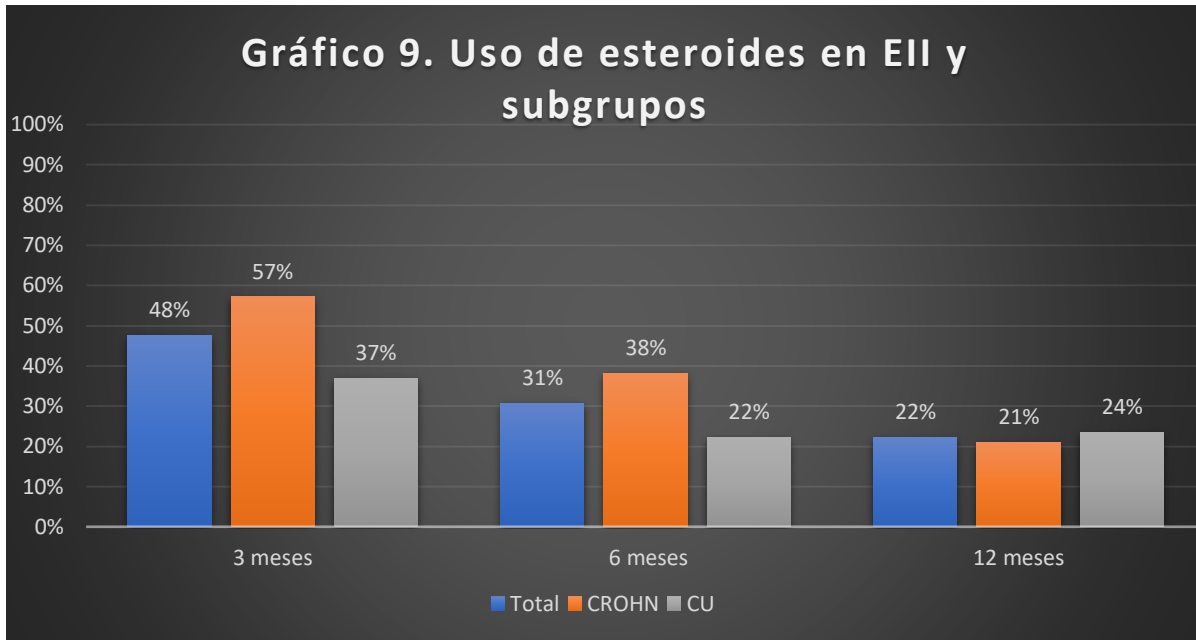
Gráfico 8. Remisión clínica libre de esteroides en EII y subgrupos



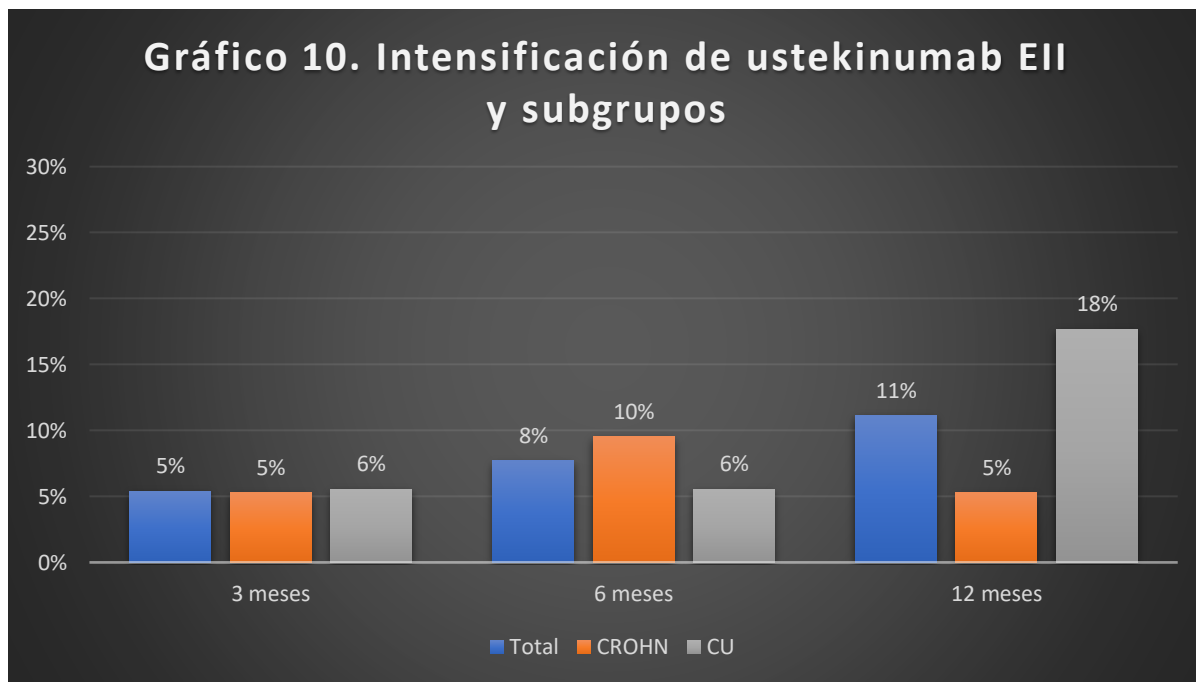
Remisión libre de esteroides: alcanzar remisión clínica (Índice Harvey Bradshaw <5 en enfermedad de Crohn y score parcial de Mayo <3 en colitis ulcerativa) sin uso de esteroides en los 60 días previos. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Intensificación

Se reportaron tasas de intensificación de UST de 5 %, 8 % y 11 % a los 3, 6 y 12 meses en el total de pacientes. En los subgrupos, las tasas de intensificación fueron de 5 %, 10 % y 10 % en EC, y de 6 %, 6 % y 18 % en CU a los 3, 6 y 18 meses. Únicamente un paciente recibió UST 90 mg cada 12 semanas, el cual se optimizó a cada 8 semanas; los demás pacientes recibieron UST 90 mg cada 8 semanas y se intensificaron a cada 4 o 6 semanas. En el gráfico 10, se muestran las tasas de intensificación en el total de pacientes y subgrupos de EII. No se reportaron diferencias significativas de intensificación entre los subgrupos a los 3, 6 y 12 meses.



Uso de esteroides definido como el uso de esteroides en los 60 días previos. EII: enfermedad inflamatoria intestinal

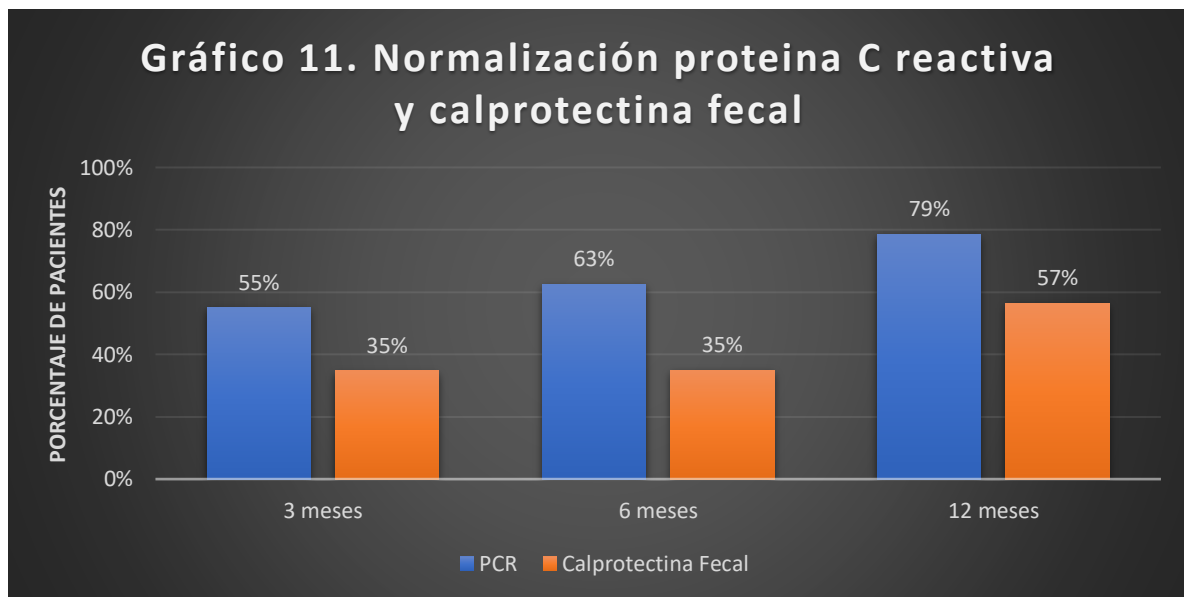


Intensificación: aumento de frecuencia de administración de UST. EII: enfermedad inflamatoria intestinal

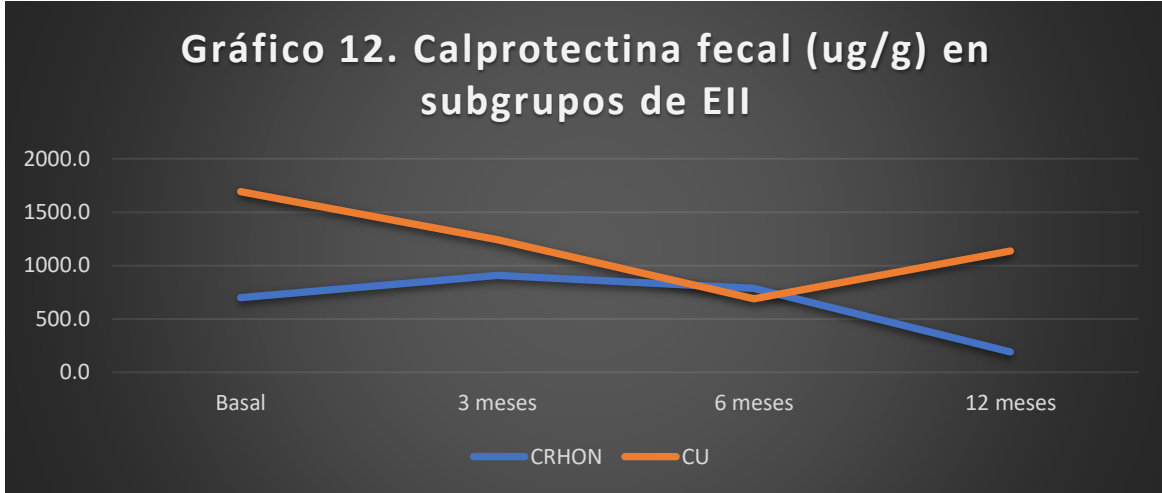
Normalización de calprotectina fecal y PCR

Las tasas de normalización de PCR en el total de pacientes fueron de 55 % (19 de 34 pacientes), 63 % (20 de 32 pacientes) y 79 % (22 de 28 pacientes) a los 3, 6 y 12 meses. La media de los valores de PCR a los 3, 6 y 12 meses fue de 10.6 mg/dL, 5.6 mg/dL y 3.8 mg/dL en EC y de 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL y 4.5 mg/dL para CU. Se documentó diferencia significativa entre los valores de PCR a los 3 meses entre los subgrupos de EC y CU ($p=0.04$). No hay disminución significativa entre el valor PCR basal y a 12 meses no significativa ($p = 0.070$).

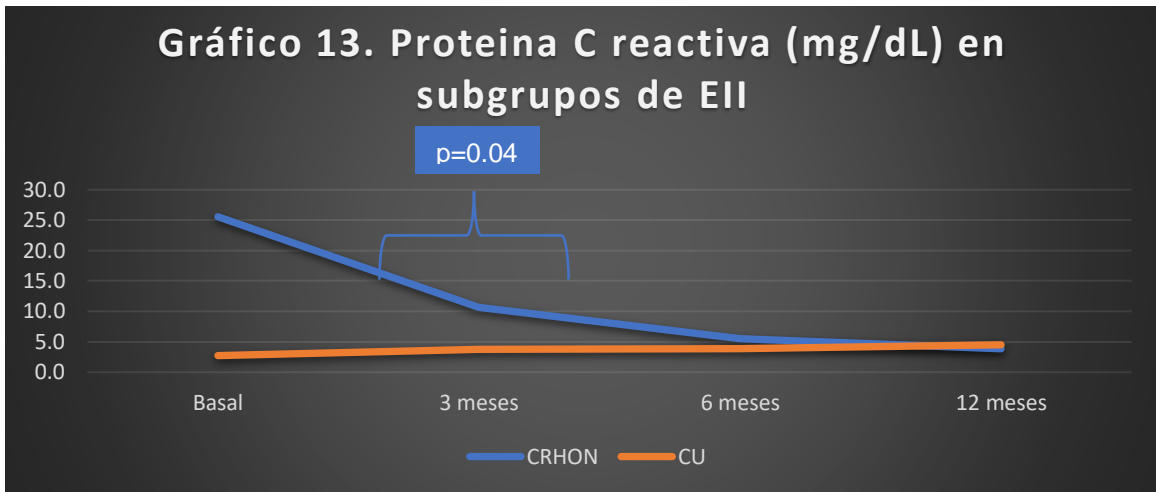
Las tasas de normalización de calprotectina fecal fueron de 35 % (8 de 23 pacientes), 35 % (7 de 20 pacientes) y 56.5 % (13 de 23 pacientes) a los 3, 6 y 12 meses. La media de los valores de calprotectina fecal a los 3, 6 y 12 meses fue de 907 ug/g, 785 ug/g y 190 ug/g en EC y de 1242 ug/g, 688 ug/g y 1133 ug/g para CU. Además, se documentó diferencia significativa entre los valores de calprotectina a los 12 meses en los subgrupos de EC y CU ($p=0.008$). En el gráfico 11, se muestran las tasas de normalización de calprotectina y PCR; los gráficos 12 y 13 muestran la media de valores de PCR y calprotectina fecal en el periodo de 3, 6 y 12 meses.



Normalización de calprotectina fecal (valores < 250 ug/g) y proteína C reactiva (PCR) [<5 mg/dL]



EII: enfermedad inflamatoria intestinal



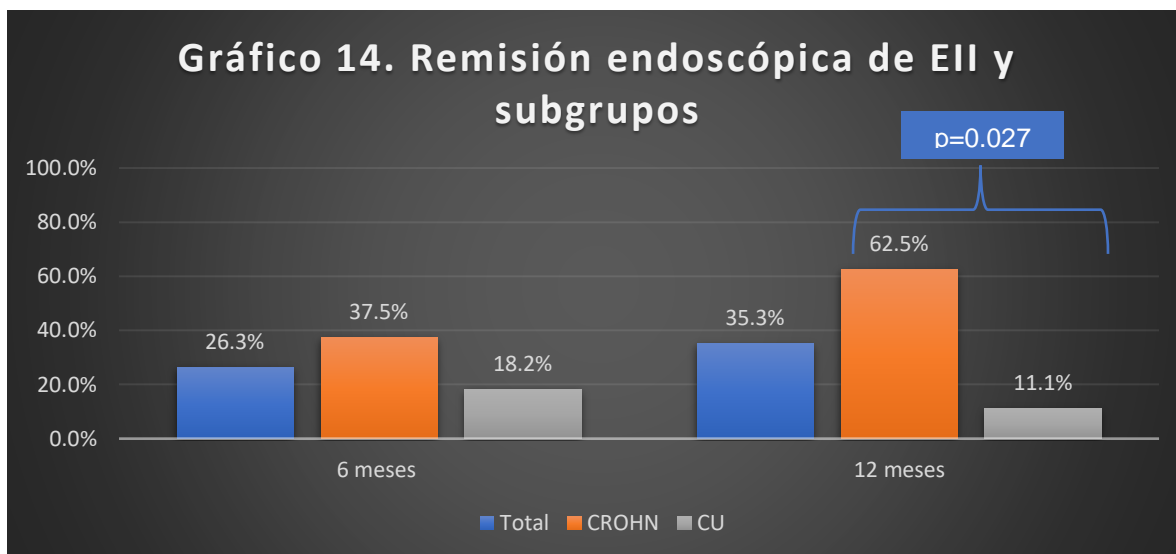
EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Respuesta y remisión endoscópica

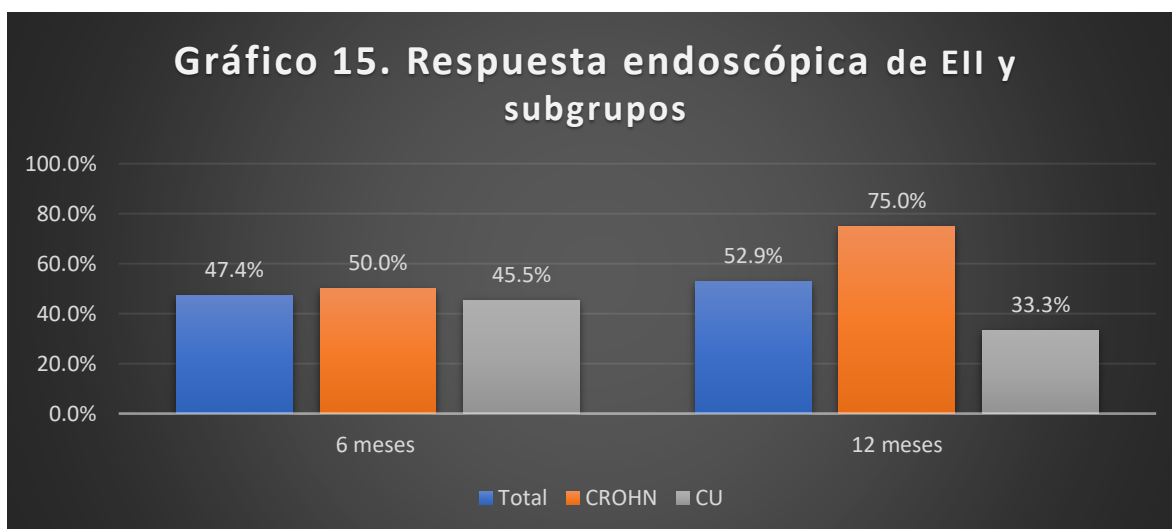
Se reportaron tasas de respuesta endoscópica a los 6 y 12 meses de 47.4 % (9 de 19 pacientes) y 52.9 % (9 de 17 pacientes) respectivamente. Por subgrupos, las tasas de respuesta endoscópica para EC fueron de 50 % (4 de 8 pacientes) y 75 % (6 de 8 pacientes), para CU de 45.5 % (5 de 11 pacientes) y 33.3 % (3 de 9 pacientes) a los 6 y 12 meses respectivamente. No hubo diferencia significativa en respuesta endoscópica en subgrupos a los 6 o 12 meses.

Las tasas de remisión endoscópica a los 6 y 12 meses fueron de 26.3 % (5 de 19 pacientes) y 35.3 % (6 de 17 pacientes) respectivamente. Por subgrupos, las tasas

de remisión endoscópica para EC fueron de 37.5 % (3 de 8 pacientes) y de 62.5 % (6 de 8 pacientes), para CU de 18.2 % (2 de 11 pacientes) y 11.1 % (1 de 9 pacientes) a los 6 y 12 meses respectivamente. Se documentó diferencia significativa entre los subgrupos de EC y CU (62.5 % versus 11.1 % respectivamente) en alcanzar remisión endoscópica a los 12 meses ($p=0.027$). Ver gráficos 14 y 15.



La remisión endoscópica es definida como escala endoscópica simple para EC (SES-CD) ≤ 2 para enfermedad de Crohn e Índice de Mayo Endoscópico (MES) igual a 0 para colitis ulcerativa. EII: enfermedad inflamatoria intestinal



Respuesta endoscópica definida como disminución de $>50\%$ en la escala endoscópica simple para enfermedad de Crohn (SES-CD) e Índice de Mayo Endoscópico (MES) de 0 o 1 para colitis ulcerativa. EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

Anemia, hemoglobina, albúmina y Vitamina D

Se reportaron tasas de anemia ($Hb < 10.5$ g/dL) en el total de pacientes a los 3, 6 y 12 meses de 3 % (1 de 35 pacientes), 14 % (5 de 36 pacientes) y 13 % (4 de 31 pacientes) respectivamente. La media de los valores de hemoglobina a los 3, 6 y 12 meses fueron de 13.2 g/dL, 13.2 g/dL y 12.9 g/dL respectivamente. Los valores de hemoglobina en EC tuvieron una tendencia a aumentar en hombres y disminuir en mujeres, especialmente a partir de los 6 meses, mientras que en CU se mantiene la brecha entre hombres y mujeres todo el período (0 a 12 meses). En la figura 8, se detalla la curva de los valores de hemoglobina en EII; y en la figura 9 y 10, se muestran los valores por subgrupos en CU y EC respectivamente.

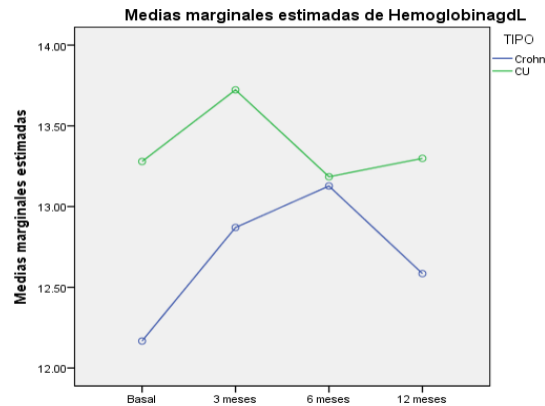


Figura 8 Media de Hemoglobina en enfermedad inflamatoria intestinal

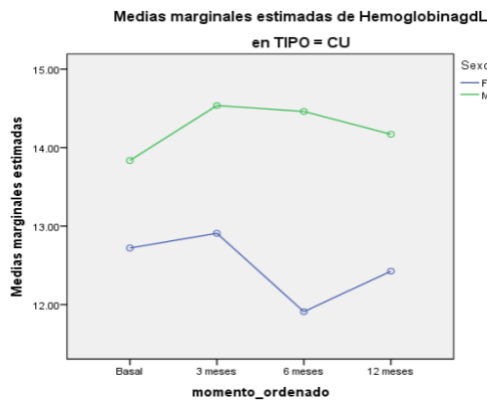


Figura 9 Media de hemoglobina colitis ulcerativa

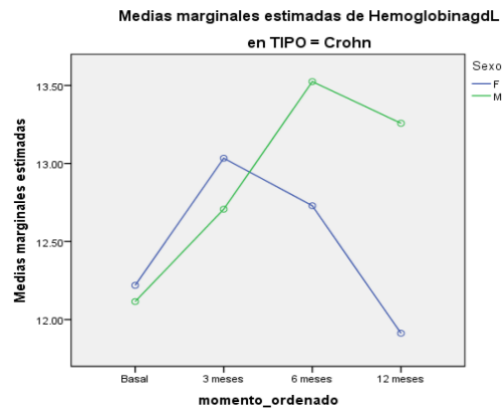


Figura 10 Media de hemoglobina enfermedad de Crohn

Los niveles de albúmina a los 3, 6 y 12 meses fueron de 4.1 g/dL (en 28 pacientes), de 4 g/dL (en 29 pacientes), y de 4.2 g/dL (en 24 pacientes) respectivamente. Mientras que los niveles de vitamina D a los 3, 6 y 12 meses fueron de 28 ng/ml (en 7 pacientes), 37 ng/ml (en 7 pacientes) y 37 ng/ml (en 6 pacientes) respectivamente.

Factores predictores

Regresión logística binaria

Se corrieron modelos de regresión logística binaria para las variables remisión clínica, respuesta clínica, remisión clínica libre de esteroides a los 3, 6 y 12 meses, así como remisión endoscópica y respuesta endoscópica a los 12 meses a partir de los indicadores, para lo cual se utilizó como predictores el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, el sexo y las variables categóricas siguientes:

- Calprotectina Fecal >250 ug/g
- Anemia
- Albúmina < 3.4
- PCR >5 mg/dL
- Dependencia de esteroides

La edad al diagnóstico se incorporó como covariable. No se incluyó el déficit de vitamina D porque reducía la cantidad de datos disponibles. A pesar de esto, los análisis se corrieron con 16 casos disponibles.

Para las distintas variables dependientes, el R^2 de Nagelkerke¹ podía ser moderado a alto, pero ningún predictor resultó significativo y los intervalos de confianza para OR incluyeron el 1, causado por el bajo número de casos disponibles con toda la información.

Asociación entre variables predictoras y dependientes

En un análisis de asociación para variables categóricas, se ejecutó la prueba de hipótesis de independencia entre las variables de remisión o respuesta y los predictores.

En el caso de la remisión clínica a 3 meses, se encontró que la asociación era significativa con el PCR > 5mg/dL a 3 meses y con la normalización del PCR a 3 meses. La remisión clínica a 3 meses está asociada con que no hay PCR > 5mg/dL ($p=0,004$) y con que hay normalización del PCR ($p=0,001$) en ese mismo periodo. La tabla 9 contiene los valores p correspondientes a la prueba.

En el caso de la remisión clínica a 6 meses, estos predictores no están asociados, pero sí lo están con la respuesta clínica a los 6 meses con el mismo tipo de relación mencionado en el párrafo anterior.

Tabla 9. Predictores de respuesta a ustekinumab en 3 y 6 meses.

Predictor	Remisión clínica 3 meses	Remisión clínica 6 meses	Respuesta clínica a los 6 meses	Remisión endoscópica a los 6 meses	Respuesta endoscópica a los 6 meses
Tipo de EII	0.635	0.389	0.912	0.345	0.845
Sexo	0.637	0.389	0.465	0.510	0.498
Dependencia de esteroides	0.827	0.804	0.239	0.523	0.303
Vitamina D basal	0.162	0.375	0.567	0.118	0.335
Albúmina < 3.4 basal	0.760	0.360	0.583	0.712	0.375
PCR > 5 mg/dL 3 meses	0.004	0.547	0.070	0.104	0.833
Anemia	0.472	0.419	0.656		
Albúmina < 3.4 3 meses	0.429	0.382	0.619		
Normalización PCR 3 meses	0.001	0,213	0.056	0.063	0.519

PCR = proteína C reactiva. Se resaltan en color las p significativas. Los valores predictores negativos significativos se expresan en celda color amarillo y los predictores positivos en celda color verde.

Tabla 10. Predictores de respuesta a ustekinumab en 12 meses.

Predictor	Remisión clínica 12 meses	Respuesta a clínica 12 meses	Remisión endoscópica a los 12 meses	Respuesta endoscópica a los 12 meses	Remisión clínica libre de esteroides
Tipo de EII	0.227	0.028**	0.027**	0.086	0.631
Sexo	0.150	0.127	0.232	0.457	0.149
Dependencia de esteroides	0.392	0.823	0.938	0.453	0.832
Vitamina D basal	0.485	0.656			0.330
Albúmina<3.4 basal	0.454	0.967	0.488	0.335	0.945
Albúmina<3.4 3 meses	0.499	0.590			0.161
Albúmina<3.4 6 meses	0.419	0.234			0.512
Albúmina<3.4 12 meses	0.015	0.006	0.377	0.296	0.075
Anemia	0.483	0.595			0.413
Anemia 6 meses	0.044	0.006	0.215	0.104	0.098
Anemia 12 meses	0.035	0.176	0.283	0.919	0.552
Calprotectina Fecal > 250 basal	0.657	0.249	0.036	0.031	0.088
Calprotectina Fecal > 250 3 meses	0.130	0.231	0,003	0,018	0.952
Calprotectina Fecal > 250 6 meses	0.732	1.000	0.747	1.000	0.502

Tabla 10. Predictores de respuesta a ustekinumab en 12 meses.

Predictor	Remisión clínica 12 meses	Respuesta a clínica 12 meses	Remisión endoscópica a los 12 meses	Respuesta endoscópica a los 12 meses	Remisión clínica libre de esteroides
Calprotectina Fecal > 250 12 meses	0.005	0.008	0.053	0.391	0.305
Normalización Calprotectina 6 meses	0.627	0.949	0.343	0.635	0.377
Normalización de Calprotectina 12 meses	0.026	0.004	0.053	0.391	0.580
PCR >5 mg/dL 3 meses	0.778	0.241	0.475	0.205	0.453
PCR >5 mg/dL 6 meses	0.173	0.724	0.792	0.438	0.001
PCR >5 mg/dL 12 meses	0.640	0.932	0.835	0.416	0.971
Normalización PCR 3 meses	0.569	0.595	0.310	0.447	0.152
Normalización PCR 12 meses	0.771	0.748	0.835	0.416	0.544

PCR = proteína C reactiva. Se resalta en amarillo los valores de las p significativas. EEI = Enfermedad inflamatoria intestinal. **El tipo de EII tipo enfermedad de Crohn es un predictor de mayor respuesta comparado con colitis ulcerativa. Se resaltan en color las p significativas. Los valores predictores negativos significativos se expresan en celda color amarillo y los predictores positivos en celda color verde.

La normalización de PCR a los 3 meses se asocia a mayores tasas de remisión clínica a los 3 meses ($p=0.001$) y respuesta clínica a los 6 meses ($p=0.05$).

El tener valores de albumina menores a 3.5 g/dL a los 12 meses se asoció con la ausencia de remisión clínica a los 12 meses ($p=0.015$) y respuesta clínica a los 12 meses ($p=0.006$). La presencia de anemia a los 6 meses de tratamiento se asoció

con la ausencia de remisión clínica a los 12 meses ($p=0.044$) y respuesta clínica a los 12 meses ($p=0.006$). Los valores de calprotectina fecal mayores a 250 ug/g al inicio de tratamiento se asociaron con ausencia de remisión endoscópica a los 12 meses ($p=0.036$) y respuesta endoscópica a los 12 meses ($p=0.031$). Los valores de calprotectina fecal mayores a 250 ug/g a los 3 meses de tratamiento se asociaron con ausencia de remisión endoscópica a los 12 meses ($p=0.003$) y respuesta endoscópica a los 12 meses ($p=0.018$). La normalización de calprotectina a los 12 meses se asoció a mayores tasas de remisión clínica a los 12 meses ($p=0.026$), respuesta clínica a los 12 meses ($p=0.004$) y remisión endoscópica a los 12 meses ($p=0.05$). Si el tipo de EII es EC es más probable alcanzar la respuesta clínica a los 12 meses ($p=0.028$). Debido a la baja cantidad de cirugías (2 cirugías) reportadas en este estudio no se incluyeron como factor predictor.

Cirugías

Se documentaron 2 colectomías en 2 pacientes con CU, 1 paciente por megacolon tóxico por *Clostridium difficile* a los 8 meses de iniciado el tratamiento y otro paciente que requirió colectomía por enfermedad refractaria a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

Seguridad

Hubo un total de 6 efectos adversos reportados en el 12 % (5 pacientes) del total de la población. El porcentaje de pacientes con eventos adversos serios fue de 4.8 % (2 pacientes): un caso de megacolon tóxico secundario a una infección por *Clostridium difficile* que ameritó colectomía y un caso de enfermedad refractaria que ameritó colectomía. Entre las infecciones, se reportaron 2: una colitis por citomegalovirus y una colitis por *Clostridium difficile* (en el caso ya mencionado). Asimismo, dos pacientes (4.8 %) presentaron síntomas gripales posterior a la administración del fármaco.

No se reportaron casos de malignidad o eventos adversos cardiovasculares en la población estudiada. Tampoco hubo ninguna muerte en el periodo establecido del

estudio, ni se reportaron casos de reacción local asociada a infusión o inyección de UST. En la tabla 11, se muestran los efectos adversos reportados en la población.

Tabla 11. Efectos adversos reportados en pacientes que recibieron ustekinumab.

Efectos adversos de Ustekinumab	
Infecciones	
-Colitis por Citomegalovirus	1
-Colitis por <i>Clostridium Difficile</i>	1
Megacolon Tóxico	1
Síntomas de gripe	2
Reacciones adversas locales a Infusión de ustekinumab	0
Muertes	0
Eventos cardiovasculares	0
Malignidad	0
Colectomía	2

Discusión

Este estudio multicéntrico basado en datos recolectados retrospectivamente es el primer estudio de evidencia de vida real de UST realizado en Costa Rica, Centroamérica y el Caribe y se une a la pequeña cantidad de estudios de UST reportados hoy en día en Latinoamérica, los cuales fueron todos realizados en Brasil. (96)(104)(105)

El porcentaje de pacientes con exposición a anti-TNF previa en la población estudiada (95.2 %) es similar al porcentaje en otros estudios de vida real de UST (>95 %) infliximab y adalimumab son los más usados. (88)

Las dosis utilizadas de UST [260 mg (peso ≤ 55 kg), 390 mg (peso, >55 and ≤ 85 kg) y 520 mg (peso, >85 kg)] fueron las mismas dosis utilizadas en los ensayos UNITI y UNIFI, además de dosis de mantenimiento usuales cada 8 semanas. Lo cual demuestra la adopción de la práctica clínica mundial en el uso de este fármaco en Costa Rica. (83)(12)

La población en este estudio es joven en ambos grupos con mediana <40 años, con enfermedades lo suficientemente agresivas para ameritar terapias avanzadas; en CU, la mayoría (>60 %) de pacientes con enfermedad extensa (pancolitis) y en EC, un 40 % con enfermedad perianal. El perfil de extensión de la CU en el presente estudio es similar al reportado en la investigación epidemiológica de CU realizada por Kotze y colaboradores en Latinoamérica, en la cual con el análisis de 11 estudios, se identificó que la mayor proporción de pacientes presentaba pancolitis con una edad media al momento del diagnóstico que iba desde los 31 años en Puerto Rico a los 41 años en Uruguay. (106)

El hecho de que la EC presente una tasa tan importante de compromiso perianal plantea la interrogante de si existe aún en Costa Rica un rezago en el diagnóstico y en la terapéutica oportuna en la EII. Estas situaciones tardías pueden impactar negativamente las metas a largo plazo que se plantean actualmente en la literatura mundial como óptimas para el manejo de la EII. (107)(5)

Los resultados de la presente investigación demuestran que UST es efectivo y seguro en pacientes con EII activa moderada a severa que fue refractaria a tratamiento con anti TNF (95.2 % uso previo anti-TNF previa) o terapia convencional. Las tasas a los 6 y 12 meses de remisión clínica libre de esteroides en nuestro estudio (37 % y 63 % respectivamente) son similares a estudios de vida real en el mismo periodo (32 % y 50 % respectivamente).(108) Las tasas de respuesta clínica a los 6 y 12 meses en este estudio (82 % y 80 % respectivamente) son similares a las reportadas en el estudio italiano de Chiappetta y colaboradores en pacientes con CU en el mismo periodo (85 % y 81 % respectivamente).(108)

La prescripción de esteroides en la población estudiada previo al tratamiento con UST es alta (80 %), esto podría deberse a que, en el sistema de seguridad social costarricense, la aprobación de tratamientos biológicos implica un largo periodo, lo que conlleva que a los pacientes se les prescriban los esteroides de forma extendida para lograr control sintomatológico momentáneo, con lo cual se les expone inevitablemente a los efectos adversos de estos. En esta investigación, ambos grupos de EII demostraron un descenso en el uso de esteroides de un 72.5 % a los 12 meses utilizando UST como terapia primaria para el manejo de su enfermedad. En el ensayo de Seow y colaboradores, se documentó un descenso en el uso de hasta un 20.08 % en un periodo de 5 años y una menor dependencia de esteroides con el aumento de uso de terapias avanzadas en EII, lo que plantea la necesidad de mejorar el acceso a estos fármacos en el sistema de salud costarricense. (109) La respuesta clínica a corto plazo (3 meses/12 semanas) en el presente estudio fue de 61 % comparable con el estudio SUSTAIN, el cual tuvo tasas de respuesta clínica de 57.6 % a la semana 8 y de 70.2 % a la semana 16.(88)

Los pacientes con CU alcanzaron remisión y respuesta clínica en forma más lenta comparado con pacientes con EC, esto podría deberse a mayor carga inflamatoria en los pacientes con CU. En el estudio de Wong y colaboradores, que analizó los pacientes con respuesta retardada a UST en CU, se documentó que comparado con los respondedores tempranos los respondedores retardados tuvieron al inicio de tratamiento una enfermedad endoscópica más severa reportada por el MES [88/115 (76.5 %) versus 206/321(64.2 %), $p=0.015$] y más frecuentemente

asociaron niveles de PCR anormales con un límite superior de >3mg/L [83/115(72.2 %) versus 183/321 (57 %), p=0.004].(110)

Todas las definiciones de remisión, respuesta y normalización de biomarcadores son las recomendadas por el STRIDE II. Las definiciones que se incluyeron de remisión clínica como el HBI <5 (en EC) y Mayo <3 (en CU) son las mismas que se utilizan en los ensayos de SUSTAIN y ENEIDA de EC y UNIFI de CU, también la definición de respuesta endoscópica con MES 0 a 1 se utiliza en el UNIFI; estas definiciones son las recomendadas en la práctica clínica y permiten que sea viable la ejecución de este estudio con la información clínica de expedientes médicos. (87)(88)(9) Otros estudios como el CERTIFI utilizan el CDAI para definir remisión y respuesta en EC. (82) En cuanto a la normalización de biomarcadores, se optó por utilizar de corte valores de calprotectina <250 ug/g, ya que se utilizan en otros estudios de vida real, como en el estudio sueco de Thunberg y colaboradores que evaluó efectividad de UST en CU. (90)

En esta investigación, la PCR parece tener utilidad para medición de actividad en EC y no parece ser tan fidedigno en CU, ya que mostró un comportamiento lineal en CU; sin embargo, en EC si se pudo valorar el descenso de PCR a través del tiempo. En un ensayo coreano de Yang y colaboradores, se demostró que la PCR como marcador de actividad en EC fue menos útil en los pacientes que tenían enfermedad ileal comparado con los que tenían enfermedad ileocolónica o colónica, y se identificó una correlación entre los niveles de PCR y los valores de CDAI.(111) En un ensayo, se documentó que los niveles de PCR correlacionaron modestamente con actividad endoscópica, lo que sugiere que probablemente la PCR no es suficiente por sí sola para reflejar la precisión de la gravedad endoscópica.(71).

El hacer monitoreo integral de la EII con biomarcadores (PCR y calprotectina), endoscopia, imágenes y valoración clínica permite tener un seguimiento estrecho y actuar de forma proactiva o reactiva temprana ante sus resultados. El ensayo CALM es un estudio fase III que comparó los resultados endoscópicos y clínicos en pacientes con EC que recibieron un control estricto con seguimiento de biomarcadores y clínica versus un seguimiento únicamente clínico. En el grupo de

control estricto, se realizó un escalonamiento de terapia de acuerdo con criterios que indicaban falla de tratamiento (calprotectina >250ug/g, PCR >5 mg/L, CDAI \geq 150, uso de esteroides en la semana previa). A la semana 48, un 46 % y un 30 % de los grupos de control estricto y clínico respectivamente alcanzaron el objetivo principal que era curación de la mucosa (CDEIS<4). Lo anterior demostró que la estrategia de control estricto con parámetros clínicos y biomarcadores se asocia con mejores resultados que tomando decisiones únicamente basadas en criterio clínico.(112)

Los estudios a largo plazo de UST han demostrado que los pacientes que alcanzan remisión temprana tienen más posibilidad de alcanzar remisión sostenida en el largo plazo, en el estudio de Ito y colaboradores que evaluó resultado a largo plazo de UST en EC identificó que el alcanzar remisión clínica a la semana 8 de inicio de tratamiento se asoció a remisión clínica a la semana 52 (113), por lo que es importante el monitoreo de estos pacientes para identificar aquellos que se beneficiarían de intensificación de terapia o cambio de estrategia. De igual forma, siempre se ha documentado que los pacientes responden mejor a la primera terapia biológica que se expongan, por lo tanto, considerar utilizar UST de primera línea, con el perfil de seguridad que presenta y la remisión sostenida demostrada parece ser una estrategia razonable que se debería evaluar, incluyendo el punto de vista fármaco económico y casos de mayor beneficio en la CCSS.(83)(12)

El UST ha demostrado ser efectivo en enfermedad perianal. En el estudio de Chapuis y colaboradores, demostró ser efectivo en alcanzar éxito clínico en 38.5 % (57/148) de los pacientes con enfermedad perianal activa. Además, se identificó la ausencia de optimización como predictor de éxito terapéutico [OR 2.74, IC 95% 0.96-7.82, p=0.044]. (114) En la población estudiada, con tasas importantes de enfermedad perianal, el UST parece ser una opción válida para considerar en este perfil de pacientes. Los anti-TNFs son los fármacos más estudiados en enfermedad perianal, no obstante, ante la pérdida de respuesta a un anti-TNF en EC con compromiso perianal, nuestros datos sustentan como una opción razonable el cambio de mecanismo de acción a inhibidores de la IL12/23.(115)(116)

En este estudio, existen algunos datos faltantes para algunos de los pacientes (por ejemplo: faltante de PCR, calprotectinas fecales o endoscopías). Esto podría explicarse por barreras sociodemográficas como la falta de recursos del sistema de seguridad social para realizar endoscopias con alguna frecuencia especial, la no disponibilidad de reactivos en el centro hospitalario, otro probable causante de la falta de datos es la falta de solicitud del médico tratante de estos estudios o bien la menor adherencia de los pacientes a cumplir con las indicaciones médicas de monitoreo de su enfermedad. Según la investigación de Queiroz y colaboradores, en Latinoamérica actualmente los pacientes experimentan un acceso tardío a servicio de salud calificados, con tasas de penetrancia de terapias biológicas que van desde 4.8 % [Bechara y colaboradores (117)] hasta 43.3 % [Lima-Martins y colaboradores (118)]. El acceso a terapias avanzadas sin anti-TNF es un desafío y generalmente se reservan en caso de falla, intolerancia o contraindicación a los anti-TNF.(119)

El uso de biomarcadores podría ahorrar la cantidad de endoscopias que se realizan, esta estrategia podría ser ideal en sistemas de salud como el costarricense, en el cual no se pueden realizar los estudios endoscópicos con tanta frecuencia. La calprotectina fecal ha demostrado ser útil como marcador sustituto de la respuesta endoscópica durante el tratamiento (70). Además, se han reportado tasas de sensibilidad y especificidad de 85 % y 75 % respectivamente para evaluar la actividad de la EII. (59) En el estudio de Alahmadi y colaboradores, se evaluó la costo efectividad de la calprotectina fecal como herramienta diagnóstica o monitoreo de EII, se recolectaron datos de 105 pacientes, se evitó realizar colonoscopia casi en 40 % de los pacientes y demostró ser una estrategia de monitoreo y diagnóstico costo efectiva.(120)

Se debe seguir fomentando y adoptando una estrategia de monitoreo estrecho en los pacientes con EII en Costa Rica, ya que esto permite seguir evaluando de forma cercana la evolución y la respuesta terapéutica de la EII. Además, se deben aprovechar los recursos de monitoreo no invasivo disponibles en la institución como métodos subrogados en la toma de decisiones tempranas y certeras, y así optimizar o sugerir cambio de terapias en los pacientes que no se encuentren en remisión.

Sin duda, los resultados de este estudio demuestran la utilidad de la PCR y calprotectina fecal para seguir la evolución de los pacientes con EII, así como potenciales roles de predicción de respuesta. Se pone en evidencia que no es siempre necesaria una intervención endoscópica tan temprana para evaluar respuesta o remisión clínica, lo cual permite diferir en el tiempo estos estudios y, a su vez, se disminuyen potencialmente listas de espera y procedimientos innecesarios.

En el presente estudio, se documentó la media de los valores de calprotectina a los 12 meses en los subgrupos de EC y CU (190 ug/g y 1133 ug/g respectivamente). Además, se notó un incremento en el valor de calprotectina fecal en el subgrupo de colitis ulcerativa y esto podría deberse a la gran carga inflamatoria que posee esta presentación, lo cual sugiere la necesidad inminente de optimizar la terapia. Según los datos reportados por Dalal y colaboradores en un estudio donde evaluaron los resultados y predictores de intensificación en pacientes con CU, se documentó una mejoría endoscópica y en niveles de calprotectina fecal luego de la intensificación. Además, en el análisis multivariable, se identificó que la no respuesta o respuesta mínima a la inducción con UST fue inversamente asociada con remisión luego de la intensificación. La frecuencia de deposiciones (HR 1.1, IC 95 %, 1.02-1.2) y la exposición previa a >2 tratamientos biológicos (HR 2.5, IC 95 %, 1.1-5.8) se asociaron con el tiempo para intensificación.(121)

En los pacientes con EC que no se encuentren en metas de remisión, es necesaria la optimización de terapia; en el estudio de Mateos y colaboradores que evaluó un régimen intensificado de UST en EC, se observó una correlación entre mayor caída de valores de calprotectina fecal y niveles de UST a la semana 16. Además, el grupo que recibió intensificación de UST demostró mayores niveles de UST y un descenso mayor de calprotectina luego de la intensificación.(122) En el estudio multicéntrico de Fumery y colaboradores que evaluó seguridad y efectividad de intensificación de UST en pacientes con EC que incluyó 100 pacientes, al menos dos tercios de los pacientes recuperaron respuesta y aproximadamente la mitad de ellos alcanzaron remisión clínica libre de esteroides a los seis meses.(123) En el ensayo GETAID, que evaluó efectividad y seguridad a largo plazo de UST en 122 pacientes con EC

refractaria, 32 pacientes requirieron intensificación durante el seguimiento, lo cual fue efectivo en 18 pacientes (56 %), para lo cual se incluyó estrategias de aumento de dosis en 2 pacientes, reducción de intervalo en 7 y ambas en 9 pacientes.(124) Es grande la evidencia actual que existe de vida real que justifican más estudios para identificar predictores clínicos de respuesta y remisión. En un análisis *post-hoc* de los ensayos UNITI e IM-UNITI, se evaluaron los cambios en calprotectina basal y PCR a la semana 6 para predecir resultados. Asimismo, se demostró que los valores de calprotectina fecal <250 mg/kg a la semana 6 se asociaban a mayor probabilidad de remisión endoscópica a la semana 52 (IC 95 %, 0.566-0.852, $p=0.014$), en cuanto a los valores de PCR <5 mg/dL, estos no fueron significativos (IC 95 %, 0.90-5.00, $p= 0.84$) como predictores de remisión endoscópica a la semana 52.(125)

En la presente investigación, la normalización de PCR a los 3 meses se asoció a mayores tasas de remisión clínica a 3 meses ($p=0.001$) y a respuesta clínica a los 6 meses ($p=0.05$). Únicamente la normalización de calprotectina a los 12 meses se asoció a remisión endoscópica ($p=0.05$), remisión ($p=0.026$) y respuesta clínica ($p=0.004$) a los 12 meses. La anemia y la albúmina <3.5 g/dL a los 12 meses fueron predictores de no respuesta y remisión clínica a UST a los 12 meses; los valores de calprotectina fecal >250 ug/g basales y a los 3 meses fueron predictores de no remisión y respuesta endoscópica a UST a los 12 meses.

Las dos causas más frecuentes de anemia en EII son anemia por deficiencia de hierro y anemia por enfermedad crónica. Se han reportado tasas de prevalencia de 27 % y 21 % en EC y CU respectivamente. Debe evaluarse regularmente por su alto impacto en la calidad de vida y comorbilidad, se recomiendan intervalos de evaluación cada 6-12 meses (en enfermedad leve o remisión) o cada 3 meses (enfermedad activa) con utilización de índices férricos y marcadores inflamatorios (VES, PCR, saturación de transferrina y ferritina), además de suplementación de hierro, la cual se puede realizar de manera más efectiva de forma intravenosa en pacientes con EII activa, resecciones previas, intolerancia previa a hierro oral y en pacientes que necesitan agentes estimulantes de eritropoyetina.(126)

Según la literatura, la frecuencia de desnutrición proteico-energética en pacientes con EII activa es de 75 %. La albumina es tanto un marcador nutricional y como de actividad de la EII. También se ha documentado como factor de riesgo independiente (<35g/L) de fuga anastomótica en pacientes con EC.(127) La evaluación del estado nutricional debe realizarse rutinariamente con las herramientas establecidas (Nutrition Risk Screening 2002, Nutritionnal Risk Index, Saskatchewan Inflammatory Bowel Disease Nutrition). Una vez detectado, debe brindarse terapia de optimización nutricional, ya que el no hacerlo puede estar asociado a malos resultados clínicos, deterioro en calidad de vida y no respuesta al tratamiento (128). En el estudio Liu y colaboradores, se documentó una prevalencia de malnutrición de 57 % y 38.8 % en pacientes con EC y CU respectivamente, pues se encontraron deficiencias nutricionales a pesar de la ausencia de malnutrición. La enfermedad extensa y la severidad de moderada a severa fueron factores de riesgo independientes para malnutrición.(129) En el presente estudio, como se mencionó previamente, el tener hipoalbuminemia se asoció con peores resultados a largo plazo, con lo cual se resalta la importancia de considerar siempre el manejo multidisciplinario de los pacientes.

En otras series, el comportamiento inflamatorio fue predictor de remisión clínica ($p=0.026$) (87), el uso de anti-TNF previo (HR 0.72; IC 95 %, 0.49-0.99) y la exposición a vedolizumab (HR 0.65; IC 95 %, 0.48-0.88) fueron independientemente asociados con menor probabilidad de alcanzar remisión endoscópica (89); y factores como: enfermedad perianal (OR: 0.437, IC 95 % [0.241-0.792]; $p=0.06$), fumado (OR: 0.110, IC 95 % [0.028-0.434]; $p=0.002$), enfermedad proximal (OR: 1.997, IC 95 % [1.095-3.644]; $p=0.024$) y ser joven (OR: 5.667, IC 95 % [1.395-23.017]; $p=0.015$), se asociaron a tasas más bajas de remisión clínica. (97)

En el presente estudio, se identifica una tasa baja de cirugías en pacientes con EII en tratamiento con UST, esto podría deberse a que la resolución quirúrgica en el medio costarricense, a criterio, no es tan expedita, tomando en cuenta que la cirugía forma parte del manejo multidisciplinario de la EII. Debido a la pequeña cantidad de cirugías reportadas en el presente estudio, no se utilizó este para parámetro como

predictor de respuesta. Como lo indican las guías de manejo quirúrgico de CU, la cirugía retrasada puede aumentar la morbilidad, la duración de la hospitalización y los costos hospitalarios.(130) Un metanálisis reciente centrado en las terapias de tercera línea en la CU grave mostró que a pesar de las mejoras a corto plazo, las terapias de tercera línea solo retrasan la necesidad de colectomía y provocan altas tasas de complicaciones.(131) A raíz de esta investigación, se considera que algunos de los pacientes que no alcanzaron remisión clínica de acuerdo con el HBI pueden estar sesgados por presentar patología con indicación quirúrgica (estenosis, enfermedad penetrante abdominal), donde UST tendría un rol más en el mantenimiento de la remisión posquirúrgica y no en la resolución de este tipo de complicaciones.

El porcentaje de pacientes con eventos adversos serios en el presente estudio (4.8 %) es similar a los porcentajes reportados en los ensayos UNIFI (3.7 %, 3.4 % y 6.9 % en los diferentes grupos) y UNITI (4.7 %, 2.9 % y 5.8 %). (83)(9) Asimismo, los pacientes que presentaron infecciones entre estos la colitis por *Clostridium difficile* y la colitis por citomegalovirus eran pacientes dependientes de esteroides que también asociaban terapia inmunomoduladora. Los pacientes con EII activa están expuestos a diferentes efectos adversos por la EII per se, entre estos: infecciones, fenómenos tromboticos, abscesos, perforaciones, estenosis, infarto de miocardio, angioedema, pancreatitis aguda, malignidad del tracto digestivo, entre otros.(132) Estos dos casos plantean escenarios de enfermedades agresivas, refractarias y dependientes a esteroides. Según la presente investigación, no se considera que estos eventos estén directamente asociados al uso de UST, sino al contexto específico complejo de los pacientes.

No se reportaron muertes, neoplasias asociadas o eventos cardiovasculares mayores; sin embargo, son necesarios estudios con seguimientos a mayor plazo para evaluar eventos adversos inusuales. Además, estos resultados son limitados por la pequeña cantidad de pacientes y la corta duración de seguimiento del presente estudio para detectar este tipo de eventos.

La data recopilada demuestra que UST es seguro para uso en la práctica clínica, inclusive en pacientes con optimización de dosis, por lo que no debe existir temor

para prescribirlo adecuadamente, de modo que los pacientes tengan el beneficio máximo con la estrategia ideal que les garantice alcanzar remisión.

Fortalezas

Dentro de las fortalezas del presente estudio, destacan la inclusión a nivel nacional de pacientes de cinco centros hospitalarios que recibieron terapia con UST, esto incluye hospitales universitarios, lo que permite capturar la eficacia clínica real de UST en el sistema de salud pública. A su vez, se aplicaron criterios estrictos y de uso en práctica clínica y estudios de vida real para todas las medidas de resultado clínicos (HBI, MES, PRO2), bioquímicos, y solo se incluyeron los datos informados dentro de las ventanas de tiempo indicadas; esto fortalece el vínculo entre los datos clínicos y bioquímicos, y aumenta la precisión del presente análisis. Además, la dosificación en inducción y mantenimiento se adhirió a las pautas de tratamiento internacionales.

Igualmente, el estudio permite documentar claramente la evolución clínica de los pacientes con UST tratados en un sistema de salud público centroamericano, lo cual lo convierte en el único en su clase a la fecha.

Limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio es la pequeña cantidad de pacientes con UST prescritos en la CCSS para EII (41 pacientes), también tiene las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos y observacionales.

Al ser un estudio retrospectivo, hubo datos no recopilables en algunos parámetros clínicos, biomarcadores y endoscópicos; así como el sesgo de informe por parte del médico tratante. Estas limitaciones afectaron la cantidad de datos en el periodo establecido, lo que disminuye el material estadístico.

En algunos casos, había datos faltantes en la historia clínica o en la entrevista que realizó el médico sin incluir parámetros como el HBI y el Mayo, por lo que se tuvo que inferir de los valores de estos índices, lo que podría inducir a algún grado de sesgo.

Debido al periodo en que se realizó el estudio, es muy probable que la pandemia por Coronavirus 2019 haya afectado negativamente las tasas de endoscopia y también puede haber contribuido a ausencia de datos clínicos y de laboratorio.

Este estudio evalúa UST en EII incluyendo pacientes con EC y CU, lo cual es un potencial sesgo, ya que ambas enfermedades usan parámetros clínicos y endoscópicos diferentes. Lo ideal sería evaluar cada enfermedad por separado, como en la mayoría de los estudios de vida real; sin embargo, por la pequeña cantidad de pacientes que han recibido el fármaco, se evaluó de la manera aplicada.

Conclusiones y recomendaciones

- Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que explican el proceso de EII y, con esto múltiples blancos terapéuticos; entre ellos, es UST una opción con evidencia de alta calidad y seguridad para el manejo de la EII.
- Es pequeña la evidencia actual del uso UST reportada en Latinoamérica para el manejo de la EII.
- El comportamiento de la EII en Costa Rica impresiona tener un componente agresivo con presentaciones extensas en edades tempranas.
- La tasa de prescripción de esteroides en pacientes con EII que no se encuentra en remisión en Costa Rica es alta.
- La gran mayoría de pacientes que reciben UST han fallado previamente otras terapias avanzadas, algunos inclusive dos terapias biológicas. Esto pone en evidencia la necesidad de un manejo de la EII agresivo con intervenciones tempranas, lo cual es vital para obtener los mejores resultados, así como para evitar complicaciones y morbilidad a largo plazo.
- UST es una terapia efectiva en alcanzar remisión clínica, remisión endoscópica, respuesta clínica y endoscópica, remisión libre de esteroides, así como normalización de biomarcadores en pacientes costarricenses con EII.

- UST es una terapia efectiva y segura en la población costarricense con EII, en inducción, mantenimiento e intensificación de esta. Asimismo, cuenta con resultados similares a los reportados en la literatura mundial.
- La intensificación de UST en la población costarricense con EII es una estrategia válida, efectiva y segura. Debe tomarse en cuenta como estrategia en pacientes que no alcanzan las metas de remisión clínica con dosis habituales.
- Se recomienda realizar una estrategia de monitoreo estrecha y sistemática para identificar que los resultados de los pacientes se alineen con los criterios del STRIDE II, así como para dirigir terapia y conductas de acuerdo con el alcance o no de estos objetivos.
- Debe considerarse el uso de UST como primera línea, ya que se ha demostrado ser efectiva en pacientes no expuestos previamente a terapias biológicas.
- El tratamiento con UST induce respuesta y remisión en pacientes con EII refractarios a terapia convencional o anti-TNF.
- El UST es efectivo en alcanzar objetivos actuales recomendados en pautas internacionales en el manejo de la EII en la población costarricense.
- Los biomarcadores como PCR y calprotectina se pueden utilizar como potenciales predictores de respuesta en pacientes que son tratados con UST.
- Deben evaluarse rutinariamente la desnutrición y la anemia en los pacientes con EII y, en caso de detectarse, se debe administrar terapia según las guías internacionales.
- Debe procurarse una documentación clara y sistemática en los pacientes con EII, esto permitiría no solo hacer la investigación biomédica más fácil en este tema, sino también tener una evaluación más clara sobre el estado clínico de los pacientes y la necesidad de optimizar o modificar terapias de forma más temprana.
- El acceso a las terapias avanzadas continúa siendo un reto en Costa Rica para los pacientes con EII, pues estas son las opciones más efectivas para

manejo temprano y efectivo de la EII, con un impacto positivo en reducción de complicaciones, morbilidad y uso de esteroides.

- Se debe realizar un análisis fármaco-económico de las terapias avanzadas para identificar su impacto en reducción de morbilidad, complicaciones, cirugías y hospitalizaciones, con el fin de considerar un acceso temprano a las terapias pese a su costo individual alto.

Bibliografía

1. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. julio de 2020;159(1):139-47.
2. Marafini I, Sedda S, Dinallo V, Monteleone G. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de noviembre de 2019;19(11):1207-17.
3. Dmochowska N, Wardill H, Hughes P. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 21 de agosto de 2018;19(9):2471.
4. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 25 de septiembre de 2021;15(9):1573-87.
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. abril de 2021;160(5):1570-83.
6. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 3 de julio de 2017;13(7):693-703.
7. Wu JF. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: How, When, and for Whom? *Gut Liver*. 15 de julio de 2022;16(4):515-24.
8. 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*. 17 de noviembre de 2016;375(20):1946-60.
9. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2019;381(13):1201-14.
10. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. agosto de 2019;50(3):278-88.
11. Atreya R, Neurath MF. IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality. *J Crohns Colitis*. 11 de mayo de 2022;16(Supplement_2):ii54-63.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 de septiembre de 2019;381(13):1201-14.
13. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1 de junio de 2017;11(6):649-70.
14. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to

- pathogenesis? *Front Pediatr.* 17 de enero de 2023;10:1103713.
15. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.*
 16. Gordon H, Blad W, Trier Møller F, Orchard T, Steel A, Trevelyan G, et al. UK IBD Twin Registry: Concordance and Environmental Risk Factors of Twins with IBD. *Dig Dis Sci.* junio de 2022;67(6):2444-50.
 17. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 1 de noviembre de 2015;169(11):1053.
 18. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 7 de julio de 2018;24(25):2741-63.
 19. Shah SC, Khalili H, Chen CY, Ahn HS, Ng SC, Burisch J, et al. Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 2019;49(7):904-11.
 20. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 2017;45(7):961-72.
 21. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet.* diciembre de 2017;390(10114):2769-78.
 22. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open.* marzo de 2023;13(3):e065186.
 23. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* abril de 2014;63(4):588-97.
 24. Badenas AS, Verdu EF. Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana. *Acta Gastroenterológica Latinoam [Internet].* 13 de diciembre de 2021 [citado 8 de junio de 2023];51(4). Disponible en: <https://actagastro.org/mecanismos-patogenicos-del-microbioma-en-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal-rol-de-la-actividad-proteolitica-bacteriana/>
 25. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* noviembre de 2012;491(7422):119-24.
 26. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A Critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Front Immunol [Internet].* 20 de septiembre de 2016 [citado 6 de junio de 2023];7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00367/abstract>
 27. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired Autophagy of an Intracellular Pathogen Induced by a Crohn's Disease Associated ATG16L1 Variant. *PLoS ONE.* 2008;3(10).
 28. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, et al. IL23R Variation Determines Susceptibility But Not Disease Phenotype in

- Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. mayo de 2007;132(5):1657-64.
29. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. junio de 2004;18(3):481-96.
 30. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease. *J Nutr*. noviembre de 2000;130(11):2648-52.
 31. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis A Cohort Study.
 32. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. diciembre de 2010;105(12):2687-92.
 33. Ryan P, Kelly RG, Lee G, Collins JK, O'Sullivan GC, O'Connell J, et al. Bacterial DNA within Granulomas of Patients with Crohn's Disease-Detection by Laser Capture Microdissection and PCR. *Am J Gastroenterol*. agosto de 2004;99(8):1539-43.
 34. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. agosto de 2005;206(1):277-95.
 35. Bassler K, Schulte-Schrepping J, Warnat-Herresthal S, Aschenbrenner AC, Schultze JL. The Myeloid Cell Compartment—Cell by Cell. *Annu Rev Immunol*. 26 de abril de 2019;37(1):269-93.
 36. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, Tato CM, Weiss G, Ivanov II, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med*. 16 de enero de 2009;206(1):35-41.
 37. Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, Jagielowicz M, Aulicino A, Lagerholm C, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*. 7 de marzo de 2019;567(7746):49-55.
 38. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, et al. Inducible and Constitutive α -Defensins Are Differentially Expressed in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(4).
 39. Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, MacDonald TT, Corazza GR. New Pathogenic Paradigms in Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis*. febrero de 2012;18(2):368-71.
 40. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. septiembre de 2007;8(9):967-74.
 41. Cámara RJA, Schoepfer AM, Pittet V, Bégre S, Von Känel R. Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease: *Inflamm Bowel Dis*. noviembre de 2011;17(11):2358-65.
 42. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: An ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. mayo de 2011;17(5):1138-45.
 43. Marafini I, Sedda S, Dinallo V, Monteleone G. Inflammatory cytokines: from discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de noviembre de 2019;19(11):1207-17.

44. Leppkes M, Roulis M, Neurath MF, Kollias G, Becker C. Pleiotropic functions of TNF- α in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation. *Int Immunol*. 1 de septiembre de 2014;26(9):509-15.
45. Neurath MF, Fuss I, Pasparakis M, Alexopoulou L, Haralambous S, Meyer Zum Büschenfelde KH, et al. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. *Eur J Immunol*. julio de 1997;27(7):1743-50.
46. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. noviembre de 2001;121(5):1088-94.
47. Keane J, Kasznica J. TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB, A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT. *N Engl J Med*. 2001;
48. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: Evidence in Crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med*. mayo de 2000;6(5):583-8.
49. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G, Fraser G, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut*. enero de 2019;68(1):40-8.
50. Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2019;16(3):185-96.
51. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. febrero de 2003;3(2):133-46.
52. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *N Engl J Med*. 10 de enero de 2013;368(2):161-70.
53. Staerk J, Constantinescu SN. The JAK-STAT pathway and hematopoietic stem cells from the JAK2 V617F perspective. *JAK-STAT*. julio de 2012;1(3):184-90.
54. Mudter J, Weigmann B, Bartsch B, Kiesslich R, Strand D, Galle PR, et al. Activation Pattern of Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) Factors in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. enero de 2005;100(1):64-72.
55. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, Asquith MJ, Becher B, Powrie F, et al. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4⁺ Th17 cells. *J Exp Med*. 27 de agosto de 2012;209(9):1595-609.
56. Christopher Andrew Lamb, Nicholas A Kennedy, Tim Raine, Philip Anthony Hendy, Philip J Smith, Jimmy K Limdi, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 1 de diciembre de 2019;68(Suppl 3):s1.
57. Laterza L, Piscaglia AC, Minordi LM, Scoleri I, Larosa L, Poscia A, et al. Multiparametric Evaluation Predicts Different Mid-Term Outcomes in Crohn's Disease. *Dig Dis*. 2018;36(3):184-93.
58. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*.

enero de 2015;41(1):77-86.

59. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 30 de septiembre de 2018;27(3):299-306.
60. Haisma SM, Verkade HJ, Scheenstra R, Van Der Doef HPJ, Bodewes FAJA, Van Rheezen PF. Time-to-reach Target Calprotectin Level in Newly Diagnosed Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* octubre de 2019;69(4):466-73.
61. Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E, et al. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* diciembre de 2013;7(12):e678-83.
62. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G, Anupindi S, et al. Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* julio de 2018;16(7):1089-1097.e4.
63. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* abril de 2017;15(4):535-542.e2.
64. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease: Systematic review: cross-sectional imaging in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* julio de 2011;34(2):125-45.
65. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Lecca PG, Forti G, et al. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. *Eur J Intern Med.* junio de 2014;25(5):485-90.
66. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis.* marzo de 2016;10(3):286-95.
67. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane IBD Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 16 de enero de 2018 [citado 14 de junio de 2023]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011450.pub2>
68. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, De Buck Van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A Panel to Predict Long-term Outcome of Infliximab Therapy for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2015;13(3):531-8.
69. Colombel JF, Keir ME, Scherl A, Zhao R, De Hertogh G, Faubion WA, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC. *Gut.* diciembre de 2017;66(12):2063-8.
70. Stragier E, Assche GV. The use of fecal calprotectin and lactoferrin in patients with IBD. *Review.* 2013;
71. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-

- reactive Protein Levels and Erythrocyte Sedimentation Rates with Endoscopic Activity Indices in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* abril de 2014;59(4):829-37.
72. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut.* 1 de febrero de 1991;32(2):174-8.
73. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Gastroenterology.* octubre de 2007;133(4):1099-105.
74. Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, Sagaert X, Geboes K, Ferrante M, et al. Correlation Between the Endoscopic and Histologic Score in Assessing the Activity of Ulcerative Colitis: *Inflamm Bowel Dis.* mayo de 2013;19(6):1194-201.
75. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic Remission: The Ultimate Therapeutic Goal in Ulcerative Colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* junio de 2014;12(6):929-934.e2.
76. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs.* noviembre de 2011;3(6):535-45.
77. Lebwohl M, Emer J, Koutruba N. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* marzo de 2010;123.
78. Davidson NJ, Hudak SA, Lesley RE, Menon S, Leach MW, Rennick DM. IL-12, But Not IFN- γ , Plays a Major Role in Sustaining the Chronic Phase of Colitis in IL-10-Deficient Mice¹. *J Immunol.* 15 de septiembre de 1998;161(6):3143-9.
79. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stüber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med.* 1 de noviembre de 1995;182(5):1281-90.
80. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB, et al. Monoclonal Anti-Interleukin 23 Reverses Active Colitis in a T Cell-Mediated Model in Mice. *Gastroenterology.* junio de 2007;132(7):2359-70.
81. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology.* octubre de 2008;135(4):1130-41.
82. Sandborn WJ, Blank MA, Sands BE, Rutgeerts P. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2012;
83. 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.* 17 de noviembre de 2016;375(20):1946-60.
84. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *The Lancet.* junio de 2022;399(10342):2200-11.
85. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, et al. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated

with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 de abril de 2022;7(4):294-306.

86. 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.* mayo de 2017;45(9):1232-43.

87. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Gutiérrez A, Antolín B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* agosto de 2019;50(3):278-88.

88. Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-Term Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Crohn's Disease Patients: The SUSTAIN Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2 de noviembre de 2022;28(11):1725-36.

89. Johnson AM, Barsky M, Ahmed W, Zullow S, Galati J, Jairath V, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Crohn's Disease: Results From the SUCCESS Consortium. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG [Internet].* 2023;118(2). Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2023/02000/The_Real_World_Effectiveness_and_Safety_of.26.aspx

90. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, Forss A, Söderman C, Bergemalm D, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United Eur Gastroenterol J.* septiembre de 2022;10(7):631-9.

91. Sabhan H, C1 Lördal M2 Johansson F3 Bello F4 Muhsen S2 Wennerström C5 Forsberg O5 Borin A6 Almer S4 Höög C7 Söderman C1. P618 Long-term real-world data of Ustekinumab in Ulcerative Colitis – the Stockholm Ustekinumab study – STOCUSTE. *J Crohns Colitis.* 1 de febrero de 2023;17(Supplement_1):i747-8.

92. Parakkal D, Johnson A, Fenster M, Ramos G, Zulqarnain M, Ullman T, et al. P325 Real-World Effectiveness And Safety Of Ustekinumab In Patients With Ulcerative Colitis: A Multi-Centre Study. *J Crohns Colitis.* 1 de mayo de 2021;15(Supplement_1):S349-50.

93. Hong S, Zullow S, Axelrad J, Chang S, Hudesman D. P087 REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB IN ULCERATIVE COLITIS. *Inflamm Bowel Dis.* 23 de enero de 2020;26(Supplement_1):S73-4.

94. Taxonera C, Olivares D, Olga N LG, Alba C. P525 Real-world effectiveness and safety of ustekinumab in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 1 de febrero de 2023;17(Supplement_1):i652-3.

95. Castro PCSD, Magro DO, Nones RB, Furlan TK, Miranda EF, Kotze PG. USTEKINUMAB IN CROHN'S DISEASE MANAGEMENT: A BRAZILIAN OBSERVATIONAL STUDY. *Arq Gastroenterol.* diciembre de 2022;59(4):501-7.

96. Chebli JMF, Parra RS, Flores C, Moraes AC, Nones RB, Gomes TNF, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Moderate to Severely Active Crohn's Disease: Results from an Early Access Program in Brazil. *J Clin Med.* 31 de octubre de 2022;11(21):6481.

97. Parra RS, Chebli JMF, Queiroz NSF, Damião AOMC, De Azevedo MFC, Chebli LA, et al. Long-term effectiveness and safety of ustekinumab in bio-naïve and bio-experienced anti-tumor necrosis factor patients with Crohn's disease: a real-world multicenter Brazilian study. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2022;22(1):199.
98. Joseph Fiske, Eleanor Liu, Jimmy Limdi, Thomas Conley, Tristan Townsend, Michael Davies, et al. PMO-36 Safety and efficacy of ustekinumab for Crohn's disease in the elderly population. *Gut.* 1 de noviembre de 2021;70(Suppl 4):A95.
99. Papp K, Gottlieb A, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol JDD.* 1 de julio de 2015;14:706-14.
100. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Lipsky P, Gordon RM, Fei K, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase II Open-label Extension Study. *J Rheumatol.* abril de 2022;49(4):380-7.
101. Montero-Vilchez T, Pozo-Román T, Sánchez-Velicia L, Vega-Gutiérrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *J Dermatol Treat.* 2 de enero de 2022;33(1):348-53.
102. Philipp S, Menter A, Nikkels AF, Barber K, Landells I, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in paediatric patients (≥ 6 to < 12 years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol.* octubre de 2020;183(4):664-72.
103. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet.* agosto de 2013;382(9894):780-9.
104. Castro PCS de, Magro DO, Nones RB, Furlan TK, Miranda EF, Kotze PG. USTEKINUMAB IN CROHN'S DISEASE MANAGEMENT: A BRAZILIAN OBSERVATIONAL STUDY. *Arq Gastroenterol.* diciembre de 2022;59(4):501-7.
105. Chebli JMF, Parra RS, Flores C, Moraes AC, Nones RB, Gomes TNF, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Moderate to Severely Active Crohn's Disease: Results from an Early Access Program in Brazil. *J Clin Med.* 31 de octubre de 2022;11(21):6481.
106. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C, Zaltman C, Pinheiro M, Salese L, et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol.* enero de 2020;13:175628482093173.
107. Silvio Danese, Gionata Fiorino, Laurent Peyrin-Biroulet. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut.* 1 de diciembre de 2017;66(12):2179.
108. Chiappetta MF, Viola A, Mastronardi M, Turchini L, Carparelli S, Orlando A, et al. One-year effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: a multicenter real-world study from Italy. *Expert Opin Biol Ther.* 2 de noviembre de 2021;21(11):1483-9.

109. Seow CH, Coward S, Kroeker KI, Stach J, Devitt KS, Targownik LE, et al. Declining Corticosteroid Use for Inflammatory Bowel Disease Across Alberta: A Population-Based Cohort Study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 1 de diciembre de 2022;5(6):276-86.
110. Wong E, Dulai P, Marshall J, Jairath V, Reinisch W, Narula N. P462 Delayed Responders with Ustekinumab in Ulcerative Colitis Have Increased Inflammatory Burden but Similar Long-term Outcomes as Early Responders. *J Crohns Colitis*. 1 de febrero de 2023;17(Supplement_1):i589-91.
111. Yang DH, Yang SK, Park SH, Lee HS, Boo SJ, Park JH, et al. Usefulness of C-Reactive Protein as a Disease Activity Marker in Crohn's Disease according to the Location of Disease. *Gut Liver*. 15 de enero de 2015;9(1):80-6.
112. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*. diciembre de 2017;390(10114):2779-89.
113. Ito T, Maemoto A, Katsurada T, Tanaka H, Motoya S, Ueno N, et al. Long-Term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Crohns Colitis 360*. 1 de octubre de 2020;2(4):otaa061.
114. Chapuis-Biron C, Kirchgesner J, Pariente B, Bouhnik Y, Amiot A, Viennot S, et al. Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study From the GETAID. *Am J Gastroenterol*. noviembre de 2020;115(11):1812-20.
115. Present DH, Mayer L, Braakman T. INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF FISTULAS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. *N Engl J Med*. 1999;
116. J-F Colombel, D A Schwartz, W J Sandborn, M A Kamm, G D'Haens, P Rutgeerts, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 1 de julio de 2009;58(7):940.
117. Bechara CDS, Lacerda Filho A, Ferrari MDLA, Andrade DAR, Luz MMPD, Silva RGD. Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. *Rev Colégio Bras Cir*. abril de 2015;42(2):97-104.
118. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 18 de junio de 2018;18(1):87.
119. Queiroz NSF, Martins CDA, Quaresma AB, Olivera Sendra PA, Ernest-Suarez K, Kotze PG. IBD barriers across the continents: a continent-specific analysis: Latin America. *Ther Adv Gastroenterol*. enero de 2023;16:175628482311679.
120. Alahmadi A, Al Khalaf M, Elnenaei M, Jones J. A158 COST-EFFECTIVENESS OF FECAL CALPROTECTIN AS A DIAGNOSTIC OR MONITORING TOOL FOR IBD: A SINGLE CENTER EXPERIENCE. *J Can Assoc Gastroenterol*. 1 de marzo de 2018;1(suppl_2):235-235.
121. Dalal RS, Esckilsen S, Barnes EL, Pruce JC, Marcus J, Allegretti JR. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2022;20(10):2399-2401.e4.
122. Mateos B, Sáez-González E, Iborra M, Moret I, Cañada A, Tortosa L, et al.

- P576 Ustekinumab levels correlate with induction fecal calprotectin drop-slope and discriminate the need for intensification at week 52 in Crohn's Disease patients. *J Crohns Colitis*. 1 de mayo de 2021;15(Supplement_1):S533-4.
123. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 1 de febrero de 2021;15(2):222-7.
124. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. marzo de 2018;47(5):588-95.
125. Narula N, Wong ECL, Dulai PS, Marshall JK, Colombel JF, Reinisch W. Week 6 Calprotectin Best Predicts Likelihood of Long-term Endoscopic Healing in Crohn's Disease: A Post-hoc Analysis of the UNITI/IM-UNITI Trials. *J Crohns Colitis*. 1 de marzo de 2021;15(3):462-70.
126. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 23 de junio de 2023;jjad108.
127. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 20 de abril de 2023;15(8):1991.
128. Vasudevan J, DiVincenzo C, Feagins LA. Optimizing Nutrition to Enhance the Treatment of Patients With Inflammatory Bowel Disease.
129. Liu J, Ge X, Ouyang C, Wang D, Zhang X, Liang J, et al. Prevalence of Malnutrition, Its Risk Factors, and the Use of Nutrition Support in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1 de junio de 2022;28(Supplement_2):S59-66.
130. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 1 de febrero de 2022;16(2):179-89.
131. Kuehn F, Hodin RA. Impact of Modern Drug Therapy on Surgery: Ulcerative Colitis. *Visc Med*. 2018;34(6):426-31.
132. McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, Parikh A, Faich G, Porter J, et al. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the HealthCore Integrated Research Database. *Curr Med Res Opin*. 2 de septiembre de 2015;31(9):1655-64.