



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**ESTADO ACTUAL DE LA BIBLIOGRAFÍA  
CIENTÍFICA SOBRE LA TERAPIA BIOLÓGICA  
USTEKINUMAB, COMO TERAPIA DE RESCATE  
PARA COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE  
CROHN**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: ERICK ADRIÁN PAUCAR ÁVILA**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI**

**CUENCA – ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**ESTADO ACTUAL DE LA BIBLIOGRAFÍA  
CIENTÍFICA SOBRE LA TERAPIA BIOLÓGICA  
USTEKINUMAB, COMO TERAPIA DE RESCATE  
PARA COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE  
CROHN**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTORA: ERICK ADRIÁN PAUCAR ÁVILA**

**DIRECTOR: DR. LUIS GABRIEL TIGSI**

**CUENCA – ECUADOR**

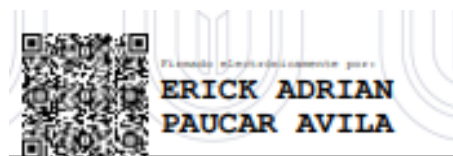
**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Erick Adrián Paucar Ávila** portador(a) de la cédula de ciudadanía N°**0104982921** Declaro ser el autor de la obra: **“ESTADO ACTUAL DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA SOBRE LA TERAPIA BIOLÓGICA USTEKINUMAB, COMO TERAPIA DE RESCATE PARA COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 27 de enero de 2023



.....  
**Erick Adrián Paucar Ávila**

**CI: 0104982921**

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“ESTADO ACTUAL DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA SOBRE LA TERAPIA BIOLÓGICA USTEKINUMAB, COMO TERAPIA DE RESCATE PARA COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN”** realizado por **ERICK ADRIÁN PAUCAR ÁVILA** con documento de identidad **No.0104982921**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 27 de enero de 2023

  
LUIS GABRIEL TIGGS MENDOZA  
Director de tesis

Dr. Luis Gabriel Tiggs  
Médico Generalista  
C.O. 100000000  
BOLIVAR 201000000

**DEDICATORIA:**

**A mis padres Luis y Piedad por haberme formado con amor y paciencia para poder alcanzar cada uno de mis sueños, siendo parte de la mayoría de mis logros incluidos este, a mis hermanos Katherine y David por el apoyo y la fortaleza para continuar adelante.**

**AGRADECIMIENTO:**

**Un especial agradecimiento a Dios, a mis padres, hermanos y amigos que me brindaron el apoyo necesario para culminar con este proceso de estudios y un agradecimiento especial al Dr. Luis Gabriel Tigsi por ser tutor y director de la presente revisión bibliográfica; al Dr. Aldaz y la Dra. Ortiz por las sugerencias brindadas.**

## RESUMEN

**Antecedentes:** Se denomina Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) a dos patologías como son la “colitis ulcerativa” y la “enfermedad de Crohn”, estas entidades son generalmente de origen multicausal siendo la inflamación su principal característica, pueden verse afectados otros órganos según el grado de severidad.

**Objetivo:** Conocer el estado actual de la bibliografía científica sobre la terapia biológica Ustekinumab, como terapia de rescate para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo de las bases científicas como SCIELO, PUBMED, ELSEVIER, COCHRANE de revistas indexadas. Se usó el método PRISMA para la elección de datos publicados de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2022.

**Resultados:** Esta revisión bibliográfica evidencia que el, Ustekinumab puede usarse en el tratamiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en todos sus estadios, sobre todo en pacientes que no hayan respondido a tratamientos previos, se muestra que es seguro usar, pues se han visto resultados en estudios previos, y se recomienda que se realicen cribados endoscópicos tempranos para un mejor resultado.

**Conclusiones:** la evidencia reciente sugiere que el uso de este medicamento innovador confirma las cifras de efectividad y seguridad que surgieron de los estudios de registro; aunque se sugieren realizar ensayos clínicos en poblaciones más amplias y en tiempos más prolongados de tiempo con el fin de recopilar toda la información posible sobre efectos adversos.

**Palabras clave:** Ustekinumab, enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa.

## ABSTRACT

**Background:** Inflammatory Bowel Disease (IBD) is denominated to two pathologies such as "ulcerative colitis" and "Crohn's disease". These illnesses are generally multi-causal in origin, with inflammation as the main characteristic, and other organs may be affected depending on the severity.

**Objective:** To know the current status of the scientific literature on the Ustekinumab biological therapy as salvage therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease.

**Methodology:** A narrative bibliographic review of scientific databases such as SciELO, PubMed, Elsevier, and Cochrane of indexed journals was carried out. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method was used to select data published from January 2015 to December 31, 2022.

**Results:** This literature review provides evidence that Ustekinumab can treat ulcerative colitis and Crohn's disease in all stages, especially in patients who have not responded to previous treatments. It is proven safe to use from results observed in previous studies, but early endoscopic screening is recommended for better results.

**Conclusions:** Recent evidence suggests that the use of this innovative drug confirms the effectiveness and safety figures that emerged from the registry studies. However, clinical trials in larger populations and over extended periods are suggested to gather as much information as possible on potential adverse effects.

**Keywords:** Ustekinumab, Crohn's disease, ulcerative colitis

## INDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
CAPITULO I.....	11
1.1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1. JUSTIFICACIÓN.....	14
CAPITULO III.....	15
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
CAPITULO IV.....	16
Criterios de Inclusión y exclusión.....	16
Criterios de Inclusión:.....	16
Criterios de Exclusión.....	16
Estrategia de búsqueda.....	17
Base de datos.....	17
Términos de la búsqueda o palabras clave.....	17
• Idioma.....	17
• Período de tiempo.....	17
• Síntesis y presentación de los resultados. (Método PRISMA).....	17
Tabla de evidencia de los artículos incluidos.....	18
CAPITULO V.....	19
CAPÍTULO VI.....	30
6. DISCUSIÓN.....	30
CAPITULO VII.....	32

<b>7.1. CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>CAPITULO VIII</b> .....	33
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b> .....	33

## CAPITULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

Se denomina Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) a dos patologías como son la “colitis ulcerativa” y la “enfermedad de Crohn”, estas entidades son generalmente de origen multicausal siendo la inflamación su principal característica, pueden verse afectados otros órganos según el grado de severidad (1,2,3).

Las patologías intestinales en la última década han sido cada vez más frecuentes, aunque estas tenían un tratamiento al que podemos llamar tradicional se han venido probando y desarrollado fármacos biológicos, que son producidos o derivados de organismos vivos y representan el sector de mayor crecimiento en la industria farmacéutica mundial (1).

En muchos casos la colitis ulcerosa (CU) no ha podido ser tratada con “aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores” que son tratamiento base con el que se los maneja (8,9). El incremento de pacientes de pacientes que no tienen la respuesta esperada al tratamiento de primera línea o a su vez los efectos secundarios son intolerables está indicado la administración de Ustekinumab tanto para la Colitis ulcerosa, como para la Enfermedad Crohn de moderada a grave (5,6,7).

Ustekinumab se trata de un: “anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40 de las interleucinas IL-12 y IL-23 que supone una alternativa en estos pacientes”. Hasta ahora estaba aprobado únicamente para enfermedad de Crohn (2).

En septiembre de 2019, se publicaron los resultados de un gran ensayo clínico de fase 3, el ensayo UNIFI (A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis). UNIFI se inició en julio. 2015 e incluyó un total de 961 pacientes con CU demostrando que Ustekinumab también es efectivo y seguro en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. En base a estos resultados, fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) en septiembre de 2019 y octubre de 2019, respectivamente (3).

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio Ko et al (4), realizado en Japón se incluyeron 2499 pacientes, con colitis ulcerativa, se determinó que el anticuerpo monoclonal en mención, tuvo una mayor persistencia en comparación con los agentes anti-TNF (HR: 1,79, IC del 95 %: 1,32-2,38,  $P < 0,01$ ). Las tasas de persistencia de EC a los 12 meses fueron Ustekinumab 80,0 %, vedolizumab 73,5 %, infliximab 68,1 % y adalimumab 64,2 % ( $P = 0,01$ ). En CU moderada-grave, vedolizumab tuvo una mayor persistencia en comparación con los agentes anti-TNF (HR: 1,67, IC 95%: 1,27-2,18  $P < 0,001$ ). Las tasas de persistencia de la CU a los 12 meses fueron vedolizumab 73,4 %, infliximab 61,1 % y adalimumab 45,5 % ( $P < 0,001$ ). La combinación con inmunomoduladores no aumentó significativamente la persistencia en la terapia sin anti-TNF ( $P > 0,05$ ). Las tiopurinas aumentaron la persistencia de los agentes anti-TNF en EC ( $P < 0,001$ ) y CU ( $P = 0,03$ ). La terapia combinada con metotrexato aumentó la persistencia de los agentes anti-TNF en la EC ( $p = 0,001$ ) únicamente.

Por otro lado el trabajo de Omoniyi et al (5) en USA se conoció que en pacientes con colitis ulcerosa, las concentraciones séricas de Ustekinumab proporcionales a la dosis, no se vieron afectadas por el tratamiento previos con inmunomoduladores biológicos o concomitantes, alcanzaron el estado de equilibrio con la segunda dosis de mantenimiento. Las concentraciones séricas se asociaron con características clínicas e histológicas de eficacia y normalización de los marcadores de inflamación. El umbral de concentración de la semana 8 para la inducción de la respuesta fue de 3,7  $\mu\text{g/mL}$ . Una concentración sérica mínima en estado estacionario de 1,3  $\mu\text{g/mL}$ , estas concentraciones se asociaron con una tasa más alta de remisión clínica en comparación con los pacientes que tenían concentraciones séricas más bajas. Las concentraciones séricas de Ustekinumab no se asociaron con infecciones, infecciones graves o eventos adversos graves.

En la investigación de Thunberg et al (6) en Suiza se observó que de los 133 pacientes con colitis ulcerosa, solo tres no habían recibido productos biológicos ni tofacitinib (inhibidor de la cinasa jano). Las tasas de persistencia de

Ustekinumab fueron 115/133 (86 %) a las 16 semanas y 89/133 (67 %) en el último seguimiento, es decir, después de una mediana de seguimiento de 32 semanas (rango intercuartil 19-56). Las tasas de remisión clínica fueron del 17 % a las 16 semanas y del 32 % en el último seguimiento. Las tasas correspondientes para la remisión bioquímica fueron 14% y 23%. La mediana de la concentración de calprotectina fecal disminuyó de 740 µg/g al inicio a 98 µg/g en el último seguimiento ( $p < 0,01$ ,  $n = 37$ ). Se observó una mejora en cada dimensión de la SHS entre el inicio y el último seguimiento ( $p < 0,01$  para cada dimensión,  $n = 46$ ). El sexo masculino se asoció con la persistencia de Ustekinumab a las 16 semanas (odds ratio ajustado = 4,00, intervalo de confianza del 95%: 1,35-11,83). En esta cohorte nacional del mundo real de pacientes con colitis ulcerosa con fracasos farmacológicos previos, incluidos otros productos biológicos y tofacitinib, Ustekinumab se asoció con altas tasas de persistencia del fármaco y mejoras en las medidas clínicas, bioquímicas y de calidad de vida relacionada a la salud CVRS.

### **Formulación de pregunta de investigación**

¿Cuál es el estado actual de la bibliografía científica sobre la terapia biológica Ustekinumab, como terapia de rescate para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn?

## **1. JUSTIFICACIÓN**

Recientemente ha sido aprobado ustekinumab para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, del tipo IgG1, que se une a las interleucinas IL-12 e IL-23 por medio de la subunidad p40, bloqueando así la cascada inflamatoria que desencadenan estas citosinas. Ustekinumab ha demostrado ser eficaz en los ensayos clínicos que han permitido la aprobación del fármaco para la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, por ello es importante conocer cuáles son los resultados de los estudios y ensayos clínicos publicados al respecto, pues de allí parte el interés científico de este estudio, así como el interés social al poder aplicar tratamientos innovadores en la sociedad.

## **CAPITULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

1. Conocer el estado actual de la bibliografía científica sobre la terapia biológica Ustekinumab, como terapia de rescate para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Identificar la eficacia y seguridad la eficacia del uso del Ustekinumab, como terapia de rescate para colitis ulcerosa.
2. Describir la eficacia y seguridad del Ustekinumab, como terapia de rescate para enfermedad de Crohn.

## **CAPITULO IV**

### **Diseño**

Se realizo una revisión bibliográfica

### **Criterios de Inclusión y exclusión**

Criterios de Inclusión:

- Artículos científicos originales publicados entre enero de 2017 y noviembre de 2022.
- Artículos que aborden el tema tanto en idioma inglés y español
- Metanálisis, ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados, artículos de revisión, estudios observacionales.
- Artículos que aborden terapia biológica Ustekinumab, como terapia de rescate para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en la población adulta.

Criterios de Exclusión

- Tesis
- Artículos en revistas no indexadas.
- Artículo con metodología no especificada o poco clara
- Casos clínicos
- Serie de casos clínicos

## **Estrategia de búsqueda**

### **Base de datos**

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron los siguientes buscadores en el área médica: Pubmed, Scielo, Scopus, Redalyc, Latindex.

Términos de la búsqueda o palabras clave

Se usaron las siguientes palabras claves a través del DECS:

“terapia biológica”, “Ustekinumab”, “colitis ulcerosa” y “enfermedad de Crohn”.

- **Idioma**

Se revisaron artículos en los siguientes idiomas: español, inglés y portugués.

- **Período de tiempo**

Artículos publicados entre el 1 de enero de 2017 hasta el 2022.

- **Síntesis y presentación de los resultados. (Método PRISMA)**

El procedimiento para la selección se lo realizó en 4 fases : identificación, selección, elegibilidad e inclusión. La primera fase se identificó el tema, en esta se seleccionaron los documentos a través de la búsqueda, en las cinco bases de datos descritas anteriormente, en la segunda etapa se establecieron como criterios de inclusión artículos originales, publicados en inglés, español y portugués con un texto completo y online; en la tercera etapa se realizó la selección primaria de las publicaciones, y la fase final se realizó la evolución con todos los criterios

de estudio cumpliendo los objetivos planteados; la propuesta descrita cumple con la normativa PRISMA

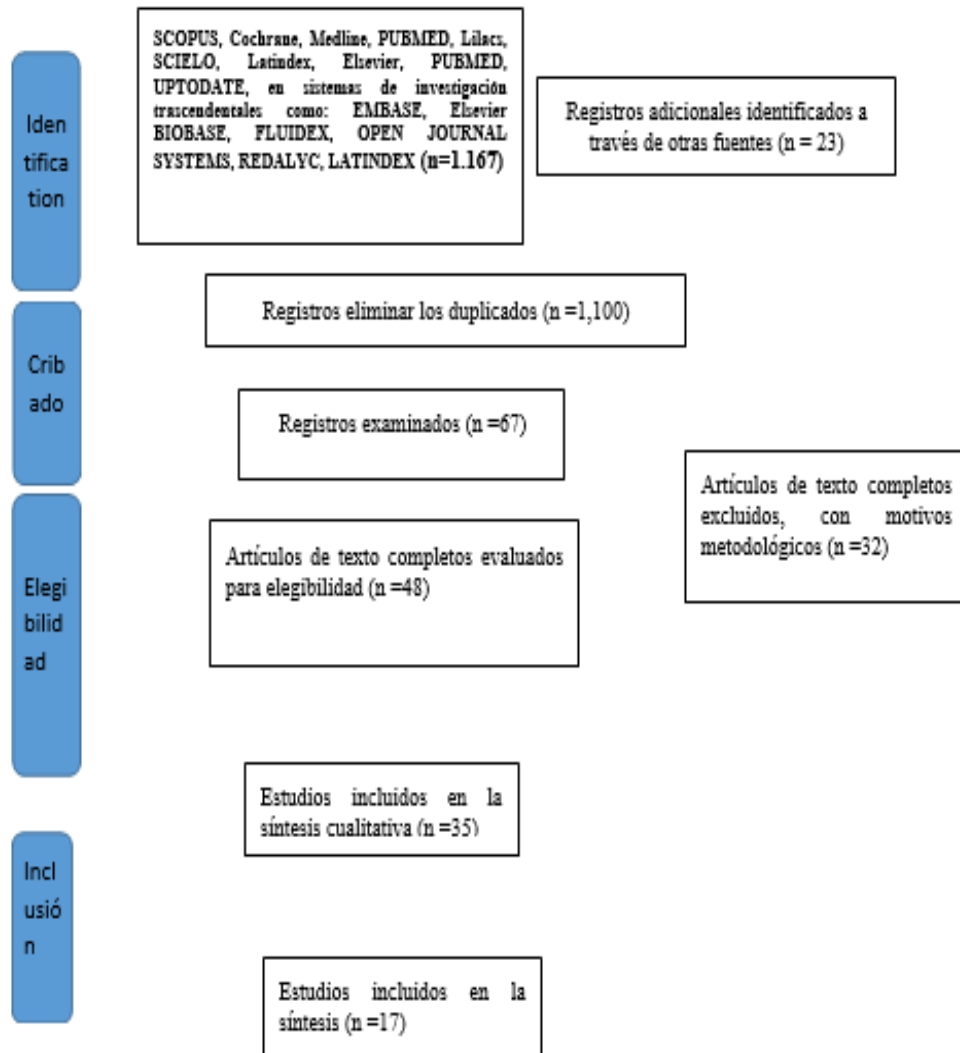
Los resultados se presentarán en tablas de evidencia y un diagrama de flujo donde se exhibirá el proceso de selección e inclusión de artículos.

Tabla de evidencia de los artículos incluidos

<b><i>Título</i></b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b> <b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Principales resultados</b>

## CAPITULO V

**FIGURA 1. DIAGRAMA PRISMA DEL PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.**



Realizado por: Erik Paucar

Fuente: Prisma

## **Desarrollo**

Las patologías como la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn, se identifica por tener componentes inflamatorios, crónicos y recurrentes que van desde síntomas leves hasta severos que terminan por afectar órganos aledaños (2). El tratamiento convencional consiste en usar aminosalicilatos, corticosteroides, inmunosupresores que no son suficientes, pues no causan la respuesta esperada o tiene efectos secundarios; por ello la llegada de medicamentos biológicos como el Ustekinumab constituye una alternativa para el tratamiento con resultados alentadores (5).

### ***Uso Ustekinumab como terapia de rescate en colitis ulcerativa.***

En el trabajo de Ochsenkühn et al (3) se aplicó el fármaco biológico mencionado de forma intravenosa con 6 mg/kg, seguida de una inyección subcutánea semanal una vez cada ocho semanas de 90 mg y como resultado primario se obtuvo la remisión clínica al año, definida como una puntuación de  $\leq 3$  puntos en la puntuación de Lichtiger (índice de actividad de la colitis). También se pudo conocer que con la terapia con Ustekinumab en los pacientes analizados redujo de 8,5 puntos en la puntuación de Lichtiger (rango 1-12) al inicio a 2,0 puntos al año (rango 0-5,5) y las puntuaciones de la endoscopia Mayo cayeron de una mediana de dos puntos (rango 1-3 , media de 2,3) al inicio hasta una mediana de un punto (rango 1–3, media de 1,4) al año.

Otro estudio que se enfoca en este tema es el de Danese et al, donde establece que el Ustekinumab presenta evidencia de alta calidad para la terapia en Colitis Ulcerosa, no obstante, faltan ensayos directos, especialmente para terapias con anticuerpos monoclonales y moléculas pequeñas. La posición óptima de las terapias en estos algoritmos sigue sin estar clara. Mientras que para Shim et al (7) el uso de este tratamiento biológico ha brindado alternativas innovadoras para los individuos que no han resistido a la terapia anti-factor de necrosis tumoral (TNF), sin embargo, quedan aún hay dudas de cómo se puede utilizar mejor estos nuevos agentes terapéuticos.

En el trabajo de Sands et al (8) los pacientes que tuvieron remisión clínica en la semana 8, que recibieron Ustekinumab intravenoso a una dosis de 130 mg (15,6 %) o 6 mg por kilogramo (15,5 %) fue significativamente mayor que el de los pacientes que recibieron placebo (5,3 %). ( $P < 0,001$  para ambas comparaciones).

De los que respondieron a la terapia de inducción con el medicamento monoclonal y se sometieron a una segunda aleatorización, el porcentaje de pacientes que tuvieron remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor entre los asignados a 90 mg de Ustekinumab subcutáneo cada 12 semanas (38,4 %) o cada 8 semanas (43,8%) que entre los asignados al placebo (24,0%) ( $P=0,002$  y  $P<0,001$ , respectivamente)

El trabajo de Scherl et al (9), deja ver que los 284 estudiados en la población aleatorizada que fueron tratados con Ustekinumab, de ellos 139 estaban recibiendo corticosteroides al inicio del mantenimiento. De estos, el 91,4% ( $n=127$ ) ya no recibía corticosteroides en la semana 152. La dosis promedio de corticosteroides equivalente a prednisona entre los pacientes que recibieron corticosteroides al inicio del mantenimiento en el grupo que fue de 15,4 mg/día al inicio del mantenimiento y 1,7 mg/día en las semanas 44 y 152. En el grupo q12w, las dosis promedio equivalentes a prednisona fueron 15,4, 1,0 , y 4,6 mg/día, respectivamente. Los resultados fueron similares para las dosis de mantenimiento q8w y q12w.

La investigación de Pluguese et al, (10) mostro que los respondedores clínicos de la semana 8 se volvieron a aleatorizar en tres brazos de mantenimiento diferentes: 90 mg de Ustekinumab por vía subcutánea cada 12 semanas (cada 12 semanas), cada 8 semanas o placebo. La remisión clínica se registró en el 38,4 % de q12w, el 43,8 % de q8w y el 24 % de los individuos con placebo. Además, un porcentaje significativamente mayor de pacientes mantuvo la respuesta clínica hasta la semana 44 (71,0 %, 68,0 % versus 44,6 %,  $p < 0,001$  para ambas comparaciones), logró una mejoría endoscópica (51,1 %, 43,6 % versus 28,6 %,  $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ , respectivamente), remisión clínica libre de esteroides (42,0%, 37,8% versus 23,4%,  $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ ), y HM histoendoscópica (45,9%, 38,8% y 24,1%,  $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ , respectivamente) en la semana 44.

Para Veisman et al (11), este fármaco muestra ser seguro y efectivo en pacientes con colitis ulcerativa refractaria con antecedentes de múltiples terapias biológicas, también en la población pediátrica, se ha informado su eficacia en pacientes pediátricos con tratamiento anti-TNF.

EL ensayo de Biancone (12) este fármaco ha sido seguro en el tratamiento de la colitis ulcerosa, pues este fármaco puede proporcionar un beneficio clínico en una variedad de entornos en pacientes con colitis ulcerosa, incluso para aquellos con múltiples fracasos del tratamiento, que son relativamente comunes en la práctica clínica diaria.

Por último, Chiappetta et al (13), realizó un trabajo con un total de 68 pacientes donde casi todos los pacientes (97%) tenían experiencia con productos biológicos. En las semanas 24 y 52, el 31 % y el 50 % de los pacientes alcanzaron la remisión clínica sin esteroides, el 84 % y el 82 % tuvieron respuesta clínica, respectivamente. Al final del seguimiento, hubo una reducción significativa del pMS desde el inicio ( $p < 0,001$ ) y del uso de esteroides ( $p < 0,001$ ). En la semana 52, el 22% de las endoscopias disponibles (18/38) mostraron cicatrización de la mucosa. La probabilidad de persistir en la terapia en la semana 52 fue del 87%. Sólo se produjo un evento adverso.

**TABLA 1. USO USTEKINUMAB COMO TERAPIA DE RESCATE EN COLITIS ULCERATIVA.**

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Año</b> <b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Principales resultados</b>
<i>Ochsen kühn et al (3)</i>	Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis	Alemania, 2020	Retrospectivo	Los datos de la vida real respaldan a Ustekinumab como una opción de tratamiento eficaz y segura en la terapia en colitis ulcerosa severa con antecedentes de terapias biológicas.
<i>Danese et al,</i>	Positioning Therapies in Ulcerative Colitis	Italia, 2020	Revision de la literatura	Ustekinumab presenta eficacia y seguridad, no obstante requiere de mas estudios clínicos.

<i>Shim et al (7)</i>	A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases	Singapur 2018.	Estudio Randomizado	El uso Ustekinumab, un inhibidor de IL 12/23 p40, han brindado las tan esperadas alternativas fuera de su clase para los pacientes con colitis ulcerativa que han fracasado en otras terapias.
<i>Sands et al (8)</i>	Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis	USA, 2019.	Estudio Randomizado	Ustekinumab fue más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa.
<i>Scherl et al (9)</i>	DOP86 Corticosteroid-sparing effects of ustekinumab therapy for Ulcerative Colitis through 3 years: UNIFI long-term extension	USA 2021	Randomizado	La terapia de mantenimiento con Ustekinumab, con regímenes de dosificación cada 8 y 12 semanas, fue eficaz para reducir y eliminar el uso de corticosteroides en pacientes con CU durante 3 años.
<i>Plugliese et al, (10)</i>	Targeting IL12/23 in ulcerative colitis: update on the role of ustekinumab	Italia, 2022	Revision	En el ensayo pivotal de fase III UNIFI de ustekinumab mostró una superioridad sobre el placebo en los resultados clínicos y endoscópicos; además, se caracterizó por un perfil de seguridad favorable, con una tasa de eventos adversos similar a la del placebo. La evidencia reciente de experiencias de la vida real ha comenzado a acumularse, lo que

				generalmente confirma las cifras de efectividad y seguridad que surgieron de los estudios de registro.
<i>Veisman et al (11).</i>	Ustekinumab in ulcerative colitis- insights from the real-world data	Isarel, 2022	Revision de la literature.	Existe Eficacia de ustekinumab en pacientes con tratamiento anti-TNF.
<i>Biancone (12)</i>	Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion	Italia, 2020	Ensayo clinico	Los ensayos clínicos futuros deben comparar la eficacia de Ustekinumab con los agentes biológicos existentes en el tratamiento de la colitis ulcerosa.
<i>Chiapetta et al (13).</i>	One-year effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: a multicenter real-world study from Italy	Italia, 2021.	Estudio, retrospectivo	Los datos de nuestra cohorte de la vida real de pacientes con CU refractaria sugieren una efectividad satisfactoria y una buena seguridad de ustekinumab.

Realizado por: Erik Paucar

Fuente: artículos revisados

### **Uso Ustekinumab como terapia en la enfermedad de Crohn**

En el trabajo de Shim et al (14), 20 pacientes con enfermedad de Crohn tratados con Ustekinumab y 40 pacientes tratados con anti-TNF se incluyeron con una mediana de exposición al tratamiento preoperatorio de 6,5 meses y 18 meses, respectivamente ( $p = 0,01$ ). La obstrucción intestinal fue la indicación quirúrgica más común en ambas cohortes. Los pacientes tratados con UST tenían más probabilidades de requerir una ostomía (70,0 % frente a 12,5 %,  $p < 0,001$ ) y de estar en terapia combinada con corticosteroides sistémicos o inmunomoduladores concurrentes (azatioprina o metotrexato) (25,0 % frente a

2,5 %,  $p=0,01$ ). A pesar del aumento del uso concomitante de inmunosupresión en la cohorte tratada con UST, no hubo diferencias significativas en las infecciones de heridas postoperatorias tempranas o tardías (1/20 en la cohorte UST, 2/40 en la cohorte anti-TNF,  $p=1,00$ ), fuga anastomótica (0/20 en la cohorte UST, 3/40 en la cohorte anti-TNF,  $p=0,54$ ), o íleo posoperatorio/obstrucción (3/20 en la cohorte UST, 4/40 en la cohorte anti-TNF,  $p=0,67$ ).

En el trabajo de Laube et al (15), se observó que el Ustekinumab atraviesa fácilmente la placenta a través del transporte activo, por lo que teóricamente pueden afectar el desarrollo fetal. No obstante, para Weaver et al (16) que analizó 56 pacientes con enfermedad de Crohn que después de uso de Ustekinumab, los que respondieron demostraron una inflamación de la bolsa significativamente menor en la endoscopia en comparación con los que no respondieron (29 % frente a 100 %;  $P=0,023$ ). Un índice de masa corporal medio más alto en la inducción (26,3 frente a 23,7;  $P=0,033$ ) y el sexo masculino (83 % frente a 30 %;  $P=0,014$ ) fueron predictores significativos de falta de respuesta a ustekinumab en pacientes con CD del reservorio.

Los resultados obtenidos Liefferinckx et al (17), en 152 pacientes con enfermedad de Crohn muestran que todos los pacientes estuvieron expuestos al menos a un agente anti-TNF $\alpha$ , y el 69,7 % estuvo expuesto incluso a dos anti-TNF $\alpha$  y Ustekinumab, después de 1 año, el 42,1 % y el 25,7 % de los pacientes habían experimentado una respuesta clínica y una remisión clínica, respectivamente, y un 38,8 % y un 24,3 % habían logrado una respuesta clínica y una remisión sin esteroides, respectivamente; El 38,8% de los pacientes suspendieron el tratamiento durante los 12 meses de seguimiento. La ubicación en el colon predijo la respuesta clínica al año, y el índice de masa corporal [IMC] bajo al inicio del estudio fue un predictor negativo de la remisión clínica. La resolución de la artralgia se asoció con la respuesta clínica a lo largo del tiempo. El 17,9 % de los pacientes informaron artralgia de novo en la Semana 8 y el 13,5 % de los pacientes en la Semana 52.

Así mismo Mohamed (18) realizaron una revisión sistemática de la literatura actual donde se vio que después del uso de Ustekinumab, las proporciones agrupadas de pacientes que experimentaron una respuesta a la fístula fueron 41,0 % (95 % IC 23,9–60,6 %), I2 = 85 %, 39,7 % (95 % IC 24,3–57,4 %), I2 = 69 % y 55,9 % (95 % IC 40,8–69,9 %, I2 = 67 % en las semanas 8, 24 y 52, respectivamente. En cuanto a la remisión de la fístula, las proporciones agrupadas fueron 17,1 % (IC 95 % 8,1–32,7 %), I2 = 45 %, 17,7 % (95 % IC 1,8–71,9 %), I2 = 68 % y 16,7 % (IC 95 % 3,0–56,5 %, I2 = 51 % en las semanas 8, 24 y 52, respectivamente.

Así mismo El moursi et al (20), presentó el caso de un paciente donde se evitaron complicaciones quirúrgicas posteriores después de cambiar a terapias combinadas de vedolizumab y ustekinumab cada 4 semanas. Este caso aboga por un enfoque personalizado para la terapia basado en el fenotipo de la enfermedad y demuestra que la terapia combinada con ustekinumab y vedolizumab es una opción viable para pacientes con enfermedad estenosante.

Otro estudio es el de Dalal et al (21), donde en 123 pacientes que se sometieron a una intensificación de la dosis de Ustekinumab, donde la regresión logística multivariable demostró que la enfermedad perianal, el índice de Harvey-Bradshaw y el uso de opioides en el momento de la intensificación se asociaron con la imposibilidad de lograr la remisión. Pero la regresión de Cox demostró que la enfermedad perianal y el uso de corticosteroides en el momento de la intensificación se asociaron con un tiempo más corto de remisión con el uso del nuevo biológico

**TABLA 2. USO USTEKINUMAB COMO TERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN'S**

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Año</b> <b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Principales resultados</b>
<i>Laube et al (14).</i>	Use of medications during pregnancy and	Australia, 2020	Revisión de literatura	ustekinumab y tofacitinib atraviesan fácilmente la placenta a través del transporte activo, por lo que

	breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis			teóricamente pueden afectar el desarrollo fetal.
<i>Weaver et al (15)</i>	Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Crohn's Disease of the Pouch in a Multicenter Cohort	EE.U U, 2019	Multicentrico de cohorte	En esta población de pacientes refractarios, ustekinumab parece ser un tratamiento seguro y eficaz en pacientes que no han recibido tratamiento biológico previo y aquellos con falla previa a la terapia anti-TNF o vedolizumab.
<i>Liefferinck x et al (16).</i>	Long-term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease Who Failed Biologic Therapies: A National Cohort Study	Belgi ca, 2019	Estudio multicentrico, retrospectivo.	Este estudio de cohorte del mundo real confirma la eficacia de la UST en pacientes con EC expuestos previamente a varios productos biológicos. Ustekinumab fue bien tolerado con respecto a los eventos adversos.
<i>Mohamed (17)</i>	Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature	Egypto 2021	Revisión sistemática	En esta revisión sistemática con metanálisis, encontramos una señal de eficacia de ustekinumab en la PCD fistulizante, lo que enfatiza que estos pacientes podrían beneficiarse de esta terapia.

<p><i>Ko et al (4).</i></p>	<p>Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study</p>	<p>Australia, 2021</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>La terapia con Ustekinumab, resultó eficaz en pacientes con enfermedad de Crohns que no han usado otros biológicos.</p>
<p><i>Bruce et al (18)</i></p>	<p>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</p>	<p>USA, 2022</p>	<p>Studio randomizado multicentrico doble ciego.</p>	<p>Tanto las monoterapias con ustekinumab como con adalimumab fueron muy eficaces en esta población de pacientes sin tratamiento biológico previo, sin diferencias en el resultado primario entre los fármacos.</p>

<i>Elmoursi et al (19)</i>	Double Biologic Therapy for Refractory Crohn's Disease: A Successful Case of Deep Remission with Ustekinumab and Vedolizumab	USA et al	Reporte de caso.	Se evitaron complicaciones quirúrgicas posteriores después de cambiar a terapias combinadas de vedolizumab y ustekinumab cada 4 semanas.
<i>Dalal et al (20)</i>	Predictors of Ustekinumab Failure in Crohn's Disease After Dose Intensification	USA, 2020	Estudio retropectivo de cohort.	La enfermedad perianal, el índice de Harvey-Bradshaw, el uso actual de opioides y el uso actual de corticosteroides se asocian con el fracaso de Ustekinumab después de la intensificación de la dosis en la Enfermedad de Crohns. Se necesitan estudios prospectivos más grandes para corroborar estos hallazgos y guiar las estrategias terapéuticas para los pacientes que pierden la respuesta a la dosis estándar de ustekinumab.

**Realizado por:** Erik Paucar

**Fuente:** artículos revisados

## CAPÍTULO VI

### 6. DISCUSIÓN

Al consultar la bibliografía se ha podido determinar que los biológicos han constituido una alternativa eficaz en el tratamiento enfermedades autoinmunes, sus efectos adversos también se identifican y describen cada vez más en la literatura, en este caso se llevó a cabo una extensa revisión bibliográfica donde el Ustekinumab ha funcionado de manera excelente como terapia de salvataje en enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Así también en base al análisis de los artículos incluidos se ha podido determinar que los individuos diagnosticados con (EII) suelen necesitar fármacos de características inmunológicas para el tratamiento, no obstante, el uso del Ustekinumab ha sido probado en varios ensayos y estudios de cohorte y multicéntricos con buenos resultados tanto en colitis ulcerativa como en la enfermedad de Crohn (21), esto se compara con lo publicado por el Grupo Español de que investigó CU y EC donde mencionan que el tratamiento con agentes biológicos ha sido de gran ayuda en el caso de fracasar con otros métodos de tratamientos convencionales.

En el caso del tratamiento de colitis ulcerosa, los artículos evidencian que el manejo terapéutico que se basa en esteroides aún representa un desafío clínico crítico, pues se aplican tratamientos de inducción eficaz y de acción rápida combinados con agentes terapéuticos de mantenimiento; al usar Ustekinumab se vieron resultados de remisión y de mejoría pues el uso de este agente biológico en varios casos se asoció significativamente a resultados positivos en los pacientes estudiados, estos resultados son comparables con lo encontrado por Ganzemblen (22) donde en un paciente se reinició la terapia con ciclosporina intravenosa y, ante signos de respuesta clínica, se aplicó terapia adicional con ustekinumab. Después de 11 semanas de terapia combinada bien tolerada con ciclosporina y ustekinumab, se suspendió la ciclosporina tras la remisión clínica y endoscópica. Posteriormente, el tratamiento con ustekinumab ha sido efectivo para mantener la remisión durante el período de seguimiento de 195 días.

Esta revisión bibliográfica evidencia que él, Ustekinumab está puede usarse en el tratamiento de EC en todos sus estadios, sobre todo en pacientes no hayan respondido a

tratamientos previos , esto es compatible con lo publicado por Sadborn et al (23) donde muestran se muestra ye es seguro usar Ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn, pues se han visto resultados en estudios previos, y se recomienda que se realicen cribados endoscópicos tempranos para un mejor resultado. .

Feagan et al (24), en su ensayo fase2b CERTIFI mostro que administrando una dosis de 1, 3 y 6mg/kg peso en 6 semanas se obtuvo mejores resultados que con el placebo, resultados que siguen la tendencia de los artículos incluidos.

## **CAPITULO VII**

### **7.1. CONCLUSIONES.**

Varios de los estudios incluidos evidencian que el uso del anticuerpo monoclonal Ustekinumab es adecuado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales pues los resultados muestran que se caracterizó por un perfil de seguridad favorable, con una tasa de eventos adversos mínima.

En los estudios citados se pudo observar también que los pacientes en quienes se usó este medicamento biológico alcanzaron la remisión tanto clínica como endoscópica, que ha llevado a la aprobación de Ustekinumab para el tratamiento de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn tanto por la FDA, EudraVigilance y UNFI pues se establece como una opción de tratamiento eficaz y segura en pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal y han fracasado con otros medicamentos convencionales.

En conclusión, la evidencia reciente sugiere que el uso de este medicamento innovador confirma las cifras de efectividad y seguridad que surgieron de los estudios de registro; aunque se sugieren realizar ensayos clínicos en poblaciones mas amplias y en tiempos más prolongados de tiempo con el fin de recopilar toda la información posible sobre efectos adversos.

## CAPITULO VIII

### 8. BIBLIOGRAFIA

1. Abreu C, Sarmento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. diciembre de 2017;49(12):1289-97.
2. Lorenzo González L, Valdés Delgado T, Vázquez Morón JM, Castro Laria L, Leo Carnerero E, Maldonado Pérez MB, et al. Ustekinumab en la enfermedad de Crohn: resultados en la vida real y posibles factores de respuesta. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;272-9.
3. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United Eur Gastroenterol J*. 1 de febrero de 2020;8(1):91-8.
4. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):292-301.
5. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 de septiembre de 2020;18(10):2244-2255.e9.
6. 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*. 2022;10(7):631-9.
7. Shim HH, Chan PW, Chuah SW, Schwender BJ, Kong SC, Ling KL. A review of vedolizumab and ustekinumab for the treatment of inflammatory bowel diseases. *JGH Open*. 2018;2(5):223-34.
8. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns 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.
9. Scherl EJ, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, et al. DOP86 Corticosteroid-sparing effects of ustekinumab therapy for Ulcerative Colitis through 3 years: UNIFI long-term extension. *J Crohns Colitis*. 1 de mayo de 2021;15(Supplement\_1):S117-8.

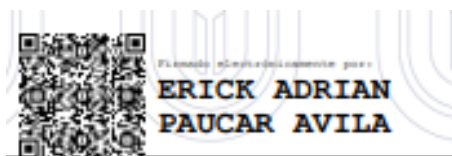
10. Pugliese D, Privitera G, Fiorani M, Parisio L, Calvez V, Papa A, et al. Targeting IL12/23 in ulcerative colitis: update on the role of ustekinumab. *Ther Adv Gastroenterol*. 1 de enero de 2022;15:17562848221102284.
11. Veisman I, Kopylov U. Ustekinumab in ulcerative colitis- insights from the real-world data. *United Eur Gastroenterol J*. septiembre de 2022;10(7):621-2.
12. Biancone L, Ardizzone S, Armuzzi A, Castiglione F, D'Inca R, Danese S, et al. Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 1 de noviembre de 2020;20(11):1321-9.
13. 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.
14. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Use of medications during pregnancy and breastfeeding for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 4 de marzo de 2021;20(3):275-92.
15. Weaver KN, Gregory M, Syal G, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, et al. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Crohn's Disease of the Pouch in a Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 14 de marzo de 2019;25(4):767-74.
16. Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Noman M, Van Kemseke C, Macken E, et al. Long-term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease Who Failed Biologic Therapies: A National Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 28 de octubre de 2019;13(11):1401-9.
17. Attauabi M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2 de enero de 2021;56(1):53-8.
18. 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*. 11 de junio de 2022;399(10342):2200-11.
19. Elmoursi A, Barrett TA, Perry C. Double Biologic Therapy for Refractory Strictureing Crohn's Disease: A Successful Case of Deep Remission with Ustekinumab and Vedolizumab. *Inflamm Bowel Dis*. 18 de junio de 2020;26(7):e62-3.
20. Dalal RS, Njie C, Marcus J, Gupta S, Allegretti JR. Predictors of Ustekinumab Failure in Crohn's Disease After Dose Intensification. *Inflamm Bowel Dis*. 1 de agosto de 2021;27(8):1294-301.
21. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la

- enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de marzo de 2018;41(3):205-21.
22. Successful cyclosporin and ustekinumab combination therapy in a patient with severe steroid-refractory ulcerative colitis - Ingo Ganzleben, Carol Geppert, Lourdes Osaba, Simon Hirschmann, Andreas Nägel, Christian Glück, Arthur Hoffman, Timo Rath, Daniel Nagore, Markus F. Neurath, Raja Atreya, 2020 [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756284820954112>
23. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 18 de octubre de 2012;367(16):1519-28.
24. 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.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Erick Adrián Paucar Ávila** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104982921**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**ESTADO ACTUAL DE LA BIBLIOGRAFÍA CIENTÍFICA SOBRE LA TERAPIA BIOLÓGICA USTEKINUMAB, COMO TERAPIA DE RESCATE PARA COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN**" REVISION BIBLIOGRAFICA de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 27 de enero de 2023



.....

**ERICK ADRIAN PAUCAR AVILA**

**C.I. 0104982921**