

**TRABAJO FIN DE GRADO**

---



**Universidad de Valladolid**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL  
USTEKINUMAB EN  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL EN EL PACIENTE  
FRÁGIL**

**Autor: Lucía Morera Sauca**

**Tutor: Francisco Javier García Alonso**

**Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid**

**Servicio: Aparato Digestivo**



## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	4
2. INTRODUCCIÓN .....	5
3. HIPÓTESIS .....	9
4. OBJETIVOS .....	9
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL .....	9
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	9
5. MÉTODOS.....	9
6. RESULTADOS.....	12
7. DISCUSIÓN.....	15
8. CONCLUSIONES .....	18
9. BIBLIOGRAFÍA .....	18
10. ANEXOS	
10.1. ANEXO I. TABLAS Y FIGURAS	
10.2. ANEXO II. CUADERNO RECOGIDA DE DATOS	
10.3. ANEXO III. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS	
10.4. ANEXO IV. CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO	

## **1. RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) afecta con frecuencia a pacientes frágiles. El Ustekinumab es un fármaco efectivo con un perfil de seguridad superior al de otras alternativas de tratamiento, por lo que es frecuentemente empleado en población anciana o con comorbilidades.

**Objetivos y métodos:** Planteamos una serie de casos retrospectiva incluyendo pacientes frágiles (>50 años y un índice de comorbilidad de Charlson (ICC) ajustado a la edad  $\geq 3$ ) de dos centros, diagnosticados de enfermedad de Crohn (EC) y tratados con Ustekinumab. Se recogieron datos clínicos y analíticos. Las variables objetivo se analizaron en las semanas 12, 24, 48 y 96 de tratamiento, mientras que las infecciones graves y neoplasias de novo se recogieron durante todo el seguimiento disponible. Las pérdidas se imputaron mediante el método de última observación arrastrada. El análisis estadístico ha sido puramente descriptivo. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes en remisión clínica con Ustekinumab, describir las características de la muestra, evaluar la persistencia del tratamiento y registrar la incidencia de infecciones graves.

**Resultados:** El estudio incluye 82 pacientes diagnosticados de EC en tratamiento con Ustekinumab. Durante el seguimiento a las 12, 24, 48 y 96 semanas, la remisión clínica se alcanzó en un 84%, 82%, 88% y 78%, mientras que la remisión clínica libre de esteroides se logró en el 78%, 82%, 87% y 76%, respectivamente. La remisión bioquímica se ha alcanzado en un 41%, 45%, 41% y 42%, respectivamente. Durante el seguimiento completo, se detectaron infecciones graves en 4 (4,9%) pacientes, con un riesgo estimado de 3 casos por cada 100 pacientes-año. Se diagnosticaron lesiones malignas en 4 (4,9%) pacientes. La mayoría de los pacientes (75, 91,5%) continuaban el tratamiento al completar el periodo de estudio.

**Conclusiones:** Las tasas de remisión clínica alcanzadas superan el 75% y las tasas de remisión bioquímica han sido alrededor del 45%. Se ha demostrado una alta persistencia del tratamiento, 91,5%, y el riesgo estimado de infección grave es de 3 casos / 100 pacientes-año.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn, paciente frágil, Ustekinumab.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The incidence of inflammatory bowel disease is increasing, especially among elderly patients. Ustekinumab has demonstrated to be an effective drug with an excellent safety profile in various clinical trials, being a promising alternative among the elderly and patients with comorbidities.

**Aims and Methods:** we present a retrospective bicenter case series. Patients with Crohn's disease (CD) over 50 years old with a Charlson comorbidity index  $\geq 3$  receiving Ustekinumab were included. Clinical and analytical data were collected. Target variables were analysed at 12,24,48 and 96 weeks of treatment. Serious infections and de novo neoplasms were collected during the entire follow-up. Missing data were imputed using the last observation carried forward method. Statistical analysis is descriptive. The primary aim was to describe the clinical remission rates attained with Ustekinumab. Secondary objectives were describing the sample characteristics, assessing treatment persistence and to evaluate the incidence of serious infections.

**Results:** We included 82 patients. At 12, 24, 48 and 96 weeks, clinical remission was observed in 84%, 82%, 88% and 78% of patients; while steroids-free clinical remission was achieved in 78%, 82%, 87% and 76%, respectively. Biochemical remission was achieved in 41%, 45%, 41% and 42%, respectively. Serious infections were detected in 4 (4.9%) patients, with an estimated risk of 3 cases per 100 patients-year. Malignant neoplasms were diagnosed in 4 (4.9%) patients. Almost all the patients (75, 91.5%) were still under treatment at the end of the study period.

**Conclusion:** Clinical remission rates were over 75% and biochemical remission rates were around 45%. High persistence of treatment has been reached, 91,5%, and serious infections estimated risk was 3 cases per 100 patients-year.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) representa un grupo de entidades caracterizadas por lesiones inflamatorias en la pared del tubo digestivo. Engloba principalmente a la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), ambas idiopáticas, inmunomediadas, inflamatorias y crónicas, que evolucionan en brotes y periodos de remisión (1).

La EC afecta más frecuentemente a la región ileocecal, siendo otras localizaciones frecuentes la colitis y la ileítis aisladas (2). Los síntomas son variables, siendo los más frecuentes diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. Es frecuente la fiebre, puede aparecer sangre en las heces y en ocasiones se ve afectada la región perianal con abscesos y/o fístulas (2,3). Puede cursar con manifestaciones extraintestinales y hasta un 50% de los pacientes padecen al menos una de ellas, la cual se puede presentar antes del diagnóstico de la EII (4,5). La sintomatología extraintestinal puede ser enormemente variada: artropatías, enfermedades metabólicas óseas, afectación ocular, oral, auditiva o nasal, afectación hepato-bilio-pancreática, afectación neurológica, enfermedades cutáneas, manifestaciones cardiovasculares, pulmonares y urogenitales, así como coagulopatías.

Estas manifestaciones interfieren en la calidad de vida del paciente e incluso pueden poner en peligro su vida, como el tromboembolismo pulmonar (TEP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP) (4,6).

La incidencia mundial de la EII está en constante aumento (7,8,9). La incidencia es mayor en Norteamérica y Europa con un incremento en los últimos años de 8–14/100,000 a 120–200/100,000 para CU y de 6–15/100,000 a 50–200/100,000 para EC (10). Se han conocido recientemente datos epidemiológicos de zonas como Asia y medio Oriente donde la incidencia ha aumentado de 0.3/10000 a 1.3/10000 para CU y de 0.5/100000 a 1.4/10000 para EC (11). Este hecho también parece estar sucediendo en Latinoamérica, aunque hay pocos estudios epidemiológicos en la región (12).

El diagnóstico de la EC requiere la valoración de hallazgos clínicos, analíticos, endoscópicos, radiológicos e histológicos (1). Es típicamente diagnosticada en adolescentes y adultos jóvenes, aunque existe un segundo pico de incidencia en la población de 50-70 años (8, 13). Este hecho, unido al desarrollo de tratamientos más eficaces y el incremento de la esperanza de vida, ha aumentado el porcentaje de pacientes ancianos que padecen esta enfermedad (14-18), de 11,71/100000 en 1991 a 23,66/100000 en 2010 (8). Se estima que un 25%-30% de pacientes con EII son mayores de 60 años (8). En un estudio poblacional, casi un 23% de los pacientes tenían más de 60 años, con una media de edad de 69 años (13). En un estudio canadiense se concluyó que la prevalencia de EII en ancianos había aumentado un 5.8%, comparado con un 3.9% en la población joven, entre el año 1999 y 2008.

El diagnóstico en el paciente anciano y frágil es desafiante a consecuencia de sus comorbilidades y presentaciones atípicas (19,20). Además, el diagnóstico diferencial se amplía con patologías que son clínicamente similares a la EII, como cáncer de colon y recto (CCR), colitis isquémica, colitis segmentaria asociada a divertículos, colitis microscópica, colitis por radioterapia o colitis inducida por medicamentos (19-22). Además, recientemente se ha descrito la colitis secundaria a inhibidores inmunes “checkpoint” en los pacientes que reciben estos tratamientos oncológicos, cuya clínica asemeja a la de la CU (23,24). Por todo esto el diagnóstico de EII en el anciano se demora con frecuencia (21,25). La técnica de elección diagnóstica sigue siendo la colonoscopia con examen histológico de la mucosa afectada (21,22,26). No obstante, en pacientes con comorbilidades asociadas que impliquen alto riesgo anestésico o de la propia colonoscopia, se pueden priorizar pruebas menos invasivas como la calprotectina fecal y estudios de imagen (21).

Hay diversos agentes disponibles para el tratamiento médico de la EC: Mesalazina [5-ASA], esteroides de acción local como la Budesonida, esteroides sistémicos, tiopurinas como la

Azatioprina [AZA] y Mercaptopurina [MP], Metotrexato [MTX] y terapias biológicas, incluyendo anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF; Infliximab y Adalimumab), anti integrinas (Vedolizumab) y anti interleucinas 12/23 (Ustekinumab) (9,27,28). Durante mucho tiempo los fármacos de primera línea en el tratamiento de mantenimiento de la EC han sido las tiopurinas y los anti-TNF. El Infliximab fue el primer biológico aprobado para la EII y ha sido el pilar terapéutico para la EII moderada o grave durante varios años junto al Adalimumab, comercializado algo después. En sus ensayos pivotaes, Infliximab y Adalimumab presentaron resultados superiores a placebo, con un 45% de pacientes con EC en remisión en la semana 30 (29); mientras que Adalimumab alcanzó la remisión clínica en la inducción en el 36% de los pacientes (30) y de ellos, el 79% mantenía la remisión a la semana 56 (31).

Sin embargo, estos fármacos presentan múltiples efectos adversos, los cuales son notablemente más relevantes en población anciana por presentar un riesgo basal y una fragilidad incrementados respecto a la población general (9,32,33). Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con tiopurinas supone un claro incremento de infecciones graves y oportunistas (34), mayor riesgo de linfoma tanto en monoterapia como en combinación con Infliximab (35), así como mayores tasas de cáncer de piel tipo no melanoma (36), trastornos mieloides y cáncer del tracto urinario (37,38). Otros efectos adversos menos frecuentes son citopenia e intolerancia gastrointestinal (39), hepatotoxicidad (41) e inhibición de los efectos de la Warfarina (40). En lo que respecta al Infliximab, se han demostrado mayores tasas de complicaciones infecciosas (42,43), infecciones oportunistas (43) y casos de malignidad (41,44,45). Se ha probado un mayor riesgo de infección y reactivación tuberculosa (46), reactivación del virus varicela-zóster (VHZ) (47) y del virus de la hepatitis B (VHB) (48), aparición de inmunogenicidad y complicaciones autoinmunes (49,50), así como alteraciones hepáticas (51) y hematológicas como leucopenia y trombopenia (52,53). El riesgo elevado de linfoma ha sido recientemente demostrado en una gran cohorte de población francesa (35), aunque en el registro TREAT (52) y en un meta-análisis (54) no fue evidenciado.

La experiencia clínica acumulada durante más de 20 años de uso de anti-TNF ha llevado a la implementación de ciertas medidas para incrementar la eficacia y seguridad de este fármaco (42). Sin embargo, la población anciana y frágil está pobremente representada en los ensayos clínicos, por lo que desconocemos si estas medidas son útiles o incluso necesarias en ancianos (41,55). Son por ello fundamentales alternativas más seguras y adecuadas.

El Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la subunidad p40 compartida por las interleucinas 12 y 23, lo que supone una reducción en la

diferenciación de las células T vírgenes a células T CD4 auxiliares mediante el bloqueo de los receptores para estas citoquinas proinflamatorias. Fue aprobado en primer lugar para la EC en el año 2016 (56) y posteriormente para la CU en el año 2019 (7). En un ensayo clínico pivotal de la NEJM (57) las tasas de respuesta en los pacientes tratados con Ustekinumab intravenoso vs placebo fueron del 34,3% vs el 21,5% en aquellos que no habían respondido previamente con Infliximab; y de 51,7% vs 28,7% en aquellos tratados que no habían respondido previamente a tratamiento convencional. Recientemente, diversos estudios clínicos han evaluado la efectividad y seguridad de este fármaco en el tratamiento de la EC (32, 33, 58-61), cuyos resultados se han confirmado en práctica clínica real (1,8,9,27,28,32,62,63). Globalmente, el Ustekinumab no presenta incrementos en el riesgo de infección grave y no se ha logrado demostrar que incremente el riesgo de neoplasias.

Estos datos convierten al Ustekinumab en una opción ideal para la población anciana y frágil (7,61,64,65). Sin embargo, los datos publicados específicamente en esta población son escasos (7, 66,67). La edad avanzada asocia mayor comorbilidad, polimedicación y riesgo de desarrollar efectos adversos e interacciones medicamentosas (66,68,69). Además, se producen ciertos cambios fisiológicos que pueden modificar la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos. Asimismo, los pacientes ancianos no presentan una respuesta inmune adecuada a consecuencia de encontrarse en un constante estado proinflamatorio y por la llamada inmunosenescencia (14, 70). Por otra parte, la expectativa de vida más limitada hace que consideraciones relevantes en el paciente joven como son el riesgo de progresión de la enfermedad o el riesgo de neoplasia por la inflamación mantenida y pruebas de imagen basadas en rayos X, pasen a un segundo plano. Es por ello por lo que los pacientes de edad avanzada y los pacientes frágiles que padecen EII suponen un reto clínico, pues el equilibrio entre seguridad y objetivos terapéuticos varían con respecto a los pacientes más jóvenes (32, 67).

Reuniendo todo lo anterior, se hace evidente que el tratamiento de la EII en los pacientes ancianos y/o frágiles requiere especial atención y consideración. Planteamos un estudio retrospectivo para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con Ustekinumab en el paciente frágil.



### **3. HIPÓTESIS**

El Ustekinumab es un fármaco eficaz y seguro en pacientes frágiles con enfermedad inflamatoria intestinal.

### **4. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo principal.**

Evaluar la proporción de pacientes frágiles con enfermedad inflamatoria intestinal que alcanzan la remisión clínica durante el seguimiento.

#### **b. Objetivos secundarios:**

- Describir las características de la muestra, específicamente en cuanto a tratamientos previos al Ustekinumab.
- Describir la proporción de pacientes con remisión bioquímica.
- Evaluar la persistencia del tratamiento con Ustekinumab.
- Evaluar la incidencia de infecciones graves.

### **5. MÉTODOS**

**Diseño.** Planteamos una serie de casos retrospectiva de pacientes frágiles con enfermedad de Crohn que hayan recibido tratamiento con Ustekinumab.

**Pacientes.** La población a estudio incluye a todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn que hayan recibido tratamiento con Ustekinumab en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Universitario Río Hortega. La identificación de los pacientes se realizó a partir de los registros de farmacia de los centros participantes.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn según los criterios de Montreal (76).
- Pacientes en tratamiento con Ustekinumab.
- Participantes en el registro Eneida.
- Los pacientes deben tener una puntuación en la escala de comorbilidad de Charlson (77) ajustada a la edad  $\geq 3$ .

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes en tratamiento con Ustekinumab por enfermedades distintas a la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes menores de 50 años.

**Periodo de estudio.** El periodo de estudio comienza al inicio del tratamiento con Ustekinumab. El Ustekinumab fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en España en 2017. Por tanto, el periodo de estudio abarca desde el inicio del tratamiento (enero 2017 o posterior) hasta la suspensión del tratamiento, pérdida de seguimiento, muerte o finalización del periodo de estudio en diciembre 2023. La información se obtuvo mediante revisión de la información incluida en el registro Eneida y de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos. Los datos se registraron en un cuaderno de recogida de datos (CRD) en el que se incluyeron las variables indicadas en el Anexo II.

**Tamaño muestral.** Actualmente el tratamiento con Ustekinumab se emplea como primera línea en pacientes ancianos o frágiles en los que existe un riesgo elevado basal de infección. Estimamos que se podrían incluir aproximadamente 75-100 pacientes.

### **Definiciones.**

Remisión clínica: Índice de Harvey-Bradshaw (78) <5. Los pacientes que han suspendido el tratamiento por fallo primario o pérdida de respuesta se consideraron como no remisión en todas las visitas posteriores a la pérdida de respuesta/fallo primario.

Remisión clínica libre de esteroides: Índice de Harvey-Bradshaw <5 en ausencia de tratamiento con esteroides orales (prednisona, budesónida). Los pacientes que han suspendido el tratamiento por fallo primario o pérdida de respuesta se consideraron como no remisión en todas las visitas posteriores a la pérdida de respuesta/fallo primario.

Remisión bioquímica: calprotectina fecal <250 mg/kg unido a una proteína C reactiva <10 mg/L. Los pacientes que han suspendido el tratamiento por fallo primario o pérdida de respuesta se consideraron como no remisión en todas las visitas posteriores a la pérdida de respuesta/fallo primario.

Remisión radiológica: ausencia de actividad inflamatoria aguda en entero-RMN o entero-TC o un SUS-CD (79) <2 en la ecografía de asas. Los pacientes que han suspendido el tratamiento por fallo primario o pérdida de respuesta se consideraron como no respuesta en todas las visitas posteriores a la pérdida de respuesta/fallo primario.

Puntos de evaluación: Se analizó la situación de los pacientes en las semanas 12, 24, 48 y 96. Al ser un estudio retrospectivo, las visitas no fueron planificadas para coincidir con estos hitos temporales, por lo que se recogieron las visitas realizadas en un rango de +/-2 semanas (semana 12), +/-4 semanas (semana 24) y +/-8 semanas (semanas 48 y 96). En caso de disponer de dos o más atenciones médicas en el rango temporal de cada visita, se recogieron los datos de la primera visita realizada.

**Manejo de los datos.** Los datos del CRD fueron introducidos por el investigador principal o los investigadores colaboradores de forma pseudo-anonimizada, encriptados y disociados de la información clínica mediante un código de identificación del paciente (ID), en una base de datos realizada en el programa Access®. El médico responsable, a su vez investigador, definió un ID para cada paciente, cuya relación con la historia clínica sólo fue accesible a él, con su custodia en un archivo protegido mediante contraseña personal. Los datos introducidos en la base de datos fueron codificados y la base de datos se protegió con contraseña a la que sólo tuvieron acceso los investigadores.

El fichero fue custodiado en el Hospital Universitario Río Hortega y se mantendrá hasta la finalización del estudio. Los CRD recogidos en el fichero se mantendrán en el Servicio de Digestivo para asegurar su accesibilidad a los investigadores y el control del mismo.

En lo que se refiere a la aplicación de la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018 cabe destacar que el protocolo definido en el proyecto orientado al análisis epidemiológico determinó que los ficheros registraron información completamente anonimizada. Se mantuvo un fichero con la información recopilada para el desarrollo del proyecto dentro del marco definido en el Documento de Seguridad de nivel máximo del Hospital Universitario Río Hortega cuya responsabilidad es la Gerencia de dicho organismo. Dicho documento es público, de obligado conocimiento y disponible en la Intranet del Hospital Universitario Río Hortega. Los niveles de seguridad, de acceso y de disponibilidad fueron los definidos en dicho documento.

El manejo de las pérdidas se realizó tal como sigue. No se realizó ninguna imputación para las variables demográficas, de comorbilidades y definitorias de la situación basal de los pacientes. Las pérdidas en las variables clínicas y analíticas recogidas durante el seguimiento se imputaron mediante un método de última observación arrastrada (*last observation carried forward*). Solo se realizó en aquellas pérdidas en las que tanto en la visita anterior como en la posterior se recogió un valor en la variable.

**Análisis estadístico.** El análisis estadístico es puramente descriptivo. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes. Las variables continuas se describieron mediante mediana y rango intercuartílico o mediante media y desviación estándar en función de su distribución. La persistencia del tratamiento y el tiempo hasta la aparición de la primera infección grave se evaluaron mediante curvas de Kaplan-Meier. El análisis se realizó mediante el programa Stata (StataCorp, College Station, Texas).

**Aspectos éticos.** Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación: El presente estudio supone la realización de un estudio observacional retrospectivo. El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas especificadas en la Declaración de Helsinki, las Normas de

Buena Práctica Clínica, las directrices ICH (International Conference on Harmonisation) y cumpliendo la legislación vigente, en particular la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Se solicitó al CEIm la exención de obtención de consentimiento, en función del carácter retrospectivo del estudio, las características de los pacientes incluidos (ancianos frágiles) y el elevado número de pacientes, circunstancias que dificultarían su obtención hasta el extremo de hacer imposible el estudio. El paciente fue identificado en la base de datos del estudio por un código de identificación (ID), sexo y fecha de nacimiento. Las bases de datos y otros documentos del estudio estarán a disposición de las Autoridades Sanitarias si éstas lo consideran relevante, en ningún caso estarán disponibles a terceros. El dictamen del CEIm se encuentra en el Anexo III.

## **6. RESULTADOS**

Entre los 2 centros participantes identificamos 286 pacientes que iniciaron el tratamiento con Ustekinumab. De estos, 203 no presentaban una edad superior a 50 años y un ICC $\geq$ 3, por lo que no fueron incluidos. Un paciente fue excluido por haber comenzado el tratamiento en otro centro. De esta forma la muestra resultante fue de 82 pacientes.

**Características basales.** Los 82 pacientes de la muestra presentaban una mediana de edad de 70,1 años (Rango intercuartílico (RIC): 62 - 76); 45 (55%) eran mujeres. En lo que respecta al tabaquismo, 49 (60%) pacientes no eran o habían sido fumadores, siendo 13 (16%) fumadores en el momento de estudio. Las comorbilidades más prevalentes han sido la presencia de una neoplasia maligna, en 25 (30%) pacientes, seguido de diabetes sin complicaciones y enfermedad reumática, en 17 (20%) y 12 (15%) pacientes respectivamente. El ICC ha tenido un valor de 3 ó 4 en 60 (73%) pacientes; y valores de 5 ó 6 se han observado en 18 (22%). Se remite a la tabla 1 del anexo I.

**Evolución de la enfermedad de Crohn previa al inicio del tratamiento.** La edad al diagnóstico fue, en 75 (91%) pacientes, superior a 40 años, y en ningún caso inferior a los 16 años. La localización de la enfermedad más frecuente se ha observado a nivel ileal, en 49 (60%) pacientes, y 23 (28%) tenían una localización ileocólica. El comportamiento de la enfermedad de Crohn era principalmente inflamatorio, en un 56%; no obstante, el patrón estenosante fue también frecuente, en un 31%. Globalmente, 18 (22%) pacientes se habían sometido a cirugía resectiva previa antes de iniciar el tratamiento con Ustekinumab. Se remite a la tabla 2 del anexo I.

Casi el 50% de los pacientes no habían recibido nunca un tratamiento biológico. Entre los que habían recibido algún biológico previo, lo más frecuente era haber recibido solo uno, aunque de los 46 pacientes con tratamientos biológicos previos, 14 (17%) habían recibido dos o más fármacos. Entre los biológicos previamente empleados, el Infliximab había sido administrado en 27 (33%) pacientes, Adalimumab en 21 (26%) y Vedolizumab en 13 (16%). El tratamiento no biológico con tiopurinas fue empleado en 29 (35%) pacientes. Se remite a la tabla 3 del anexo I.

**Situación basal en la primera dosis.** En la visita basal había una proporción relevante de valores no disponibles (ver a continuación). La calprotectina fecal presentaba una mediana de 522,5 mg/kg (RIC: 178-1001,2), con un 39% de valores no disponibles. La PCR presentaba una mediana 5,01 (RIC: 2,2-11,55), con 33% de valores no disponibles. La albúmina presentaba una mediana de 4 (RIC: 3,7 - 4,2) con un 44% de valores no disponibles. La hemoglobina presentaba una mediana 13,25 (RIC: 11,9-14,85), con un 32% de valores no disponibles. El índice de Harvey Bradshaw fue, en 21 (41%) pacientes, >4, con una mediana de 3 (RIC: 2 - 6) y un 38% de datos no disponibles. Al inicio del tratamiento, 20 (25%) pacientes estaban siendo tratados con corticoesteroides, en su mayoría Prednisona. Se remite a la tabla 4 del anexo I.

**Situación a las 12 semanas.** Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con Ustekinumab mantenían el mismo a las 12 semanas. La calprotectina fecal presentaba una mediana de 247,25 mg/kg (RIC: 120-901,15), con un 46% de valores no disponibles. La PCR presentaba una mediana 3,75 (RIC: 1,6 - 8,5), con un 46% de valores no disponibles. La remisión clínica, en tratamiento o no con corticoesteroides, fue alcanzada en 42 (84%) pacientes, descendiendo a 39 (78%) entre aquellos libres de esteroides. El 39% de datos de remisión clínica a la semana 12 no están disponibles. La remisión bioquímica se evidencia en 18 (41%) casos, con un 46% de valores no disponibles. Se remite a la tabla 5 del anexo I.

**Situación a las 24 semanas.** Descripción de la situación clínica de los pacientes en la semana 24. La calprotectina fecal presentaba una mediana de 222 mg/kg (RIC: 97,5 - 375), con un 22% de valores no disponibles. La PCR presentaba una mediana 5,03 (RIC: 1,92 - 8,6), con un 24% de valores no disponibles. La remisión clínica, en tratamiento o no con corticoesteroides, fue alcanzada en 56 (82%) pacientes, siendo igualmente obtenida en el 82% entre aquellos libres de esteroides. El 17% de datos de remisión clínica a la semana 24 no están disponibles. La remisión bioquímica se evidencia en 27 (45%) casos, con un 27% de valores no disponibles. Se remite a la tabla 6 del anexo I.

**Situación a las 48 semanas.** La calprotectina fecal presentaba una mediana de 226 mg/kg (RIC: 85,6 - 472), con un 16% de valores no disponibles. La PCR presentaba una mediana

3,6 (RIC: 2,2 - 9), con un 15% de valores no disponibles. La remisión clínica, en tratamiento o no con corticoesteroides, fue alcanzada en 59 (88%) pacientes, mientras que en aquellos pacientes libres de esteroides se alcanzó en 58 (87%). El 8% de datos de remisión clínica a la semana 48 no están disponibles. La remisión bioquímica se evidencia en 25 (41%) pacientes, con un 16% de valores no disponibles. Se remite a la tabla 7 del anexo I.

**Situación a las 96 semanas.** La calprotectina fecal presentaba una mediana de 213,2 mg/kg (RIC: 89 - 532), con un 6% de valores no disponibles. La PCR presentaba una mediana 3,25 (RIC: 1,5 - 6), con un 6% de valores no disponibles. La remisión clínica, en tratamiento o no con corticoesteroides, fue alcanzada en 38 (78%) pacientes, descendiendo a 37 (76%) entre aquellos libres de esteroides. El 4% de datos de remisión clínica a la semana 96 no están disponibles. Se remite a la figura 1 del anexo I. La remisión bioquímica se evidencia en 20 (42%) casos, con un 6% de valores no disponibles. Se remite a la figura 2 y a la tabla 8 del anexo I.

**Eventos adversos.** La mediana de duración del tratamiento con Ustekinumab fue de 649,5 días (RIC 378-1280). Durante el seguimiento, 4 pacientes (4,9%) presentaron al menos una infección grave (un paciente presentó dos infecciones graves). Las infecciones identificadas fueron: una gastroenteritis aguda, una infección urinaria y tres infecciones respiratorias (una de ellas una neumonía por SARS-COV 2). Habida cuenta que el tiempo de total de pacientes observados fue de 198 pacientes-año, estimamos que el riesgo sería de 3 casos por cada 100 pacientes-año. El intervalo hasta la primera infección grave se muestra en la figura 4. Se remite a la tabla 9 del anexo I.

En cuanto al desarrollo de lesiones malignas, se identificaron 4 (4,9%) casos. Los tumores diagnosticados fueron un cáncer de mama, un adenocarcinoma ileal, un adenocarcinoma colorrectal y un adenocarcinoma a nivel de una anastomosis ileorrectal previa. En dos casos el diagnóstico fue antes del primer año de tratamiento con Ustekinumab. Se remite a la tabla 9 del anexo I.

**Persistencia de tratamiento.** La mayoría de los pacientes (75, 91,5%) continuaban con el tratamiento al completar el periodo de estudio. Seis (7,3%) suspendieron el tratamiento y un paciente falleció por causas no relacionadas con la enfermedad de Crohn. La curva de persistencia del tratamiento se muestra en la figura 3.

## **7. DISCUSIÓN**

El presente estudio aborda una serie de casos retrospectiva con una muestra de 82 pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn pertenecientes a dos centros hospitalarios, con un Índice de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$ . El objetivo principal era evaluar la efectividad y seguridad del Ustekinumab en población frágil. Este estudio respalda los resultados existentes sobre el uso del Ustekinumab entre la población anciana y frágil, ampliando la evidencia científica sobre su seguridad y efectividad en la práctica clínica.

**REMISIÓN CLÍNICA.** Los pacientes incluidos en nuestra serie presentaron unos porcentajes de remisión clínica superiores al 75% durante los primeros dos años de seguimiento, con porcentajes de remisión clínica libre de esteroides superiores al 70%. Los datos obtenidos en el presente estudio son comparables a los resultados de estudios previos. En los ensayos clínicos UNITI Ustekinumab (57), en el que se incluyeron 1281 pacientes, se demostraron unas tasas de remisión clínica al año de inicio del tratamiento del 53,1% con dosis cada 8 semanas y del 48,8% con dosis cada 12 semanas. Es relevante destacar que en los pacientes de la cohorte UNITI-2, en la que el 70% no habían recibido otros fármacos biológicos previamente, la proporción aumentó al 62,5%. El estudio de extensión de los ensayos clínicos UNITI (59), que incluyó 298 sujetos, reveló que es un fármaco eficaz para mantener la remisión clínica al año (77,4% y 84,1% con dosis cada 12 y 8 semanas) y a los 5 años (45,2% y 54,9% respectivamente). A la hora de explicar los porcentajes superiores observados en nuestra cohorte, hay que recalcar que los ensayos clínicos no incluyen pacientes asintomáticos o paucisintomáticos (presentar una sintomatología moderada-grave es criterio de inclusión), mientras que en nuestra cohorte el 41% de los pacientes estaban en remisión clínica al inicio del tratamiento. La mayor cohorte de práctica clínica de ancianos con EC tratados con Ustekinumab (68), que incluyó 212 sujetos mayores de 60 años y tuvo un seguimiento de 54 semanas, mostró unas proporciones de remisión clínica libre de esteroides en pacientes mayores de 60 años del 38,5%. Estas cifras son inferiores a las identificadas en nuestra serie. Estas diferencias probablemente se deban a la mayor proporción de pacientes con fallo a biológico previo (90,7% vs el 56,1% en nuestra serie), lo que supone una población de pacientes más compleja. Otro estudio observacional retrospectivo del registro ENEIDA ya centrado en población general (72), en el que participaron 696 pacientes, muestra datos de remisión clínica de 54,9% y 48,1% en las semanas 52 y 104 de seguimiento. Considerando los datos disponibles en el paciente anciano, en contraposición a los estudios y ensayos previamente mencionados, una serie de casos retrospectiva (7) con 39 pacientes mayores de 65 años observó una baja probabilidad de remisión clínica en este grupo, del 28,9%. Estos datos difieren llamativamente de nuestra serie. Esto puede deberse a la inclusión de pacientes más graves, con más cirugías y líneas de tratamiento previas, así como mayor proporción de un patrón estenosante o penetrante.

**REMISIÓN BIOQUÍMICA.** A pesar de las elevadas proporciones de remisión clínica, la remisión bioquímica solo fue alcanzada en un 41%, 45%, 41% y 42% a las semanas 12, 24, 48 y 96, respectivamente. Estos resultados concuerdan mucho más con los resultados disponibles. Los ensayos clínicos pivotaes observaron una proporción de pacientes con una calprotectina fecal <250mg/kg en la semana 6 del 27,8%, ligeramente mayor en la cohorte sin fracaso biológico previo (57). El estudio de extensión de los ensayos clínicos UNITI (59) reveló una normalización de los niveles de la PCR a la semana 252 de un 37,5% en el grupo combinado de Ustekinumab (pacientes que recibieron dosis tanto cada 8 como cada 12 semanas). En la mayor cohorte de práctica clínica de ancianos con EC tratados con Ustekinumab (66) la tasa de normalización de la calprotectina fecal en mayores de 60 años fue de 55,8% en la semana 54. Hay que decir que en nuestro trabajo definimos la remisión bioquímica ante una PCR<10mg/L y una calprotectina fecal <250mg/kg, lo que podría explicar las proporciones algo inferiores. En un estudio observacional retrospectivo del registro ENEIDA (72) la calprotectina fecal alcanzó unos niveles <250mg/kg en el 44% y el 54% de los pacientes, y la tasa de normalización de la PCR fue del 36% y el 37% en las semanas 26 y 52, respectivamente. Estos valores son muy similares a los obtenidos en nuestra serie; no obstante, cabe mencionar que el estudio citado está centrado en población general.

**INFECCIONES GRAVES.** Durante el seguimiento, 4 pacientes de nuestra serie presentaron al menos una infección grave y uno de ellos presentó dos infecciones graves. Con un tiempo de seguimiento total de 198 pacientes-año, estimamos un riesgo de 3 casos por cada 100 pacientes-año. Estas cifras son muy similares a las observadas en la población general en occidente. En Estados Unidos se estiman 2,3 casos /100 pacientes-año entre los 60-69 años, 4,3 casos /100 pacientes-año entre los 70-79 años y 8,9 casos /100 pacientes-año entre los 80-89 años (75). Los estudios previos dirigidos a evaluar la seguridad del Ustekinumab respaldan la baja incidencia de infecciones graves, aunque revelaron porcentajes algo más altos en comparación con nuestra cohorte. En la mayor cohorte de práctica clínica de ancianos con EC tratados con Ustekinumab (66) la tasa de infecciones graves en mayores de 60 años fue del 7,1% durante un seguimiento de 54 semanas, sin mencionar criterios específicos para definir una infección como grave. En el ensayo clínico IM-UNITI Ustekinumab (57) la tasa de infecciones graves fue de 9.9% y 12.1% en los grupos con dosis cada 8 y cada 12 semanas respectivamente. En este caso se empleó la definición convencional de infección grave de los ensayos clínicos, al igual que en el estudio de extensión de los ensayos clínicos UNITI (59), que reveló un riesgo de 3,4 infecciones graves por 100pacientes-año.



**PERSISTENCIA DEL TRATAMIENTO.** La mayoría de los pacientes de nuestra cohorte mantuvieron el tratamiento al completar el periodo de estudio. Seis pacientes suspendieron el tratamiento y un paciente falleció por causas no relacionadas con la enfermedad. Trabajos previos muestran igualmente una alta tasa de persistencia del tratamiento. Un estudio sobre eficacia y seguridad del Ustekinumab a largo plazo (73) mostró una tasa de persistencia del tratamiento del 82,7% entre la semana 44 y 96 de seguimiento. Esta cifra no tiene en cuenta a los pacientes que suspendieron el tratamiento antes de la semana 44; incluyendo estos ceses de tratamiento la persistencia a las 96 semanas sería algo inferior al 60%. En un estudio retrospectivo del registro PANIC (74), registro de práctica clínica real en Australia, en el que 250 pacientes con EC luminal fueron tratados con Ustekinumab, la tasa de persistencia del tratamiento fue del 80%. Estas cifras son inferiores a las identificadas en nuestra serie. Un factor determinante es la edad, los estudios mencionados incluían pacientes de todas las edades, por lo que la tasa de persistencia del tratamiento puede verse afectada por una mayor proporción de pacientes jóvenes. En pacientes jóvenes los riesgos basales de infección son claramente inferiores, por lo que el empleo de otros inmunosupresores es más abierto, algo análogo al riesgo quirúrgico. Además, el riesgo de progresión de la enfermedad en ancianos es menor, lo que hace que una remisión clínica y una mejoría analítica se pueda considerar como suficiente.

**FORTALEZAS Y LIMITACIONES.** Querríamos destacar que se trata de un estudio que incluye todos los pacientes frágiles con EC tratados en los dos hospitales principales de Valladolid. Los datos de remisión bioquímica son puramente objetivos, empleando las definiciones habitualmente usadas en los ensayos clínicos. Lamentablemente, es obligado reseñar las limitaciones del estudio. En primer lugar, la falta de disponibilidad de una cantidad notable de datos ha dificultado una evaluación exhaustiva de todos los objetivos inicialmente fijados en el protocolo. Analíticas no disponibles y la realización de visitas telefónicas han supuesto pérdidas en variables clínicas y analíticas. Si bien empleamos un método de imputación, existe una proporción relevante de datos no disponibles. Al ser un estudio retrospectivo, las visitas no fueron planificadas para coincidir con las semanas 12, 24, 48 y 96 de tratamiento, sino que se aceptaron visitas realizadas en un intervalo alrededor de dichas fechas. Una limitación importante es que la definición de remisión clínica se establece por el clínico y no por el paciente, lo que generalmente supone una sobreestimación de los resultados. Finalmente, la muy elevada proporción de pérdidas en las exploraciones radiológicas nos impidió hacer una valoración de estos datos.

## **8. CONCLUSION**

Durante los dos primeros años de tratamiento observamos tasas de remisión clínica próximas al 80%, con tasas de remisión clínica libre de esteroides por encima del 70%.

Los 82 pacientes incluidos presentaban una fragilidad relevante, con una mediana de edad de 70,1 años y un índice de comorbilidad de Charlson de 4 (RIC 3-5). Sin embargo, su EC presentaba una situación más favorable, con un patrón no penetrante o estenosante en un 56% de los pacientes y fracaso previo a biológicos en un 56,1%.

Las tasas de remisión bioquímica fueron más modestas, alrededor del 45% durante los dos primeros años.

La persistencia del tratamiento fue muy elevada, más del 90% de los pacientes mantenían el tratamiento al completar el seguimiento.

El riesgo de infección grave, estimado en 3 casos/100 pacientes año, es muy similar al observado en sujetos similares sin tratamiento con Ustekinumab.

Fuera del desarrollo de neoplasias en 4 pacientes, no observamos otros eventos adversos relevantes.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka S.R., et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144-164.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20-57.
3. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018 Dec 1;98(11):661-669.
4. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239-54.
5. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Dec;26(6):349-355.
6. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ; ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2024 Jan 27;18(1):1-37.
7. Rajat Garg, Manik Aggarwal, Robert Butler et al. ; Real World Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Elderly Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2022 Jul;67(7):3138-3147.

8. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP, et al. Epidemiology and Long-term Outcome of Inflammatory Bowel Disease Diagnosed at Elderly Age-An Increasing Distinct Entity? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1425-1434.
9. Ashwin N, Ananthakrishnan, Geoffrey C. et al.; Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* 2021 Jan;160(1):445-451.
10. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
11. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3167-82.
12. D. Simian, D. Fluxá, L. Flores, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*, 2016 Jun 14;22(22):5267-75.
13. Everhov AH, Halfvarson J, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology* 2018 Feb;154(3):518-528.e15.
14. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. *J Crohns Colitis* 2015 Jun;9(6):507-15.
15. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the elderly: management challenges and therapeutic considerations. *Curr Gastroenterol Rep* 2019 Nov 27;21(11):60.
16. Kochar B, Long MD, Galanko J, et al. Inflammatory bowel disease is similar in patients with older onset and younger onset. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1187–94.
17. Katz S, Surawicz C, Pardi DS. Management of the elderly patients with inflammatory bowel disease: practical considerations. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2257–72.
18. Kariyawasam VC, Kim S, et al. Comorbidities rather than age are associated with the use of immunomodulators in elderly-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:1390–8.
19. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the Elderly: Management Challenges and Therapeutic Considerations. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11):60.
20. Otero Regino W, González A, Gómez Zuleta M. Prevalencia de diferentes tipos de colitis en personas adultas mayores. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009;24(3):272-8.
21. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology* 2021;160(1):445-51.
22. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick G-A, et al. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. *Digestion*. 2020;101(Supl. 1):105-19.
23. Yasuda Y, Urata Y, Tohnai R, et al. Immune-related Colitis Induced by the Longterm Use of Nivolumab in a Patient with Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med*. 2018;57(9):1269-72.
24. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):135.
25. Katz S, Pardi DS. Inflammatory Bowel Disease of the Elderly: Frequently Asked Questions (FAQs). *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1889-97.
26. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.

27. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. ; ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
28. . Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, et al. ; ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 4–22.
29. S.B Hanauer, B.G Feagan, G.R Lichtenstein, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002 May 4;359(9317):1541-9.
30. S.B Hanauer, W.J Sandborn, P Rutgeerts, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006 Feb;130(2):323-33.
31. W.J. Sandborn, S.B Hanauer, P Rutgeerts, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007 Sep;56(9):1232-9.
32. Natalia S.F. Queiroz and M Regueiro. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Jul;36(4):257-264.
33. Uni Wong, Raymond K. Cross. Expert opinion on interleukin-12/23 and interleukin-23 antagonists as potential therapeutic options for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 28(5), 473–479.
34. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*18;155:337-46.
35. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679-1686
36. Bahi M, Walmsley RS, Gray AR, et al. The risk of non-melanoma skin cancer in New Zealand in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *JGastroenterolHepatol*18; 33:1047-1052
37. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*2011;141:1621-28.
38. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1324- 1329
39. Duricova D, Pariente B, Sarter H, et al. Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 903-909.
40. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-683
41. Manosa M, Calafat M, de Francisco R, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *AlimentPharmacolTher*2018;47:605–14.
42. M Calafat, M Mañosa, E Ricart, et al. on Behalf of the ENEIDA Study Group of GETECCU. Risk of Immunomediated Adverse Events and Loss of Response to Infliximab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study of the ENEIDA Registry. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022, 16, 946–953.

43. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1385–1397.
44. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, et al. Efficacy and safety of antiTNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 441- 451
45. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:30–35.
46. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, et al. Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2014; 50:312–320.
47. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:420–429.
48. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340–46.
49. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Autoantibody production in patients treated with antiTNF- $\alpha$ . *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4:275–280.
50. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2013; 12:703–708.
51. Doyle A, Forbes G, Kontorinis N. Autoimmune hepatitis during infliximab therapy for Crohn's disease: a case report. *J Crohns Colitis* 2011; 5:253–255.
52. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Infliximab for Crohn's disease: more than 13 years of real-world experience. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:490–501.
53. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: nonmalignant haematological complications of antitumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:312–323.
54. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with metaanalysis: malignancies with antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:447–458.
55. Viola A, Monterubbianesi R, Scalisi G, et al.; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Late-onset Crohn's disease: a comparison of disease behaviour and therapy with younger adult patients: the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 'AGED' study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1361–9.
56. Aggeletopoulou I, Assimakopoulos SF, Konstantakis C, Triantos C. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:4093–103.
57. Brian G, Feagan, M.D., William J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Chron's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375:1946-1960.
58. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:23–32.
59. Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 Mar;20(3):578-590

60. S Ghosh, L.S Gensler, Z Yang, et al. ; Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf.* 2019 Jun;42(6):751-768
61. David Cheng, Bharati Kochar, Tianxi Cai, Ashwin N. Ananthakrishnan. Risk of infections with ustekinumab and tofacitinib compared to tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists in inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;20(10):2366-2372
62. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, et al. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. a topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis* 2017;11:1407–19.
63. ME de Jong, LJT Smits, B van Ruyven, et al. ; Increased discontinuation rates of anti-TNF therapy in elderly inflammatory bowel disease patients. *JCrohnsColitis.*2020Jul30;14(7):888-95
64. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review with meta-analysis: biologics and risk of infection or cancer in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May;51(9):820-30.
65. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;18(1):69,81
66. Diego Casas-Deza, Luis Javier Lamuela Calvo, Fernando Gomollón, et al. ; Effectiveness and safety of ustekinumab in elderly patients with crohn's disease: real world evidence from the eneida registry. *J Crohns Colitis.* 2023 Jan 27;17(1):83-91
67. J.F LeBlanc, Daniel Wiseman, P.L Lakatos, et al. Elderly patients with inflammatory bowel disease: Updated review of the therapeutic landscape. *World J Gastroenterol* 2019 August 14; 25(30): 4158-4171.
68. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 263-273.
69. Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, et al. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2408-2415.
70. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459–77.
71. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. *J Crohns Colitis* 2020;14:33–45.
72. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1017–30.
73. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jul;48(1):65-77.
74. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, et al. 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 Aug;54(3):292-301.

75. Christensen KL, Holman RC, Steiner CA, et al. Infectious disease hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1025-35.
76. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
77. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
78. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980 Mar 8;1(8167):514.
79. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12.

# EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL USTEKINUMAB EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL PACIENTE FRÁGIL

AUTOR: LUCIA MORERA SAUCA  
TUTOR: DR. GARCÍA ALONSO



Universidad de Valladolid

Hospital Universitario  
Río Hortega de Valladolid  
Servicio: Aparato Digestivo

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y tratamiento de la **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) en la población anciana es desafiante, siendo fundamentales alternativas terapéuticas más seguras. El **Ustekinumab** ha demostrado efectividad y un buen perfil de seguridad. Planteamos un estudio retrospectivo para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con Ustekinumab en el paciente frágil.

## OBJETIVOS



Evaluar la proporción de pacientes que alcanza la remisión clínica

Incidencia infecciones graves

Características de la muestra

Describir remisión bioquímica

Persistencia tratamiento

## MÉTODOS



Multicéntrico



Inicio UST -  
Diciembre 2023



Análisis estadístico descriptivo

Se evaluaron: **remisión clínica** (Índice Harvey Bradshaw <5), **remisión bioquímica** (Proteína C reactiva <10 y Calprotectina fecal <250) e incidencia de **infecciones graves**.

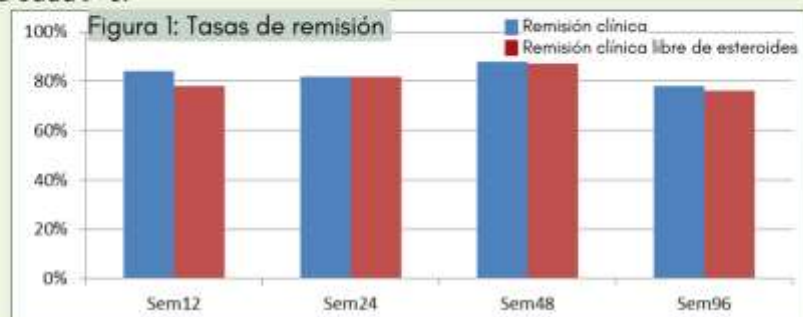
Variables categóricas en porcentajes. Variables continuas en mediana y rango intercuartílico (RIC). Persistencia del tratamiento y tiempo hasta 1ª infección grave en curvas de Kaplan Meier.

## RESULTADOS

Se incluyeron **82 pacientes** en tratamiento con Ustekinumab, con una edad superior a 50 años y un Índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad  $\geq 3$ .

Tabla 1: Características basales

	n=82
Edad, mediana (RIC)	70,1 (62-76)
Sexo femenino, n(%)	45 (55%)
Índice comorbilidad de Charlson, mediana (RIC)	4 (3-5)
Clasificación Montreal, n(%)	
A1	0 (0%)
A2	7 (9%)
A3	75 (91%)
L1	49 (60%)
L2	7 (8%)
L3	23 (28%)
L4	3 (4%)
B1	46 (56%)
B2	25 (31%)
B3	11 (13%)
Cirugía resectiva previa, n(%)	18 (22%)
>1 Tratamiento biológico previo, n(%)	46 (56%)



## CONCLUSIONES

Las tasas de remisión clínica alcanzadas superan el 75% y las tasas de remisión bioquímica han sido alrededor del 45%. Se ha demostrado una alta persistencia del tratamiento, 91,5%, y el riesgo estimado de infección grave es de 3 casos / 100 pacientes-año.