



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA**

FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

**MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA**

**ESPECIALIDADE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Curso académico 2021-2022

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE  
USTEKINUMAB INTENSIFICADO EN  
ENFERMEDAD DE CROHN**

**Tania González Furelos**

**4 de xullo de 2022**

Relación de directores del Trabajo de Fin de Máster.

**María Teresa Seoane Pillado.** Universidad de A Coruña.

**Sonia Pértega Díaz.** Universidad de A Coruña.

## Contenido

1. SIGLAS .....	4
2. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
3. INTRODUCCIÓN (Antecedentes y estado actual del tema).....	7
4. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE .....	12
5. HIPÓTESIS .....	15
6. OBJETIVOS .....	15
7. METODOLOGÍA.....	16
Ámbito de estudio .....	16
Periodo de estudio.....	16
Tipo de estudio .....	16
Revisión bibliográfica.....	16
Criterios de inclusión .....	18
Criterios de exclusión .....	18
Selección de la muestra .....	19
Justificación del tamaño muestral.....	19
Mediciones .....	19
Evaluación de la respuesta.....	21
Análisis estadístico .....	22
Limitaciones.....	23
8. CRONOGRAMA Y PLAN DE TRABAJO.....	23
9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	24
10. APLICABILIDAD.....	26
11. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	27
12. FINANCIACIÓN.....	29

13. BIBLIOGRAFÍA .....	33
14. ANEXO I: Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	39
15. ANEXO II: Selección de artículos.....	40
16. ANEXO III: Clasificación Montreal.....	42
17. ANEXO IV: Cronograma.....	43

### **Índice de Tablas**

Tabla I: Revistas .....	28
Tabla II: Recursos humanos .....	29
Tabla III: Recursos materiales .....	30
Tabla IV: Selección de artículos.....	40
Tabla V: Clasificación Montreal para Enfermedad de Crohn .....	42
Tabla VI: Cronograma del estudio .....	43

### **Índice de Figuras**

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de artículos .....	18
---	----

## **1. SIGLAS**

5-ASA: 5-aminosalicilatos

Anti-TNF: Anti-Factor de Necrosis Tumoral

CDAI: Índice de la Actividad de la Enfermedad de Crohn

CEIG: Comité Ético de Investigación de Galicia

CU: Colitis Ulcerosa

EAHP: European Association of Hospital Pharmacists

EC: Enfermedad de Crohn

ECCO: European Crohn's and Colitis Organization

EII: Enfermedad Intestinal Inflamatoria

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMBASE: Excerpta Medica Data Base

FI: Factor de Impacto

IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%

IHB: Índice de Harvey-Bradshaw

PCR: Proteína C Reactiva

PGA: Physician Global Assessment Score

SCIE: Science Citation Index Expanded

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

WOS: Web of Science

## 2. RESUMEN ESTRUCTURADO

### Introducción:

La enfermedad de Crohn se define como una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, que puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo. Los pacientes que han fracasado al tratamiento inicial optan a recibir tratamiento con terapia biológica con fármacos anti-TNF, ustekinumab o vedolizumab. Con todo, un importante número de pacientes sufre fracaso terapéutico incluso con terapia biológica, lo que puede llegar a agotar las alternativas terapéuticas. Es por eso que en la práctica clínica se emplean diferentes estrategias de optimización de los fármacos biológicos, como pueden ser aumento de dosis, acortamiento de intervalo de administración o asociación con fármacos inmunosupresores.

### Objetivo:

Evaluar la efectividad y seguridad de la intensificación de la pauta de ustekinumab mediante acortamiento de intervalo posológico a 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn con pérdida de respuesta al fármaco para recuperación de respuesta clínica y mejoría de parámetros clínicos

### Metodología:

Estudio analítico observacional, ambispectivo y unicéntrico. Se incluirán 50 pacientes, aproximadamente todos los pacientes esperados con intensificación del tratamiento con ustekinumab en el periodo establecido, (tasa remisión=30%, seguridad=95%, presión absoluta=13%). Para evaluación de la respuesta se medirán los valores de PCR y calprotectina y el Índice de Harvey-Bradshaw en el momento de la intensificación, a los 6 y a los 12 meses. Se realizará un análisis descriptivo e inferencial.

## RESUMO ESTRUCTURADO

### Introdución

A enfermidade de Crohn defínese como unha enfermidade inflamatoria intestinal crónica que pode afectar a calquera sección do tracto dixestivo. Os pacientes que fracasaron no tratamento inicial optan por recibir tratamento con terapia biolóxica con fármacos anti-TNF, ustekinumab ou vedolizumab. Non obstante, un número importante de pacientes sofren un fracaso terapéutico mesmo coa terapia biolóxica, que pode esgotar as alternativas terapéuticas. É por iso que na práctica clínica utilízanse diferentes estratexias para optimizar fármacos biolóxicos, como aumentar a dose, acurtar o intervalo de administración ou combinalo con fármacos inmunosupresores.

### Obxectivo

Avaliar a eficacia e seguridade da intensificación do réxime de ustekinumab acurtando o intervalo de dosificación a 4 semanas en pacientes con enfermidade de Crohn con perda de resposta ao fármaco para a recuperación da resposta clínica e a mellora dos parámetros clínicos.

### Metodoloxía

Estudo analítico observacional, ambispectivo e unicéntrico. Inclúranse 50 pacientes, aproximadamente todos os pacientes esperados con intensificación do tratamento con ustekinumab no período establecido, (taxa de remisión=30%, seguridade=95%, presión absoluta=13%). Para avaliar a resposta, medíranse os valores de PCR e calprotectina e o índice de Harvey-Bradshaw no momento da intensificación, aos 6 e aos 12 meses. Realízase unha análise descritiva e inferencial.

## ABSTRACT

### Introduction

Crohn's disease is defined as a chronic inflammatory bowel disease that can affect any section of the digestive tract. Patients who have failed initial treatment choose to receive treatment with biological therapy with anti-TNF drugs, ustekinumab or vedolizumab. However, a significant number of patients suffer therapeutic failure even with biological therapy, which can exhaust therapeutic alternatives. That is why in clinical practice different strategies are used to optimize biological drugs, such as increasing the dose, shortening the administration interval or association with immunosuppressive drugs.

### Objetive

To evaluate the effectiveness and safety of intensifying the ustekinumab regimen by shortening the dosing interval to 4 weeks in patients with Crohn's disease with loss of response to the drug for recovery of clinical response and improvement of clinical parameters.

### Methods

Observational, ambispective and unicentric analytical study. Fifty patients will be included, approximately all the expected patients with intensification of treatment with ustekinumab in the established period, (remission rate=30%, safety=95%, absolute pressure=13%). To evaluate the response, CRP and calprotectin values and the Harvey-Bradshaw Index will be measured at the time of intensification, at 6 and 12 months. A descriptive and inferential analysis will be carried out.

### **3. INTRODUCCIÓN (Antecedentes y estado actual del tema)**

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es un trastorno inmunitario crónico del intestino y se clasifica fundamentalmente en colitis ulcerosa

(CU) y Enfermedad de Crohn (EC). La EII afecta aproximadamente a 5 millones de personas en el mundo, entre ellos, cerca de 3 millones de personas en Europa. La incidencia de EC en Europa varía de 0,3 a 12,7 por 100.000 habitantes<sup>(1)</sup>, y los últimos estudios sitúan la incidencia en España en torno a 7,4 por 100.000 habitantes.<sup>(2)</sup>

La enfermedad de Crohn se define como una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de causa no totalmente determinada, que puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo más frecuente su presencia en la región ileocecal. Se caracteriza por afectar a todas las capas de la pared intestinal (enfermedad transmural); es decir, a todo el grosor del intestino, lo que puede condicionar la aparición de un estrechamiento del intestino, conocido como estenosis, e incluso en ocasiones su completa oclusión. En una gran parte de las ocasiones puede presentar trastornos sistémicos, de manera que se han evidenciado manifestaciones extraintestinales en órganos como articulaciones, piel, ojos y vía biliar; las cuales pueden tener un impacto importante en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>(1)</sup>

La EC alterna periodos de actividad (brotes) con periodos de remisión o inactividad y los síntomas más frecuentes son diarrea, dolor abdominal, rectorragia, fiebre. Todo ello hace que la EC afecte a la calidad de vida de las personas que la padecen, este hecho se ha evidenciado en diversos estudios que muestran que tanto la EII en general, como la enfermedad de Crohn se asocia a ansiedad y depresión.<sup>(4,5)</sup> En torno al 29-35% de los pacientes tienen ansiedad o depresión en periodos de remisión, con hasta un 80% de ansiedad y 60% de depresión durante los brotes.<sup>(6)</sup>

Las estrategias terapéuticas para la EII deben apuntar a modificar el curso clínico, logrando remisión de la enfermedad, evitando de este modo progresión a fenotipos penetrantes o fibroestenóticos que podrían requerir mayor necesidad de hospitalizaciones, cirugías y que pueden finalmente inhabilitar a los pacientes para las actividades de la vida diaria.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII tienen como objetivo atenuar o disminuir la inflamación crónica anormal, actuando sobre las vías inmunológicas de la enfermedad. Sin embargo, todavía se carece de pruebas sólidas que respalden una etiología probable de la EC y no existe un tratamiento curativo.<sup>(7)</sup>

El arsenal terapéutico incluye diferentes grupos terapéuticos. Entre ellos están 5-aminosalicilatos (5-ASA); esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o tópicos (budesonida); inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), terapia biológica (anti-factor de necrosis tumoral (anti-TFN): infliximab y adalimumab; anti-integrinas: vedolizumab; anti-interleucina12/23: ustekinumab), y por último la cirugía.<sup>(7)</sup>

El tratamiento inicial suele basarse en fármacos inmunomoduladores y solamente cuando los pacientes hayan fracasado a ellos, sean intolerantes o hayan desarrollado alguna reacción adversa se iniciará terapia biológica.<sup>(8)</sup>

Los agentes anti-TNF son efectivos para el tratamiento de la EC de moderada a grave y suelen ser la primera terapia biológica usada; sin embargo, las estrategias de tratamiento para los pacientes que no responden o pierden la respuesta a los agentes anti-TNF son un tema importante a abordar.

La pérdida de respuesta a los agentes anti-TNF es un problema clínico frecuente. Aunque en la EC la respuesta inicial a los fármacos anti-TNF se produce en el 70-85% de los pacientes, se ha descrito que el tratamiento con infliximab y adalimumab fracasa en la inducción de la remisión en el 13-40% de los pacientes, y que el tratamiento con estos 2 fármacos sufre una pérdida anual de respuesta en el 13% y en el 24% de los pacientes, respectivamente. Estas situaciones de fracaso terapéutico han llevado a emplear diferentes estrategias para superarlas, como aumentar la dosis de los fármacos biológicos, reducir/acortar sus tiempos de administración o

asociar inmunosupresores, en caso de que hayan sido retirados, en lo que se conoce como intensificación del tratamiento.<sup>(9)</sup>

Optimizar el empleo de los fármacos anti-TNF sigue siendo una prioridad en el tratamiento de los pacientes con EII. Para ello, intensificar el tratamiento de una forma precoz y orientada por la monitorización farmacológica es una medida eficaz que debe aplicarse en la práctica clínica.<sup>(9-11)</sup>

Otra de las alternativas al fallo a un anti-TNF sería el cambio de diana terapéutica. Así, ustekinumab y vedolizumab se usan comúnmente después del fallo a un anti-TNF en pacientes con EC.<sup>(8)</sup> Sin embargo, ningún ensayo controlado aleatorizado ha comparado estos fármacos.

Otro aspecto importante a la hora de optimizar el tratamiento biológico es la medición de niveles de fármaco en sangre y de anticuerpos anti-fármaco. La monitorización farmacocinética de terapias en pacientes con EC podría contribuir a la identificación temprana de fallos terapéuticos y su etiología, incluso antes de la manifestación de los síntomas clínicos.

Así, inicialmente los fármacos anti-TNF fueron los primeros en realizar medición de fármaco en sangre de forma que la utilización de la monitorización de los niveles de fármaco y de los anticuerpos podría emplearse para guiar la actitud terapéutica.<sup>(12-15)</sup>

Dado que las terapias biológicas suponen un alto impacto económico, la monitorización facilitaría el desescalado terapéutico en aquellos pacientes con buena respuesta sostenida y concentraciones séricas elevadas. Esta estrategia podría implicar un uso más eficiente de los fármacos debido a una disminución de los costes, encontrando una mayor rentabilidad en aquellos casos en los que los niveles de fármaco son adecuados, puesto que la mayoría no responden a una intensificación de la dosis, evitando tratamientos innecesarios.<sup>(12,16)</sup> Asimismo, la medición de concentraciones séricas de fármaco es un método directo para evaluar la adherencia.<sup>(17-19)</sup>

Aunque inicialmente se realizaba monitorización exclusivamente de fármacos anti-TNF, las nuevas moléculas siguen el mismo enfoque y ya son varios los estudios que evidencian que la monitorización farmacocinética de vedolizumab e ustekinumab puede ayudar en la actitud terapéutica.<sup>(20–23)</sup>

Hasta el momento no existe ninguna revisión ni estudio que muestre los diferentes fármacos optimizados y la eficacia comparada de todos ellos. Aunque son varios los estudios que evidencia la importancia de la optimización e intensificación de dosis de anti-TNF exclusivamente<sup>(11,12,24)</sup>, sin embargo, las nuevas dianas farmacológicas, como ustekinumab y vedolizumab también requieren en algunos casos de optimización de la posología acortando el intervalo posológico<sup>(25,26)</sup>.

Según la ficha técnica del medicamento, la posología autorizada de ustekinumab y en la que se basaron los ensayos pivotaes<sup>(27,28)</sup> para la autorización del medicamento es una dosis única inicial intravenosa, basada en el peso corporal del paciente seguido de un dosis subcutánea de 90 mg de a la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. En aquellos pacientes que no muestran una respuesta adecuada se puede administrar ustekinumab subcutáneo cada 8 semanas.

Sin embargo, en la práctica clínica en las unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, muchos de los pacientes son intensificados a ustekinumab 90 mg subcutáneo mediante acortamiento del intervalo posológico a cada 4 o 6 semanas, por pérdida de eficacia al fármaco. Ante las limitadas opciones terapéuticas y tal como evidencian varios estudios<sup>(29–35)</sup> esto podría resultar beneficioso.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y la seguridad de la intensificación de ustekinumab de 90 mg cada 8 semanas a 90 mg cada 4

semanas en pacientes con respuesta incompleta o pérdida de ustekinumab en EC.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

11. Guberna L, Nyssen OP, Chaparro M, Gisbert JP. Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. May 14, 2021;10(10):2132.

12. Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, Ding N, Kamm MA, Lust M, et al. Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. August 2021;54(3):249–66.

Ambos artículos presentan la terapia de intensificación de fármacos Anti-TNF como una estrategia terapéutica eficaz y segura. Ambos artículos avalan el uso de la optimización terapéutica mediante intensificación y lo plantean como un escenario habitual en la práctica clínica.

19. Hanžel J, Koželj M, Špes Hlastec A, Kurent T, Sever N, Zdovc J, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. December 1, 2021;33(1S Suppl 1):e831–6

Este artículo muestra evidencia de la monitorización farmacocinética de las terapias biológicas, en concreto ustekinumab, en enfermedad de Crohn. La monitorización puede tener utilidad en la individualización posológica, en predecir posibles pacientes no respondedores a intensificación, y añade a la práctica clínica un parámetro objetivo para individualizar la terapia.

31. Ollech, Jacob, Inessa Normatov, Noam Peleg, Shivani Patel, Victoria Rai, Jingzhou D. Wang, Yangtian Yi, et al. «Effectiveness of Ustekinumab

*Dose Escalation in Crohn's Disease». Gastroenterology 158, n.o 6 (mayo de 2020): S961-S961.*

Estudio retrospectivo que incluye 506 pacientes a tratamiento con ustekinumab de los cuales 110 reciben intensificación de pauta. En este estudio se aborda la efectividad de la escalada de dosis de ustekinumab a cada 4 semanas en pacientes no respondedores a la pauta habitual de cada 8 semanas, y demuestra que el aumento de dosis por acortamiento de intervalo de dosificación se muestra seguro y conlleva a mejoría de los parámetros clínicos y biológicos de actividad de la enfermedad.

*32.Fumery, Mathurin, Laurent Peyrin-Biroulet, Stephane Nancey, Romain Altwegg, Cyrielle Gilletta, Pauline Veyrard, Guillaume Bouguen, et al. «Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 Mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study». Journal of Crohns & Colitis 15, nº 2 (febrero de 2021): 222-27.*

Estudio de cohortes, retrospectivo y multicéntrico, que evalúa la efectividad y la seguridad de la escalada de la dosis de ustekinumab en la EC. Los resultados de este estudio muestran que dos tercios de los pacientes recuperaron la respuesta y aproximadamente la mitad de ellos tuvieron remisión clínica sin esteroides a los 6 meses.

Este estudio sugiere que la intensificación de ustekinumab a cada 4 semanas puede considerarse en la práctica habitual en pacientes con EC que experimentan pérdida de respuesta o respuesta insuficiente.

*33.Kopylov, U., J. Hanzel, C. Liefferinckx, D. De Marco, N. Imperatore, N. Plevris, I. Baston-Rey, et al. «Effectiveness of Dose Escalation in Crohn's Disease Patients with Insufficient Response to Standard-Dose Subcutaneous Ustekinumab Maintenance Therapy: A Multicentre International Cohort Study». Journal of Crohns & Colitis 14 (enero de 2020): S111-S111.*

Estudio de cohortes, retrospectivo y multicéntrico, que incluye 142 pacientes a tratamiento con ustekinumab, de los cuales 91 fueron intensificados a intervalo de cada 4 semanas. El estudio concluye que la intensificación de ustekinumab a cada 4 semanas resulta eficaz en un 50% de los pacientes, en aquellos pacientes que han experimentado pérdida de eficacia con la pauta de cada 8 semanas.

34. Meserve, Joseph, Christopher Ma, Parambir S. Dulai, Vipul Jairath, y Siddharth Singh. «Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 8 de octubre de 2021, S1542-3565(21)01084-3.

Revisión sistemática que incluye 925 pacientes de un total de 15 artículos (8 estudios de cohortes y 7 abstracts de congreso). De los 925 pacientes, 220 fueron intensificados con acortamiento de intervalo. Los resultados más relevantes son que se observa una tasa de remisión clínica del 40% y una tasa de normalización de proteína C reactiva (PCR) en el 21% de los pacientes. Esta revisión concluye que la reinducción y acortamiento de intervalo se muestra eficaz en la recuperación de respuesta. Esto puede ser de ayuda en la toma de decisiones y también muestra evidencia en el mundo real sobre el acortamiento de intervalo con ustekinumab. Sin embargo, el enfoque de coste-efectividad no ha sido bien estudiado y convendría tenerlo en cuenta en futuros estudios.

35. Haider S.A., Yadav A., Perry C., Su L., Akanbi O., Kudaravalli P., et al. *Ustekinumab dose escalation improves clinical responses in refractory Crohn's disease. Ther Adv Gastroenterol [Internet]. 2020;13*

Estudio retrospectivo de cohortes que incluye 143 pacientes adultos diagnosticados de enfermedad de Crohn cuyo objetivo es investigar la hipótesis de que los pacientes con EC moderada a grave que no logran

remisión con la dosis de 90 mg cada 8 semanas se benefician de un aumento de dosis a 90 mg cada 4 semanas. Los resultados muestran una disminución del Physician Global Assessment Score (PGA) en los pacientes con intervalo cada cuatro semanas, en comparación con un aumento del PGA en los que están con intervalo cada 8 semanas, por lo que concluye que el acortamiento de intervalo a cada 4 semanas se muestra beneficioso y se debería plantear en pacientes no respondedores con la pauta habitual, antes de cambiar de terapia biológica.

## **5. HIPÓTESIS**

La hipótesis de este estudio se basa en demostrar que la intensificación de ustekinumab mediante acortamiento de intervalo se muestra segura y efectiva

H1: la intensificación de pauta de ustekinumab se muestra segura y efectiva.

H0: la intensificación de pauta no es segura ni efectiva.

## **6. OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad de la intensificación de la pauta de ustekinumab mediante acortamiento de intervalo posológico a 4 semanas, en la población con enfermedad de Crohn a seguimiento en la unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Ferrol.

Objetivo principal:

- Evaluar la efectividad como recuperación de respuesta clínica y mejoría de parámetros clínicos (PCR y calprotectina).

Objetivos secundarios:

- Evaluar la seguridad tras la intensificación de fármaco, mediante el registro de reacciones adversas tras la intensificación.
- Evaluar el incremento de niveles de fármaco tras el acortamiento de intervalo posológico.
- Evaluar el incremento económico que supone el acortamiento de intervalo posológico.

## **7. METODOLOGÍA**

### **Ámbito de estudio**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en un hospital de segundo nivel de la comunidad autónoma de Galicia.

### **Periodo de estudio**

El proyecto se realizará a lo largo de 13 meses, tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación de Galicia (CEIG) y la obtención de las autorizaciones pertinentes. Los datos que se recogerán se corresponderán al período del 1 de enero de 2018 al 31 de mayo de 2023.

### **Tipo de estudio**

Estudio analítico observacional, ambispectivo y unicéntrico.

### **Revisión bibliográfica**

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la pregunta de estudio establecida previamente, la búsqueda bibliográfica se realizó en los meses de marzo y abril.

### **Criterios de inclusión/exclusión bibliográfica**

Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes en español e inglés en los últimos 5 años, que incluyesen como tema el cambio de posología del fármaco ustekinumab

mediante acortamiento de intervalo en pacientes adultos diagnosticados de enfermedad de Crohn.

Se excluyeron de la revisión capítulos de libro, cartas al director y abstracts a congresos.

#### Estrategia de búsqueda

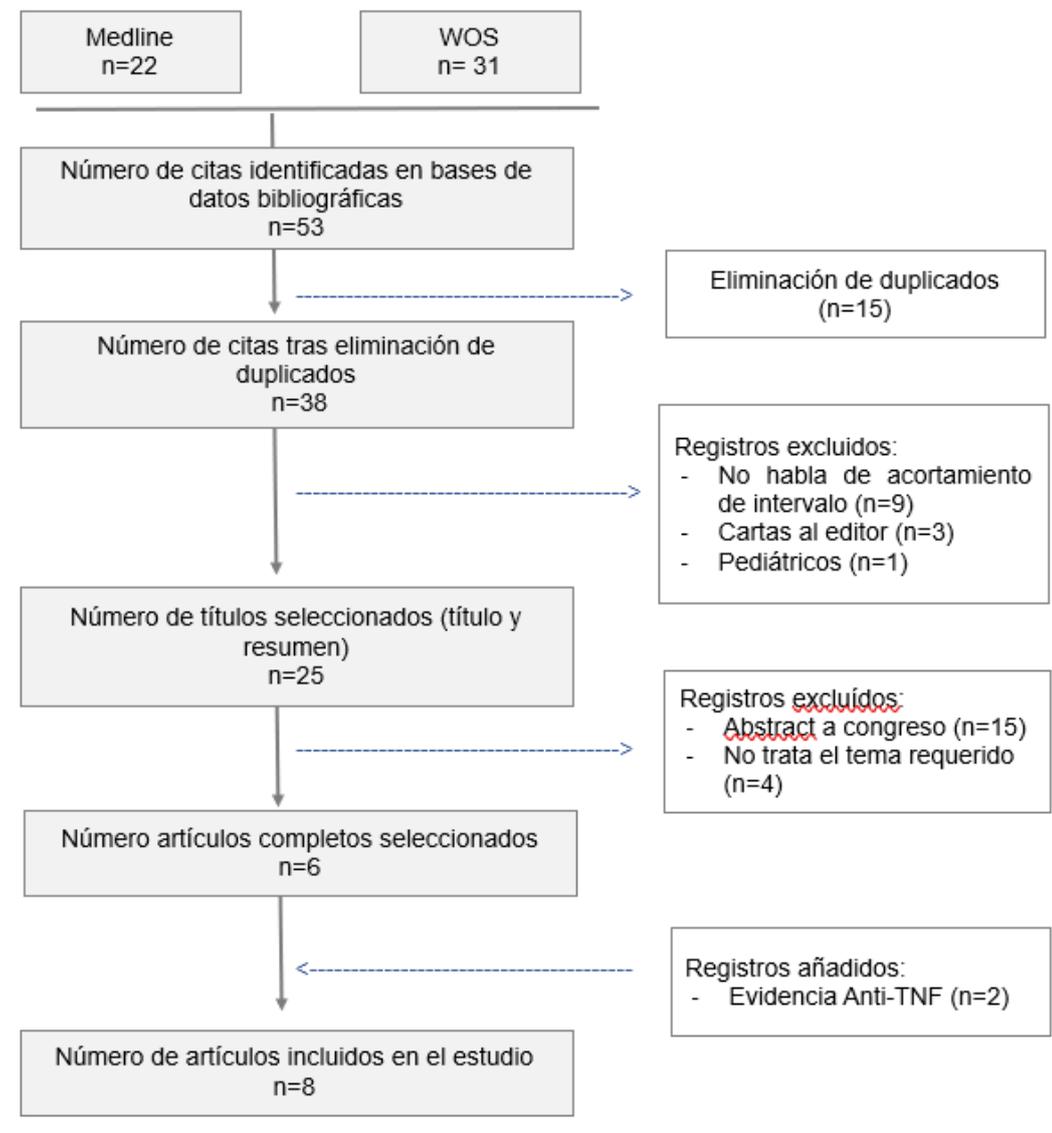
En marzo y abril de 2022 se llevó a cabo una búsqueda en las principales bases de datos. Esta búsqueda se llevó a cabo en dos fases: búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios de investigación. La estrategia completa está disponible en el [ANEXO I](#).

Así mismo se amplió la búsqueda añadiendo algunos artículos que mostraban evidencia de intensificación con fármacos anti-TNF.

#### Resultados y artículos seleccionados

Con el fin de seleccionar aquellos artículos que cumplieren los criterios de selección, se llevó a cabo una búsqueda en tres fases; lectura por título, resumen y por texto completo. Se han seleccionado un total de 8 artículos. La selección de estos, así como el motivo y relevancia se muestran en la [ANEXO II](#).

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de artículos



### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de enfermedad de Crohn a tratamiento con ustekinumab que han sido intensificados.
- Duración de tratamiento superior a 2 meses tras la intensificación.

### Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa.

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

- Pacientes con tratamiento concomitante con azatioprina, metotrexato o mercaptopurina.
- Pacientes diagnosticados de patología oncohematológica.

### **Selección de la muestra**

La selección de pacientes se hará por muestreo no probabilístico, incluyendo de manera consecutiva la totalidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo establecido.

### **Justificación del tamaño muestral**

En la Unidad de EII de Ferrol, en el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de mayo de 2022, aproximadamente 80 pacientes siguen tratamiento con ustekinumab, se espera un tamaño muestral de 50 pacientes a los que se les intensifique la pauta mediante acortamiento de intervalo posológico. Por estudios previos se conoce que la tasa de remisión de enfermedad puede ser del 30%.<sup>(32)</sup> Este tamaño muestral (n=50) permitirá calcular el porcentaje de pacientes en remisión con un nivel de confianza del 95% y una precisión de  $\pm 13\%$ .

### **Mediciones**

Variables relacionadas con el paciente:

- Demográficas: sexo y edad.
- Patologías concomitantes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal y/o hepática, otros.
- Hábito tabáquico: fumador/ exfumador/ no fumador.

Variables relacionadas con EII:

- Patrón de la enfermedad: estenosante, fistulizante o mixta.
- Duración de la enfermedad (años).
- Enfermedad perianal: Si/No.
- Clasificación de Montreal.<sup>(36)</sup> Esta clasificación estratifica la EII en diferentes grupos, lo que permite estratificar a los pacientes según

la probabilidad de complicaciones o presentar enfermedad más severa. Para clasificar la EC se basa en la extensión de la inflamación, en la severidad clínica y en el comportamiento biológico de la enfermedad. Ver [ANEXO III](#).

- Motivo de intensificación de ustekinumab: pérdida de respuesta/ respuesta incompleta.
- Re-inducción con ustekinumab IV: Si/No.
  - o Pauta: 6mg/kg / otros.
- Manifestaciones extraintestinales: Si/No.
  - o Tipo de manifestación: reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas, otros.
- Tratamientos concomitantes a ustekinumab para EC (corticoides, azatioprina, mercaptopurina, mesalazina).
- Pauta de intensificación: cada 4 semanas/ cada 6 semanas /otras.
- Cirugía de resección intestinal previa: Si/No.

Variables de seguimiento (se registrarán en el momento de intensificación, a los 6 meses y 12 meses tras la intensificación):

- Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).<sup>(37)</sup> Índice que evalúa la actividad clínica de la EC. Evalúa 5 variables: estado general del paciente, número de deposiciones al día, dolor abdominal, masa palpable y presencia de complicaciones.
- Índice de la actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI).<sup>(37)</sup> Índice que evalúa la actividad clínica de la EC. El CDAI considera ocho parámetros: número de deposiciones líquidas al día, dolor abdominal y estado general, que son evaluados en un período de 7 días; además de la presencia de complicaciones, el uso de antidiarreicos, la existencia de masa abdominal, el hematocrito y peso del paciente.
- Variables analíticas:
  - o PCR (mg/L).

- Calprotectina (mcg/g).
- Duración de respuesta:
  - Fecha de intensificación a cada 6 y cada 4 semanas.
  - Fecha de suspensión del fármaco.
    - Motivo de suspensión.
- Efectos adversos: cefalea, dermatológicos, infecciosos, gastrointestinales, neoplasia, otros.
- Niveles de fármaco y anticuerpos (test metodología ELISA).
- Presencia de anticuerpos anti-fármaco: Si/No.
- Coste incremental tras la intensificación (euros).

### **Evaluación de la respuesta.**

Para dar respuesta a los objetivos de este trabajo se registrará en el momento de intensificación, a los 6 meses y 12 meses los parámetros clínicos siguientes:

- Respuesta clínica: entendida como una disminución en el Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)  $\geq 2$  puntos desde el basal, o una disminución de 100 puntos sobre el basal en el índice de la actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI).
- Variables analíticas: valores de PCR (mg/L) y calprotectina (mcg/g) antes y después de la intensificación. Se considerará que se mantiene el control inflamatorio si los niveles de calprotectina son inferiores a 150 mcg/g y los de PCR menores a 20 mg/L.
- Tasa de remisión clínica: entendida como un IHB  $\leq 4$  puntos o un CDAI  $<150$ .
- Seguridad: descripción efectos adversos presentados tras la intensificación.
- Niveles de fármaco: Se realizará extracción de sangre justo antes de la administración del fármaco. El estudio de niveles de fármaco y anticuerpos se realizará mediante test metodología ELISA. Se

medirá el incremento en los niveles de fármaco tras la intensificación.

- Presencia de anticuerpos anti-fármaco.
- Coste incremental tras la intensificación.

### **Análisis estadístico**

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se describen como valor absoluto (n) y porcentaje, se estimará el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Las variables cuantitativas se expresarán como media y desviación típica, mediana y rango (mínimo y máximo) o rango intercuartílico.

Se realizará un análisis de la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba Shapiro Wilk. Para la comparación de variables se aplicará el test T de Student para datos pareados o el test Wilcoxon según proceda. Para la comparación de las variables cualitativas se aplicará el test de McNemar.

Se determinará qué las variables se asocian a:

- Respuesta clínica (sí/no) entendida como disminución en IHB $\geq$ 2 puntos desde el basal, o disminución de 100 puntos sobre el basal en CDAI
- Control inflamatorio (sí/no)
- Remisión clínica (sí/no) entendida como IHB  $\leq$  4 puntos o un CDAI <150

mediante un análisis multivariante con modelos de regresión logística.

Para identificar las variables que intervienen en el incremento en los niveles de fármaco tras la intensificación, se implementarán modelos lineales.

Para el análisis estadístico se utilizará el software R (RCommander). Todos los tests se realizarán con un planteamiento bilateral. Se considerarán significativos valores de  $p < 0.05$ .

## Limitaciones

Se describen los distintos sesgos que pueden surgir durante el estudio:

- Sesgos de selección: la selección de pacientes en el estudio se realiza mediante un método de selección no aleatorio. Esto podría derivar en un sesgo de selección, ya que la muestra podría no ser representativa de la población de estudio. Este sesgo se pretende minimizar al incluir a la totalidad de pacientes que cumplen los criterios de inclusión.
- Sesgos de información: al realizarse de forma retrospectiva, pueden ocurrir sesgos de información debido a que no estén registrados correctamente en la historia clínica todas las variables de medición contempladas en el estudio, o que se omitan algunas de ellas. Para evitar estos sesgos se intentará estandarizar las variables a medir y la recogida de datos la realizará un solo observador.
- Sesgos de confusión: es posible que la asociación observada en las variables respuesta pueda ser parcialmente explicada por otras variables (factores de confusión). Al ser un estudio no aleatorizado es de especial importancia tener en cuenta todas las variables que puedan afectar. Por ello, para tratar de minimizar dicho sesgo, se realizará un análisis multivariante.

## 8. CRONOGRAMA Y PLAN DE TRABAJO

El plan de trabajo se divide en cuatro fases, distribuidas a lo largo de los años de duración del estudio y se muestran a continuación. Estas fases aparecen plasmadas en un cronograma se puede ver en el [ANEXO IV](#).

- **Fase 1:** Esta primera fase consta de la búsqueda bibliográfica, la elaboración del protocolo de investigación y la solicitud de aprobación al Comité Ético de Investigación de Galicia. Tendrá una duración total de 5 meses.

- **Fase 2:** Una vez recibido el dictamen favorable del CEIG comenzará esta fase, con la entrega de información del estudio a los pacientes, así como la obtención de los consentimientos informados. Una vez se obtengan los consentimientos se procederá a la recogida de datos y su registro en la base de datos. Se estima que esta fase pueda durar en torno a 11 meses, en función de en qué fecha se alcance el tamaño muestral requerido.
- **Fase 3:** Cuando se esté finalizando con la fase de recogida de datos comenzará su procesamiento, así como el análisis estadístico de los resultados. Se estima una duración de 5 meses.
- **Fase 4:** Redacción de los resultados del estudio y elaboración del informe final. Se prevé una duración máxima de 3 meses.

## 9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

- **Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación**

Este estudio no supondrá riesgo adicional al paciente al tratarse de un estudio observacional ambispectivo. Todos los datos recopilados serán recogidos de la historia clínica electrónica.

- **Declaración de Helsinki:**

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus sucesivas actualizaciones siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad en materia de ensayos clínicos.

- **Comité ético de Investigación clínica de Galicia**

El protocolo de estudio, incluyendo la hoja de información para el paciente y el formulario utilizado para el consentimiento informado, deberá ser

aprobado por el Comité Ético de Investigación clínica de Galicia antes de incluir ningún paciente en el estudio.

- **Información al paciente y obtención del consentimiento informado.**

Es responsabilidad del investigador explicar a los pacientes, verbalmente y por escrito, en un lenguaje inteligible, los objetivos y requerimientos del estudio. Los pacientes deberán ser explícitamente informados de su total libertad para retirarse en cualquier momento del estudio. El investigador deberá obtener de cada uno de los pacientes consentimiento informado por escrito firmado.

Cada paciente conservará una copia de ambos documentos. Los formularios con el Consentimiento Informado serán conservados por el investigador en el archivo del estudio.

- **Confidencialidad de los datos**

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de datos, se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo codificado (el tratamiento de datos personales se realizará de tal manera que no puedan atribuirse a un/a interesado/a sin que se emplee información adicional). El acceso a las historias clínicas de cada paciente estará limitado exclusivamente a los profesionales sanitarios participantes en el estudio y responsables de su seguimiento.

- **Gestión y notificación de reacciones adversas**

El estudio se realizará conforme al Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.

Es por ello y de acuerdo con el artículo 15 del Real Decreto 957/2020 por el que se especifica la comunicación de sospechas de reacciones adversas, el investigador principal se compromete en aquellos casos de sospecha de reacciones adversas a notificarlas. Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo donde el promotor no es titular de autorización de comercialización, la comunicación de reacciones adversas se realizará a través del Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de la dirección web puesta a disposición por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de cualquier otro medio que se establezca al efecto.

## **10. APLICABILIDAD**

Los resultados de efectividad y seguridad pueden resultar interesantes de cara al colectivo de profesionales de gastroenterología y farmacia hospitalaria, ya que se disponen de pocos estudios en la actualidad que evalúen la efectividad de la intensificación y que incluyan los niveles plasmáticos del fármaco.

De obtener resultados significativos, se obtendría evidencia del uso de la intensificación de ustekinumab como una herramienta efectiva y segura en pacientes no respondedores o con pérdida de eficacia. Al incluir un análisis económico del impacto de esta intensificación, también puede aportar información valiosa para los clínicos a la hora de evaluar las diferentes estrategias terapéuticas disponibles en estos pacientes y optar por aquella más costo-efectiva.

Una vez realizado el trabajo de investigación y si los resultados son concluyentes, se podrá:

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

- Crear un protocolo de optimización de terapia con ustekinumab en el centro hospitalario, para pacientes que cumplan los criterios y basado en niveles de fármaco.
- Plantear la realización de un estudio multicéntrico prospectivo, a nivel de comunidad autónoma, para establecer protocolo de actuación similares en todas las unidades de enfermedad inflamatoria intestinal de la comunidad.

## **11. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

### **Colectivos de interés**

Los resultados obtenidos, serán de interés fundamentalmente para profesionales sanitarios implicados en las especialidades de digestivo y farmacia hospitalaria.

El colectivo médico de digestivo es el encargado del diagnóstico de la patología y la prescripción del tratamiento con ustekinumab, y el colectivo de farmacia hospitalaria será el encargado de la validación del tratamiento, así como la dispensación al paciente.

### **Estrategias de difusión**

Una vez obtenidos los resultados del presente estudio de investigación, se divulgarán a través de revistas nacionales e internacionales de las especialidades citadas; del mismo modo se difundirán los resultados en congresos y jornadas por medio de formatos de comunicación tipo poster.

#### **A. Revistas**

Para la selección de las revistas, y con el fin de dar la mayor visibilidad posible a nuestro estudio y teniendo presente las limitaciones del estudio, hemos tenido en cuenta los siguientes criterios:

- Prestigio: factor de impacto (FI), revisión por pares.
- Visibilidad (indizadas).

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

- Colectivo dirigido.

Las revistas seleccionadas son las que se muestran a continuación:

**Tabla I: Revistas**

Revista	FI (Cuartil)	Indexada
Gastroenterología y Hepatología	2.102 (Q4)	SCIE, Index Medicus/Medline, EMBASE, SCOPUS, IBECS
Annals of pharmacotherapy	3.162 (Q3)	SCIE, PubMed/MEDLINE, SCOPUS
European Journal of Hospital Pharmacy	1.625 (Q4)	SCIE, EMBASE, CINAHL y Scopus.
European journal of gastroenterology & hepatology	2.568 (Q3)	Web of Science, SCOPUS, Google Scholar

## B. Congresos

Con el fin de llegar a los colectivos mencionados, se presentarán los resultados de nuestro estudio en los congresos que se mencionan a continuación:

- Nacionales:
  - 68 congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Congreso multidisciplinar, centrado fundamentalmente en la Farmacia Hospitalaria, colectivo de interés en este proyecto. De reconocido prestigio ya que lleva ya 67 ediciones.

- Internacionales
  - 19º European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) Congress

Congreso internacional de la Organización de Crohn y Colitis Europea. Este congreso aportaría mayor visibilidad y también está muy centrado en el

colectivo de interés principal es profesionales de la especialidad de digestivo dedicados a la enfermedad inflamatoria intestinal.

- 28º European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) Congress

Congreso internacional de la asociación europea de farmacia hospitalaria. Se selecciona este congreso porque contribuiría a una mayor visibilidad en el colectivo de farmacia hospitalaria.

## 12. FINANCIACIÓN

### RECURSOS NECESARIOS

- Infraestructura necesaria

Para la realización del proyecto se utilizarán las instalaciones del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

- Recursos humanos necesarios

El proyecto de investigación se realizará como actividad complementaria a la labor asistencial realizada en el hospital. Se dispondrá de ayuda estadística proporcionada mediante por un acuerdo de colaboración con la gerencia del hospital y la universidad de A Coruña.

**Tabla II: Recursos humanos**

Personal	Tipo de recurso	Precio	Coste total
<b>Investigador principal</b>	Recogida de datos, procesamiento y escritura de proyecto y artículo científico		0€
<b>Investigador colaborador</b>	Procesamiento de datos y escritura de artículo científico		0€
<b>Personal de apoyo estadístico</b>	Ayuda con análisis estadístico de los datos	40€/h x 30h	1.200 €
<b>TOTAL</b>			<b>1.200 €</b>

- Material fungible e inventariable y presupuesto

**Tabla III: Recursos materiales**

Personal	Tipo de recurso	Precio	Coste total
<b>Ordenador con acceso a historia clínica</b>	Recogida de datos	Gratuito (se utilizará un ordenador de las instalaciones)	Gratuito
<b>Hoja de cálculo</b>	Almacenamiento y recogida de datos	Gratuito	Gratuito
<b>Acceso a los programas de análisis estadístico R</b>	Soporte estadístico	Gratuito	Gratuito
<b>DIFUSIÓN DE RESULTADOS</b>			
<b>Inscripción a congresos</b>	SEFH	3	720 €
	ECCO		650 €
	EAFP		520 €
<b>Alojamiento</b>	3 noches por congreso	Media de 100€/noche	900 €
<b>Viaje y dietas</b>	1 congreso nacional y 2 internacionales	Media de 500€/congreso	1.500 €
<b>Tarifas de publicación en revistas científicas (Open Access)</b>		2.000€/revista	2.000€
<b>Traducción de artículos científicos</b>	Ayuda con traducción	0,10€/palabra (estimación 2.500 palabras)	250 €
<b>TOTAL</b>			<b>6.510 €</b>

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

## **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Para la difusión del proyecto se contempla la solicitud de financiación a diferentes convocatorias, que se muestran a continuación:

- Programa Estatal para Impulsar la Investigación Científico-Técnica y su Transferencia. Subprograma Generación de Conocimiento. Título: Proyecto I+D+I en Salud.

Esta es una convocatoria a nivel nacional, muy competitiva, que otorga financiación a proyectos de investigación en salud.

- Programa Estatal para Impulsar la Investigación Científico-Técnica y su Transferencia. Subprograma Formación. Título: Contratos Río Hortega.

Convocatoria pública a nivel nacional, competitiva que otorga financiación para profesionales que haya finalizado formación especializada (FIR, MIR...) desde el 2017 en adelante. Estas ayudas compaginan labor asistencial con investigación y ofrecen ayudas de 2 años de duración con una cuantía entre 30.000 y 35.000€ el primer y segundo año.

- Beca de investigación de la diputación de A Coruña.

Convocatoria pública para personas residentes en la provincia de A Coruña. Estas ayudas incluyen un total de 20 ayudas distribuidas en diferentes áreas, entre las que incluyen el área de ciencias de la salud. En el año 2022 se concedieron un total de 3 becas en el área de ciencias de la salud para proyectos de mínimo 9 meses de duración y con una cuantía máxima de 10.000 €.

- Convocatoria de ayudas para la publicación de artículos en revistas de acceso abierto (Open Access) de la Fundación Profesor Novoa-Santos.

Se solicitará ayuda económica para la publicación del artículo a la fundación biomédica del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson, J. Larry Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. Vol. 2, 19 ed. México D.F: McGRAW HIL, editor.; 2016. 1947-1964 p.
2. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *Journal of Clinical Medicine*. January 2021;10(13):2885.
3. Enfermedad Crohn archivos [Internet]. G-Educainflamatoria. Enfermedad inflamatoria intestinal Crohn y Colitis ulcerosa. [cited February 8, 2022]. Available at: <https://educainflamatoria.com/category/enfermedad-crohn/>
4. Iglesias M, Barreiro de Acosta M, Vázquez I, Figueiras A, Nieto L, Lorenzo A, et al. Impacto psicológico de la enfermedad de Crohn en pacientes en remisión: riesgo de ansiedad y depresión. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. April 2009;101(4):249–57.
5. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med*. February 2004;66(1):79–84.
6. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Comorbidity and Management. *Inflammatory Bowel Diseases*. July 1, 2009;15(7):1105–18.
7. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta | Revista colombiana de Gastroenterología

[Internet]. [cited March 1, 2022]. Available at: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/637/960>

8. USTEKINUMAB e actualización VEDOLIZUMAB\_Protocolo biológicos en Enfermedad de Crohn.pdf [Internet]. [cited March 1, 2022]. Available at: [https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1110/USTEKINUMAB%20e%20actualizaci%C3%B3n%20VEDOLIZUMAB\\_Protocolo%20biol%C3%B3gicos%20en%20Enfermedad%20de%20Crohn.pdf](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1110/USTEKINUMAB%20e%20actualizaci%C3%B3n%20VEDOLIZUMAB_Protocolo%20biol%C3%B3gicos%20en%20Enfermedad%20de%20Crohn.pdf)
9. Paredes JM, Moreno-Osset E. Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. September 1, 2016;15(3):96–103.
10. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. April 2011;106(4):674–84.
11. Guberna L, Nyssen OP, Chaparro M, Gisbert JP. Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. May 14, 2021;10(10):2132.
12. Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, Ding N, Kamm MA, Lust M, et al. Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. August 2021;54(3):249–66.
13. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(11):1094–103.

14. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. September 15, 2018;24(10):2266–71.
15. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. November 1, 2018;63(11):3067–73.
16. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. June 1, 2014;63(6):919–27.
17. Alañón Pardo MM, Roncero García-Escribano O, Bernardos Martín E, Legaz Huidobro ML, Moreno López MP, Valenzuela Gámez JC, et al. Monitorización farmacocinética de terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista de la OFIL*. 2021;31(1):49–57.
18. Sáez Belló M, Llopis Salvia P, Alegre Sancho JJ, Paredes Arquiola JM, Asencio Muñoz M del C, Climente Martí M. Clinical utility of serum concentrations of adalimumab as predictor of treatment adherence. *Reumatología Clínica (English Edition)*. January 1, 2020;16(1):32–7.
19. Hanžel J, Koželj M, Špes Hlastec A, Kurent T, Sever N, Zdovc J, et al. Ustekinumab concentrations shortly after escalation to monthly dosing may identify endoscopic remission in refractory Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. December 1, 2021;33(1S Suppl 1):e831–6.
20. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. September 2017;15(9):1427-1434.e2.

21. Yarur AJ, Deepak P, Vande Casteele N, Battat R, Jain A, Okada L, et al. Association Between Vedolizumab Levels, Anti-vedolizumab Antibodies, and Endoscopic Healing Index in a Large Population of Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. October 2021;66(10):3563–9.
22. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. May 2018;154(6):1660–71.
23. Painchart C, Brabant S, Duveau N, Nachury M, Desreumaux P, Branche J, et al. Ustekinumab Serum Trough Levels May Identify Suboptimal Responders to Ustekinumab in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. May 2020;65(5):1445–52.
24. Srinivasan A, Gilmore R, van Langenberg D, De Cruz P. Systematic review and meta-analysis: evaluating response to empiric anti-TNF dose intensification for secondary loss of response in Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848211070940.
25. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. April 2019;17(5):838-846.e2.
26. Srinivasan A, De Cruz P, van Langenberg DR. Letter: ustekinumab dose intensification for loss of response-should we re-induce before

shortening the dose interval? *Aliment Pharmacol Ther.* August 2020;52(3):564–5.

27. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>. Massachusetts Medical Society; 2016 [cited December 8, 2021]. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1602773>
28. 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.* September 26, 2019;381(13):1201–14.
29. Dalal RS, Njie C, Sanchit G, Allegretti JR. Ustekinumab Dose Intensification in Patients With Crohn's Disease: Comparing Every 4 and Every 6-Week Dosing. *Am J Gastroenterol.* October 2020;115:S414–S414.
30. Cohen E, Ha C, Syal G. Ustekinumab Dose Escalation Is Effective in Treatment of Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* October 2019;114:S384–5.
31. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* January 2021;19(1):104–10.
32. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab Intensification at 90 mg Every 4 Weeks in Crohn's Disease: A Multicentre Study. *J Crohns Colitis.* February 2021;15(2):222–7.

33. Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* July 2020;52(1):135–42.
34. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* October 8, 2021;S1542-3565(21)01084-3.
35. Haider S.A., Yadav A., Perry C., Su L., Akanbi O., Kudaravalli P., et al. Ustekinumab dose escalation improves clinical responses in refractory Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol [Internet].* 2020;13((Haider) University of Kentucky College of Medicine, 800 Rose Street, MN649, Lexington, KY 40536, United States). Available at: <http://tag.sagepub.com/>
36. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, 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.*19(Suppl A):5-36. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie.* October 1, 2005;19 Suppl A:5–36.
37. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal - ClinicalKey [Internet]. [cited April 27, 2022]. Available at: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0716864019300550?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0716864019300550%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>

## 14. ANEXO I: Estrategia de búsqueda bibliográfica

### Búsqueda de revisiones sistemáticas:

La estrategia de búsqueda realizada fue la que se presenta a continuación:

Medline:  
("Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn\* [TITLE])  
AND  
("Ustekinumab"[Mesh] OR "Ustekinumab"[TITLE])  
AND  
("intensification "OR "dose escalation")  
Limit: Systematic Review. In the last five years. English, Spanish

Resultados: 2

### Búsqueda de estudios originales

Medline:  
("Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn\* [TITLE])  
AND  
("Ustekinumab"[Mesh] OR "Ustekinumab"[TITLE])  
AND  
("intensification "OR "dose escalation")  
Limit: in the last 5 years, English, Spanish. Exclude Systematic Review

Resultados: 20

Web of Science:  
ustekinumab  
AND  
(intensification OR dose escalation) (Title)  
AND  
Crohn\* (Title)  
Limit: English, the last 5 years

Resultados: 31

## 15. ANEXO II: Selección de artículos

Tabla IV: Selección de artículos

Referencia y año	Muestra	Tipo de estudio	Propósito	Medición	Resultados
<b>Guberna<sup>(11)</sup> 2021</b>	33.241 pacientes (137 estudios)	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar incidencia de pérdida de respuesta de Anti-TNF y eficacia de la intensificación para recuperar remisión en EII	Tasa de intensificación, de respuesta y de remisión	Tasa de intensificación: 38-39% de los pacientes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta clínica: 63%</li> <li>• Remisión: 48%</li> </ul>
<b>Matto<sup>(12)</sup> 2021</b>	4.733 pacientes (68 estudios)	Revisión sistemática	Evaluar la eficacia del escalado de dosis de Anti-TNF en EC, tras pérdida de respuesta	Tasa de respuesta y tasa de remisión	Tasa respuesta clínica: 33-100% Tasa de remisión: 15-83%
<b>Hanzel<sup>(19)</sup> 2021</b>	135 pacientes	Estudio de cohortes	Estudiar la relación exposición-respuesta para la remisión endoscópica y la normalización de biomarcadores con el aumento de la dosis de ustekinumab a cada 4 semanas	Remisión endoscópica y normalización de PCR y calprotectina y niveles de fármaco	Remisión: 28,6%, Normalización PCR: 29,2% Normalización calprotectina: 51,7%. Niveles en remisión endoscópica: 6,90 frente a 4,29 mg/L y niveles en normalización de calprotectina 6,65 frente a 3,74 mg/L

<b>Fumery<sup>(32)</sup> 2021</b>	100	Estudio de cohortes	Evaluar efectividad del acortamiento a cada 4 semanas de ustekinumab en EC	Remisión clínica y endoscópica a los 6 meses	Remisión clínica: 49% Remisión endoscópica: 35,9%
<b>Kopylov<sup>(33)</sup> 2020</b>	142	Estudio de cohortes	Evaluar efectividad del acortamiento de ustekinumab a cada 4 o cada 6 semanas	Respuesta y remisión clínica a las 16 semanas	Respuesta clínica: 51,4% Remisión clínica: 38,7%
<b>Ollech<sup>(31)</sup> 2021</b>	506 (110 intensificados)	Estudio de cohortes	Evaluar la efectividad del acortamiento de intervalo de ustekinumab a cada 4 semanas	Remisión clínica y normalización PCR	Remisión clínica: 28% Normalización PCR: 22%
<b>Meserve<sup>(34)</sup> 2021</b>	925 pacientes (220 intensificados) (15 estudios)	Revisión sistemática y metaanálisis	Eficacia de re-inducción y acortamiento de intervalo de ustekinumab e pacientes con pérdida de respuesta	Tasa de remisión clínica, remisión endoscópica y de respuesta clínica	Remisión clínica: 40% Remisión endoscópica: 39% Respuesta clínica: 55%
<b>Haider<sup>(35)</sup> (2020)</b>	143 pacientes	Estudio de cohortes	Evaluar efectividad de ustekinumab cada 4 semanas en EC moderada a grave que no logran remisión cada 8 semanas	Evaluación de la actividad de enfermedad por PGA	Descenso del PGA en -0,47 puntos cada 4 semanas en comparación con un aumento en el PGA de 0,28 puntos cada 8 semanas

Efectividad y seguridad de ustekinumab intensificado en Crohn

## 16. ANEXO III: Clasificación Montreal

**Tabla V: Clasificación Montreal para Enfermedad de Crohn**

Clasificación de la enfermedad de Crohn		
Edad al diagnóstico	Localización	Patrón evolutivo
A1: Menor o igual a 16 años	L1: Ileal (Ileítis)	B1: Comportamiento ni estenosante ni perforante (Inflamatorio)
A2: De 17 a 40 años	L2: Cólica (Colitis)	B2: Comportamiento estenosante
A3: Mayor de 40 años	L3: Ileocólica (Íleo-colitis)	B3: Comportamiento perforante
	L4: Gastrointestinal alta (de la boca al íleon proximal), combinada con cualquiera de las localizaciones anteriores	Se añade un "p" a cualquiera de las anteriores si también existe afectación perianal



	Recogida de datos y registro en base de datos																		
FASE III	Procesamiento de datos y análisis estadístico																		
FASE IV	Elaboración informe final																		