



Clase magistral: Tratamiento de la enfermedad de Crohn luminal

Autor: Iago Rodríguez-Lago

Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario de Galdakao

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

Facultad de Medicina, Universidad de Deusto

1. Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria crónica que afecta al tracto gastrointestinal, que conlleva un proceso transmural y con un curso recidivante. A pesar de que su causa exacta aún se desconoce, actualmente hay evidencia de la importante influencia de los determinantes genéticos y el papel de aspectos ambientales, aunque la influencia de cada uno de ellos o las posibles interacciones no se han aclarado por completo (1, 2).

En el momento actual, la relevancia de esta patología se debe en gran medida a su prevalencia creciente a nivel mundial, así como el gran impacto que tiene sobre la asistencia sanitaria y la calidad de vida de los pacientes. En Europa, dentro de una cohorte multicéntrica reclutada en 2010 (estudio Epi-Com), se estimó la incidencia de EC en 5,4 por 100.000 habitantes, aunque con importantes diferencias geográficas según el país analizado (3). Los datos más actuales sobre la situación de la enfermedad en España se han obtenido gracias a un estudio EpidemIBD del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), en el que la incidencia de EC se sitúa en 7,4 casos por 100.000 habitantes (4).



Ante el ascenso creciente del número de personas con esta patología en nuestra sociedad, resulta imprescindible disponer de diferentes opciones de tratamiento que puedan adaptarse a las múltiples situaciones que pueden plantearse en la práctica clínica. Afortunadamente, el número de terapias aprobadas ha aumentado considerablemente en los últimos años, por lo que a continuación se revisarán las características principales de cada una de ellas.

2. Enfoque inicial y objetivos del tratamiento

La inclusión de nuevos tratamientos implica que debemos conocer sus características en profundidad e incluirlos dentro de un algoritmo de manejo que permita obtener el máximo beneficio de cada uno de ellos (5). Además, la aproximación al tratamiento en cada paciente debe realizarse tras una evaluación individual de la enfermedad y su situación clínica, teniendo en cuenta tanto aspectos propios del paciente (edad, sexo, comorbilidades...) como de la propia enfermedad, como la actividad clínica, extensión, duración de la enfermedad, complicaciones, manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal y la historia previa.

La European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ha actualizado recientemente sus recomendaciones de tratamiento médico y quirúrgico de la EC basadas en metodología GRADE (6, 7). Además, también disponemos de una actualización muy reciente de los objetivos del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluidos dentro de las recomendaciones STRIDE II (8). En ellas, se considera que a corto plazo debe buscarse la resolución de los síntomas, así como la normalización de los biomarcadores, especialmente dirigido a la proteína C reactiva y la calprotectina fecal. Estos deben seguirse de una búsqueda a largo plazo del mantenimiento de la



remisión clínica y la curación mucosa, evitar complicaciones y a las que debe sumarse la ausencia de discapacidad junto la mejoría de la calidad de vida y del crecimiento en los pacientes más jóvenes.

3. Corticoides

El uso de los corticoides se centra en la inducción de la remisión de los brotes leve-moderados (budesonida) o moderados a graves (corticoides sistémicos, orales o intravenosos). Los pacientes con enfermedad con localización ileal y/o de colon ascendente y con una actividad clínica más leve pueden beneficiarse del uso de budesonida 9 mg, con un aceptable perfil de seguridad. Esto se debe a su baja biodisponibilidad por su elevada metabolización (90%) en su primer paso a nivel hepático. De todas formas, tanto este fármaco como con los corticoides sistémicos debe tenerse en cuenta que no se va a conseguir la remisión en todos en todos los pacientes, tienen una tasa de efectos adversos considerables y no son útiles en el mantenimiento de la remisión clínica. Por tanto, su indicación debe ir de la mano de un plan terapéutico global que tenga en cuenta los diferentes escenarios posibles una vez se indiquen, lo que permitirá su uso racional, evitando pautas excesivamente prolongadas y mejorar en control general de la enfermedad.

Los efectos adversos de los glucocorticoides están directamente relacionados con la dosis y la duración del tratamiento. En general, los más comunes son de tipo estético como la cara de luna llena, hirsutismo o acné, produciendo también otros con un impacto relevante como nerviosismo o insomnio, aumento del riesgo de infecciones, osteoporosis, cataratas, hipertensión arterial o diabetes. Dentro de ellos, al reducción de la masa ósea debe tenerse siempre en cuenta, ya que esto aumenta el riesgo de



fracturas, para lo que deben indicarse siempre medidas como el abandono del tabaco, alcohol, la realización de ejercicio físico y el uso de calcio y vitamina para frenar el deterioro óseo.

4. Tiopurinas

Este grupo terapéutico incluye a la mercaptopurina y a la azatioprina, dos análogos de las tiopurinas que se metabolizan a través de un sistema enzimático complejo, que consigue interferir en el metabolismo de los ácidos nucleicos y así ejercer su efecto sobre la proliferación celular.

El ensayo clínico publicado en 1980 por Present demostró ya su eficacia en la EC, confirmando así los datos observados hasta el momento en estudios observacionales (9). A pesar de la información que se han acumulado con su uso, en muchas ocasiones estos se han visto limitados por la potencia estadística o el uso de dosis infraterapéuticas, así como el largo tiempo hasta el inicio de su efecto. De hecho, se estima que la probabilidad de alcanzar la remisión durante el tratamiento de mantenimiento con azatioprina puede multiplicarse hasta por cuatro según las dosis empleadas. De forma general, la mitad de los pacientes tratados responden al tratamiento, y entre aquellos que alcanzan la remisión, un 50-75% la mantienen a largo plazo.

Su indicación más habitual es la EC con un curso corticodependiente, teniendo en cuenta que no han demostrado eficacia en monoterapia para la inducción de la remisión (7), por lo que es frecuente asociarlas con otras medicaciones como corticoides sistémicos o de baja biodisponibilidad (10). En la población pediátrica, su uso más precoz durante de la historia natural de la enfermedad ha mostrado una mayor eficacia



(11); sin embargo, dos importantes ensayos realizados en adultos no han podido demostrar que mejoren claramente el pronóstico (12, 13). Además, las tiopurinas han destacado por su papel dentro del tratamiento combinado con fármacos biológicos anti-TNF (14). Uno de los motivos principales que pueden explicar esto es la reducción de la inmunogenicidad, lo que se asocia a unos niveles de fármaco más elevados, y que debe tenerse en cuenta también en las subsiguientes líneas de tratamiento (15).

5. Fármacos biológicos

5.1. Anti-factor de necrosis tumoral (TNF)

El TNF es una citocina proinflamatoria clave con un papel central en múltiples patologías mediadas inmunológicamente, incluida la EII. Se han detectado concentraciones elevadas de TNF en la mucosa intestinal inflamada de pacientes tanto con EC y colitis ulcerosa (16), y se ha demostrado que las concentraciones de TNF tanto en las heces como en la mucosa se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad. Es posible que los fármacos anti-TNF no ejerzan su efecto únicamente por su unión al TNF circulante, ya que tienen capacidad de bloquear también al TNF que se encuentra unido a las células. A través de este último mecanismo de acción, se ha demostrado que el infliximab y adalimumab inducen la apoptosis de las células que expresan TNF en la membrana.

El infliximab ha sido el primer fármaco con eficacia demostrada en la EC, tras lo cual ha estado disponible también adalimumab, y disponemos de datos también con certolizumab, aunque este último no está indicado en la EC según su ficha técnica ni disponemos de él en España. Es importante destacar que, a pesar de que todos se



dirigen específicamente al TNF, no son equiparables por las características propias de cada uno.

Los biológicos anti-TNF están indicados en la inducción y mantenimiento de la EC moderada-grave que no responde al tratamiento convencional (7). Su capacidad de controlar la enfermedad se demuestra incluso en pacientes que han desarrollado complicaciones como estenosis o fístulas intraabdominales (17-19). Además, infliximab y adalimumab son los fármacos de elección en aquellos pacientes con enfermedad perianal compleja (7), utilizados con frecuencia en combinación con tiopurinas, antibióticos y diversas intervenciones quirúrgicas (6).

En datos procedentes de población pediátrica (20), así como análisis post-hoc de diferentes ensayos clínicos en adultos han sugerido que su uso precoz, definido como los primeros 2 años desde el diagnóstico, se asocia a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad (21, 22), pero ningún estudio ha evaluado directamente esta estrategia. Series recientes han mostrado el efecto beneficioso de esta terapias sobre el daño intestinal crónico acumulado, pero aún es necesario saber cómo afecta a pacientes con diferentes características y curso de la enfermedad (23). Su perfil de seguridad es bueno, siendo necesaria una evaluación previa a su inicio centrada en posibles infecciones (incluyendo la tuberculosis latente).

5.2. Vedolizumab

Este anticuerpo monoclonal bloquea selectivamente la integrina $\alpha4\beta7$, expresada en los linfocitos T. La inhibición de la unión de esta integrina a la molécula de MAdCAM-1, ubicada en el endotelio vascular, bloquea la migración de linfocitos al tejido (24).



Este fármaco está indicado en la EC activa moderada a grave, y ha demostrado eficacia tanto en casos refractarios a biológicos anti-TNF α como en pacientes naïve (7, 25). En un estudio reciente, se ha observado que la eficacia de la terapia de primera línea con vedolizumab o anti-TNF podría ser comparable (26). A pesar de esto, en la práctica clínica suele indicarse tras el fallo de otros biológicos, a pesar de lo cual, los estudios de extensión de los ensayos GEMINI han mostrado que puede mantener su eficacia a largo plazo y con un buen perfil de seguridad (27). En caso de pérdida de respuesta es posible acortar el intervalo de administración de las infusiones a cada 4 semanas, con lo que puede alcanzarse aproximadamente que la mitad de pacientes recuperen la eficacia del tratamiento (28). Además de la formulación intravenosa, actualmente disponemos de la posibilidad de utilizarlo por vía subcutánea, lo que podría facilitar el acceso al tratamiento a algunos pacientes o incluso aumentar los niveles de fármaco, aunque el impacto de esto aún no está claramente definido (29).

En comparación con los biológicos anti-TNF, vedolizumab parece que puede asociarse en general a una tasa de efectos adversos menor (30), aunque podrían observarse con mayor frecuencia algunas infecciones gastrointestinales (31) y ser estas más frecuentes en los pacientes con EC que en aquellos con colitis ulcerosa (32).

5.3. Ustekinumab

Tras su aprobación inicial para el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica, este fármaco biológico dirigido frente a la subunidad p40 de las interleukinas 12 y 23 ha demostrado también su utilidad para el tratamiento de la EC luminal con actividad moderada-grave (33), tanto en pacientes naïve como refractarios a otros biológicos (7). Ante su eficacia sobre algunas comorbilidades que pueden asociarse a la EII o ciertas



manifestaciones extraintestinales dermatológicas o reumatológicas, ustekinumab podría considerarse el tratamiento de elección para determinados pacientes (34). Tras la administración de una dosis inicial de 6 mg/kg por vía intravenosa, se administra una dosis de 90 mg por vía subcutánea cada 8 o 12 semanas. En caso de que se pierda la eficacia al tratamiento, se ha descrito la posibilidad de realizar una reinducción intravenosa, acortar el intervalo de administración, o ambas, con lo que una proporción importante de pacientes recuperan la respuesta clínica (35, 36).

En pacientes con EC refractarios a terapia biológica, no existen ensayos que hayan evaluado de manera directa cuál es la mejor alternativa de tratamiento. Sin embargo, en comparaciones realizadas en estudios de práctica clínica, ustekinumab ha mostrado en general tasas más altas de remisión clínica y persistencia del tratamiento (37-41). En la experiencia descrita recientemente por GETECCU, el uso de ustekinumab tras un fallo o intolerancia a anti-TNF se ha asociado a una mayor tasa de respuesta clínica, remisión clínica libre de corticoides y persistencia en comparación con vedolizumab (41). De todas formas, otros estudios han descrito tasas de remisión libre de corticoides en semana 52 mayores con vedolizumab y una mejoría de los biomarcadores comparable (42). El contexto de uso en cada estudio podría haber influido en los resultados discordantes, ya que algunos aspectos como el tipo de fallo al tratamiento previo parece tener una influencia con ustekinumab (en el caso de falta de respuesta primaria) mientras que podría no tener un impacto con vedolizumab (43).

Su perfil de seguridad es en general bueno, aunque es difícil de determinarlo exactamente por las diferentes pautas y contextos en los que se ha utilizado, habiéndose descrito efectos adversos en aproximadamente el 15% de pacientes con su uso en práctica clínica (44, 45).



5.4. Risankizumab

Más recientemente se ha aprobado risankizumab, un inhibidor de interleucina selectivo de la subunidad p19 de la IL-23 (46, 47). La posología recomendada es de 600 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, 4 y 8, seguido de 360 mg administrados mediante inyección subcutánea en la semana 12 y, a partir de entonces, cada 8 semanas. Según se indica en su ficha técnica, debe considerarse la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado un beneficio terapéutico en la semana 24. La información relativa a su eficacia proviene principalmente de los ensayos clínicos pivotaes en EC moderada-grave (ADVANCE y MOTIVATE), disponiendo en este momento aún de una experiencia clínica limitada con su uso. En ADVANCE un 58% de pacientes tenían una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos biológicos, mientras que en MOTIVATE todos habían tenido una exposición y respuesta adecuada a estos tratamientos. En este contexto, un 43% y 35% de pacientes tratados con risankizumab 600 mg se encontraba en remisión clínica en semana 12 (frente a un 22% y 19% con placebo, respectivamente), con una tasa de respuesta endoscópica del 40% y 29%. Entre aquellos que habían respondido a la pauta de inducción, se aleatorizaron a recibir risankizumab como tratamiento de mantenimiento por vía subcutánea (estudio FORTIFY). En la semana 52, un 48% de pacientes con fracaso a terapias biológicas previas estaba en remisión clínica, siendo de hasta un 62% en aquellos sin fracaso previo. Entre la escasa información de práctica clínica disponible actualmente, destaca la serie francesa en la que se confirma el beneficio que pueden obtener pacientes refractarios a múltiples terapias biológicas, con hasta un 45,8% de remisión clínica sin corticoides en semana 12 (39,2% entre aquellos con signos de



actividad al inicio del tratamiento) (48). En la experiencia acumulada hasta ahora, no se han observado alertas de seguridad relevantes.

5.5. Inhibidores JAK

5.5.1. Upadacitinib

Dentro de los inhibidores de Janus kinasa (JAK), disponemos de diferentes receptores que conforman esta familia: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 (49). Actualmente, la única molécula de este grupo aprobada para la EC es upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK1 que ejerce su acción evitando que los factores de transcripción STAT sean fosforilados y se trasloquen al núcleo (50). Esta vía de acción es utilizada por múltiples mediadores y regula a su vez la expresión de diferentes moléculas (por ejemplo, interferón γ , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21, la familia de gp130 y de la IL-10), por lo que su mecanismo de acción difiere en gran medida de los fármacos biológicos utilizados hasta ahora.

La dosis recomendada es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas, pudiendo considerar la prolongación durante 12 semanas adicionales con 30 mg si no se obtiene un beneficio inicial. Se debe interrumpir el tratamiento si a pesar de estas medidas no hay una mejoría tras 24 semanas de tratamiento. Para el mantenimiento se recomienda utilizar 15 o 30 mg al día, en función de la situación del paciente, con 15 mg si hay un riesgo de tromboembolismo, cardiovascular o de neoplasias, o de 30 mg en aquellos sin estos factores o que no mejoran tras el uso de 15 mg. Estas recomendaciones se han establecido a raíz de los estudios realizados con diferentes inhibidores JAK y en diferentes indicaciones, especialmente en artritis reumatoide, en los que se observó un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como trombosis venosa profunda y



tromboembolismo pulmonar, además de infecciones como el herpes zóster. Esto ha conllevado a que el Comité de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC) haya establecido que todos los inhibidores JAK deberían utilizarse sólo si no hay otra alternativa terapéutica en pacientes a partir de los 65 años, fumadores activos con antecedentes de haberlo hecho durante un tiempo prolongado, con factores de riesgo cardiovascular o con un mayor riesgo de cáncer. A pesar de que los inhibidores de JAK1 tienen una mayor selectividad en su acción y podrían asociarse por tanto a un mejor perfil de seguridad, actualmente la indicación afecta a todos los fármacos de este grupo.

5.6. Conclusión

El tratamiento actual de la EC ha mejorado notablemente en los últimos años, pudiendo utilizar actualmente múltiples terapias que permiten ajustar e individualizar el tratamiento a cada momento y en cada paciente. Esto conlleva una mayor complejidad en el manejo de estos casos, por lo que es esencial conocer en profundidad las diferentes opciones, junto con los beneficios y riesgos asociados a cada una, para poder obtener el mayor beneficio en la práctica clínica y que esto tenga un impacto positivo en los pacientes con esta patología.



Referencias

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2652-64.
2. Chang J, Leong RW, Wasinger VC, Ip M, Yang M, Phan TG. Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing. *Gastroenterology.* 2017;153(3):723-31 e1.
3. Burisch J, Pedersen N, Cukovi -Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 2014;63(4):588-97.
4. Chaparro M, Garre A, Nunez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodriguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med.* 2021;10(13).
5. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology.* 2021;161(1):47-65.
6. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):155-68.
7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
8. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
9. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med.* 1980;302(18):981-7.



10. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domenech E, Echarri A, Garcia-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):205-21.
11. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119(4):895-902.
12. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145(4):758-65 e2; quiz e14-5.
13. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):766-74 e1.
14. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumor necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. 2014;63(12):1843-53.
15. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-12.
16. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2016;65(2):249-55.
17. Rodriguez-Lago I, Hoyo JD, Perez-Girbes A, Garrido-Marin A, Casanova MJ, Chaparro M, et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2020:2050640620947579.
18. Tjandra D, Garg M, Behrenbruch C, McCormick J, Simkin P, Prentice R, et al. Review article: investigation and management of internal fistulae in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(10):1064-79.
19. Barreiro-de Acosta M, Fernandez-Clotet A, Mesonero F, Garcia-Alonso FJ, Casanova MJ, Fernandez-de la Varga M, et al. Long-Term Outcomes of Biological



Therapy in Crohn's Disease Complicated With Internal Fistulizing Disease: BIOSCOPE Study From GETECCU. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(6):1036-46.

20. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3189-94.

21. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(3):213-21.

22. Panaccione R, Lofberg R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Schreiber S, Berg S, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J Crohns Colitis.* 2019;13(6):725-34.

23. Lauriot Dit Prevost C, Azahaf M, Nachury M, Branche J, Gerard R, Wils P, et al. Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lemann Index and Inflammatory Bowel Disease Disability Index. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):889-98.

24. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2016;10(12):1437-44.

25. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(5):338-48.

26. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and Anti-Tumour Necrosis Factor alpha Real-World Outcomes in Biologic-Naive Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis.* 2021;15(10):1694-706.

27. Vermeire S, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):412-24.

28. 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.* 2019;17(5):838-46 e2.



29. Bergqvist V, Holmgren J, Klintman D, Marsal J. Real-world data on switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(11):1389-401.
30. Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M, Kochhar G, et al. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(4):669-81.
31. Singh S, Heien HC, Herrin J, Dulai PS, Sangaralingham L, Shah ND, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Tumor Necrosis Factor alpha Antagonists vs Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021.
32. Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
33. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
34. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1236-43.
35. 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.* 2020;52(1):135-42.
36. Bermejo F, Jimenez L, Algaba A, Vela M, Bastida G, Merino O, et al. Re-induction With Intravenous Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease and a Loss of Response to This Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(1):41-7.
37. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Lowenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):33-45.
38. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, van der Meulen-de Jong AE, Lowenberg M, de Boer NK, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness



outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(1):123-34.

39. Iborra M, Beltran B, Fernandez-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(6):1017-30.

40. Gutierrez A, Rodriguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:640813.

41. Garcia MJ, Rivero M, Fernandez-Clotet A, de Francisco R, Sicilia B, Mesonero F, et al. Comparative Study Of The Effectiveness Of Vedolizumab Versus Ustekinumab After Anti-Tnf Failure In Crohn's Disease (Versus-Cd): Data From Eneida Registry. *J Crohns Colitis.* 2023.

42. Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, Orlando A, Biancone L, Nardone OM, et al. An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(8):1279-87.

43. Gisbert JP, Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? *J Clin Med.* 2021;10(22).

44. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):242-50 e1-2.

45. Iborra M, Beltran B, Fernandez-Clotet A, Gutierrez A, Antolin B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(3):278-88.

46. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-30.

47. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031-46.

48. Fumery M, Defrance A, Roblin X, Altwegg R, Caron B, Hebuterne X, et al. Effectiveness and safety of risankizumab induction therapy for 100 patients with Crohn's disease: A GETAID multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(4):426-34.

49. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323-37.

50. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Jr., Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2123-38 e8.