



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICUERPOS ANTI-IL23(P19) PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Noviembre 2025

Autor: Ana Belén Vizcaíno Soria

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

Índice

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Contexto general de la enfermedad de Crohn.....	5
2. Fisiopatología de la enfermedad de Crohn	6
3. Evolución de los tratamientos farmacológico	8
4. El eje IL-23 en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn	10
5. Biológicos anti-IL-23 en Crohn refractario a anti-TNF.....	11
3. OBJETIVOS.....	13
3.1. Objetivo general.....	13
3.2. Objetivos específicos	13
4. MATERIALES Y MÉTODOS	14
4.1. Estrategia de búsqueda.....	14
4.3. Ecuaciones de búsqueda	14
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	15
4.5. Proceso de selección.....	15
4.6. Extracción de datos	15
5.RESULTADOS	17
5.1. Función de la subunidad IL-23p19.....	17
5.2. Anticuerpos monoclonales dirigidos frente a IL-23p19	17
5.3. Otros enfoques terapéuticos en la EC refractaria	25
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA	36

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Crohn (EC) es una patología inflamatoria intestinal crónica, de curso evolutivo y con alta carga de discapacidad. A pesar de los avances con terapias biológicas anti-TNF, una proporción importante de pacientes presenta pérdida de respuesta, intolerancia o contraindicaciones, lo que ha impulsado el desarrollo de fármacos dirigidos frente a nuevas dianas, como la subunidad p19 de la interleucina-23 (IL-23).

Objetivos: El objetivo de este trabajo ha sido revisar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales selectivos frente a IL-23p19 en pacientes adultos con EC moderada-grave, con especial atención a aquellos con fracaso previo a terapias biológicas de mAbs a anti-TNF, y valorar su posicionamiento terapéutico.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos MEDLINE a través de PubMed utilizando descriptores MeSH relacionados con “Crohn’s disease”, “interleukin-23”, “risankizumab” y otros anti-IL-23, aplicando criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Se seleccionaron 20 artículos.

Resultados: Risankizumab demostró superioridad frente a placebo en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica (CDAI, PRO2) y de la respuesta/remisión endoscópica (SES-CD), tanto en pacientes bio-ingenuos como en aquellos con exposición previa a biológicos. Otros anti-IL-23p19 se encuentran en fases avanzadas de desarrollo y han mostrado tasas de respuesta clínica y curación mucosa prometedoras. Globalmente, el perfil de seguridad ha sido favorable.

Conclusiones: Los mAbs selectivos frente a IL-23p19 representan un importante avance en el tratamiento de la EC moderada-grave, especialmente en pacientes con fracaso a anti-TNF. No obstante, se precisan estudios comparativos directos adicionales y datos a largo plazo para definir con mayor precisión su posicionamiento frente a otros biológicos y pequeñas moléculas.

LISTA ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO COMPLETO
5-ASA	5-aminosalicilatos
ADA	Anticuerpos anti-fármaco
AES	Acontecimientos adversos
APS	Puntuación de dolor abdominal
CDAI	CD Activity Index
CPK	Creatinfosfocinasa
CT-P13	Biosimilar de infiximab (CT-P13)
CU	Colitis ulcerosa
EA	Evento adverso
EC	Enfermedad de Crohn
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECG	Electrocardiograma
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FCP	Calprotectina fecal
FDA	Food and Drug Administration
HSCR / PCR-US	Proteína C reactiva ultrasensible
IAM	Infarto agudo de miocardio
IL	Interleucina
ILC3	Células linfoides innatas de tipo 3
IV	Intravenoso
JAK	Janus kinase

ABREVIATURA	SIGNIFICADO COMPLETO
MACE	Evento cardiovascular mayor
MAP	Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis
PCR	Proteína C reactiva
PRO2	Índice sintomático abreviado de EC
S1P	Sphingosine- 1-phosphate
SAE	Evento adverso grave
SC	Subcutáneo
SES-CD	Simple Endoscopic Score for CD
SF	Frecuencia de heces
STAT	Transductor de señal y activador de la transcripción
TBC	Tuberculosis
TEAE	Evento adverso emergente del tratamiento
TEV	Tromboembolismo venoso
TNF	Factor de necrosis tumoral
MABS	Anticuerpos monoclonales

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Contexto general de la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio intestinal crónico que puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, aunque presenta una predilección por el íleon terminal y el colon proximal. Se caracteriza por una inflamación discontinua, con periodos alternantes de brotes y remisiones. Su evolución es impredecible y a largo plazo puede derivar en complicaciones como estenosis, fístulas, abscesos o desnutrición, lo que condiciona de forma importante la calidad de vida de quienes la padecen ¹.

A diferencia de otros trastornos digestivos, la EC no tiene una causa única identificada. Se acepta que resulta de una interacción compleja entre predisposición genética, disfunción inmunitaria y factores ambientales, que provocan una respuesta inflamatoria anómala frente a la microbiota intestinal ². Esta respuesta inmunológica desregulada es la responsable del daño tisular y de la perpetuación del proceso inflamatorio crónico.

La incidencia y prevalencia de la EC han aumentado notablemente en las últimas décadas, en especial en los países industrializados. Se estima que más de 6 millones de personas en el mundo conviven con una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), siendo la EC la más frecuente en jóvenes adultos ². En España, la prevalencia supera los 160 casos por 100.000 habitantes y continúa en ascenso, con un patrón más marcado en las zonas urbanas y del norte peninsular². La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría de los diagnósticos se concentran entre los 20 y 30 años, una etapa de gran impacto social y laboral².

Entre los factores ambientales implicados, el tabaquismo destaca por ser el más consistentemente asociado con un curso clínico más agresivo y un mayor riesgo de recaída tras la cirugía ². Tanto se ha descrito un posible papel de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que pueden agravar la inflamación

intestinal, y de la dieta occidental, caracterizada por un alto consumo de grasas saturadas, azúcares y alimentos ultraprocesados, junto con una baja ingesta de fibra.

Otros determinantes del estilo de vida, como la exposición a antibióticos en edades tempranas, el estrés crónico o la disbiosis intestinal, se relacionan con alteraciones en la composición de la microbiota y en la integridad de la mucosa intestinal. En conjunto, estos factores modulan el riesgo y la evolución de la enfermedad.

El carácter crónico e incurable de la EC genera una carga emocional y social considerable. Hasta un tercio de los pacientes presenta síntomas de ansiedad o depresión, especialmente durante los brotes o ante la incertidumbre del futuro¹. Desde el punto de vista económico, los costes derivados del tratamiento y del seguimiento médico son elevados. Los fármacos biológicos, pese a haber transformado el pronóstico, representan una parte importante del gasto sanitario. A ello se suman los costes indirectos, como las bajas laborales o la pérdida de productividad, que en algunos estudios igualan o superan a los directos⁷. En la tabla 1 se detalla un resumen de los aspectos de la EC.

Tabla 1. Contexto general de la enfermedad de Crohn

ASPECTO	RESUMEN
DEFINICIÓN	EII con afectación frecuente de íleon terminal y colon.
CURSO CLÍNICO	Alterna brotes y remisiones; puede causar estenosis, fístulas y desnutrición.
EPIDEMIOLOGÍA	>6 millones de casos de EII en el mundo. En España: prevalencia media >160/100.000 hab. Edad: 20–30 años.
FACTORES DE RIESGO	Predisposición genética (NOD2, IL23R), antecedentes familiares y ascendencia caucásica.
FACTORES AMBIENTALES	Tabaquismo, AINEs, dieta occidental, estrés y disbiosis intestinal.
IMPACTO	Ansiedad/depresión (~30%), alto coste sanitario y pérdida de productividad.

2. Fisiopatología de la enfermedad de Crohn

La EC es una patología inflamatoria intestinal crónica en la que se observa una respuesta inmunitaria alterada e hiperactiva, capaz de generar inflamación persistente. Este proceso inflamatorio, de carácter discontinuo, puede afectar a

cualquier tramo del tubo digestivo, con predilección por el íleon terminal y el colon. Diversos estudios genómicos han identificado múltiples genes de susceptibilidad, relacionados con la función de la barrera epitelial, la detección y control de microorganismos y la inmunidad adaptativa ^{2,4}.

En individuos con predisposición genética, la EC se asocia a una activación desmesurada de la respuesta inmunitaria frente a factores lumenales, incluida la microbiota ². En este contexto, las células T CD4⁺ desempeñan un papel crucial diferenciándose en subpoblaciones proinflamatorias Th1 y Th17:

- IFN- γ , producido por las células Th1, altera las uniones epiteliales, aumenta la permeabilidad intestinal y facilita la exposición a antígenos.
- IL-17, secretada por las Th17, favorece el reclutamiento de neutrófilos y la liberación de metaloproteinasas, lo que interfiere con la reparación tisular.
- La deficiencia en células T reguladoras potencia la inflamación, favoreciendo su persistencia y agravamiento ³.

El eje IL-23/IL-17 resulta clave en este proceso. Macrófagos intestinales y células dendríticas secretan IL-23, que actúa sobre linfocitos T CD4⁺ portadores de IL-23R, promoviendo la expansión y mantenimiento de Th17 patogénicas. Estas, a su vez, liberan citocinas como IL-17, IL-21, IL-22 y TNF, amplificando la inflamación. Variantes genéticas en IL23R se han vinculado con mayor susceptibilidad a EC y resistencia a terapias anti-TNF ^{2,4}.

La microbiota intestinal es determinante en la patogenia de la EC. Se ha observado una mayor frecuencia de *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis (MAP) en pacientes con EC. Esta bacteria sobrevive dentro de macrófagos al evadir la degradación en fagolisosomas, estimulando la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF y dificultando la autofagia, lo que perpetúa la inflamación ².

Asimismo, la *Escherichia coli* adherente-invasiva (AIEC) aparece con frecuencia en la mucosa ileal de estos pacientes. Una vez en el interior celular,

AIEC se replica en vacuolas, compromete las uniones estrechas y aumenta la permeabilidad intestinal. Además, estimula la producción de IL-8, incrementando la infiltración de neutrófilos y manteniendo la inflamación crónica ^{3,4}. La inflamación sostenida genera una reestructuración profunda del compartimento inmune y del estroma.

La barrera epitelial constituye la primera línea de defensa frente al contenido luminal. En EC se observa un incremento de mucinas inusuales en intestino (ej. MUC1), junto con la sobreexpresión de otras propias de la mucosa (MUC2, MUC4, MUC5B, MUC12). Este fenómeno refleja intentos de reparación. El péptido TFF1, regulador de la estabilidad epitelial, sigue un patrón similar ². Las proteínas de las uniones estrechas presentan alteraciones tempranas en claudina-2 y occludina, lo que evidencia disfunción de la barrera incluso antes del inicio clínico ². Además, las células enteroendocrinas, implicadas en la detección de metabolitos microbianos y en la modulación de la inmunidad intestinal, muestran subpoblaciones alteradas y cambios en genes del metabolismo de purinas.

3. Evolución de los tratamientos farmacológico

El abordaje terapéutico de la EII, en especial la EC, ha avanzado de manera notable en las últimas décadas. Inicialmente, la meta principal era lograr la remisión clínica sin necesidad de corticoides la curación mucosa, la remisión endoscópica y la prevención de complicaciones graves, entre ellas estenosis, fístulas o cáncer colorrectal. Pese a estos progresos, una parte importante de los pacientes sigue viendo limitada su calidad de vida, en muchos casos por los efectos adversos de los tratamientos disponibles ¹.

Corticoides

Los glucocorticoides sistémicos, como prednisona y budesonida, continúan siendo una herramienta eficaz para inducir la remisión durante los brotes activos. No obstante, su administración prolongada acarrea efectos

indeseables: incremento del riesgo de tromboembolismo, infecciones graves, osteoporosis, fracturas y dificultades en la cicatrización ⁷.

Inmunomoduladores

Los tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina) y el metotrexato constituyen pilares en la terapia de mantenimiento. Además, pueden combinarse con biológicos para potenciar la eficacia y reducir la formación de anticuerpos neutralizantes ^{8,10}.

Anticuerpos anti-TNF

La introducción de infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab marcó un cambio de paradigma al reducir hospitalizaciones y necesidad de cirugía. Aun así, no están exentos de limitaciones: riesgo de infecciones comunes y oportunistas, reactivación de tuberculosis o listeriosis y mayor probabilidad de linfoma, sobre todo al asociarlos a inmunomoduladores. Se han descrito fenómenos paradójicos como psoriasis, lupus o hidradenitis supurativa inducida, además de reacciones agudas (fiebre, disnea, anafilaxia) y cutáneas tras la infusión ^{8,10}.

Anti-integrinas

Los anticuerpos frente a integrinas impiden la migración de linfocitos hacia el tejido intestinal inflamado. Natalizumab fue el primero autorizado en EC, aunque su uso quedó limitado por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Vedolizumab, en cambio, actúa de forma más específica sobre la integrina $\alpha 4\beta 7$, baja tasa de infecciones graves y ausencia de casos de LMP en estudios prolongados. No obstante, su elevado coste y la experiencia aún limitada a largo plazo restringen su utilización ^{7,15}.

Anti-IL-12/23 (Ustekinumab)

Ustekinumab bloquea la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23, interfiriendo en las vías Th1 y Th17. Se ha demostrado eficaz en EC y Colitis

Ulcerosa (CU) moderada-grave, incluso en pacientes que no respondieron a anti-TNF. Presenta un buen perfil de seguridad, con baja incidencia de infecciones graves. Sus principales limitaciones son el coste elevado y la necesidad de cribado de infecciones antes del inicio ¹².

Inhibidores de JAK

Al bloquear varias vías de señalización de citocinas ejerce un potente efecto inmunosupresor. Entre sus riesgos destacan infecciones dependientes de dosis (como herpes zóster), dislipemia, trombosis y complicaciones CV, lo que obliga a una vigilancia estrecha. Actualmente su uso se restringe a CU ^{13,14}.

Moduladores S1P

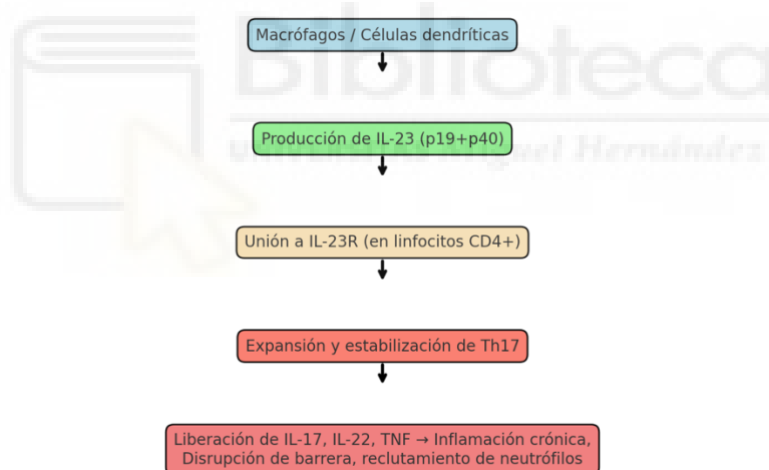
Ozanimod, modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), también aprobado para CU moderada-grave, retiene linfocitos en ganglios linfáticos reduciendo la infiltración intestinal. Sus efectos adversos incluyen infecciones graves, bradicardia, hipertensión, edema macular y hepatotoxicidad ^{14,15}.

4. El eje IL-23 en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn

Esta citocina, secretada fundamentalmente por macrófagos y células dendríticas en respuesta a estímulos microbianos, está compuesta por dos subunidades (p19 y p40) y ejerce su función a través del receptor IL-23R α en combinación con IL-12R β 1. A diferencia de la IL-12, no participa en la diferenciación inicial de linfocitos T CD4⁺ vírgenes, pero resulta esencial para mantener y expandir poblaciones efectoras con perfil proinflamatorio ².

La principal función de IL-23 es favorecer la expansión y estabilización de linfocitos Th17, caracterizados por la expresión del factor de transcripción ROR γ t y del marcador CCR6. Una vez activadas, estas células adoptan un fenotipo fuertemente patogénico y constituyen un eje central en la inflamación intestinal crónica. Los linfocitos Th17 estimulados por IL-23 producen citocinas como IL-17A, IL-17F e IL-22. La IL-17 promueve el reclutamiento de neutrófilos y la síntesis de metaloproteinasas, lo que favorece el daño tisular. Por su parte, IL-22 altera la homeostasis epitelial y, junto con IL-1 β y TNF- α , amplifica la cascada inflamatoria. La activación persistente del eje IL-23/Th17 conduce a inflamación crónica, disfunción de la barrera epitelial y lesiones progresivas de la mucosa. Este proceso genera un círculo vicioso de mayor permeabilidad, activación inmune continua y evolución hacia complicaciones como estenosis, fístulas o pérdida irreversible de función mucosal ^{3,4}.

Eje IL-23 en la enfermedad de Crohn



5. Biológicos anti-IL-23 en Crohn refractario a anti-TNF

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) fueron la primera clase de biológicos aprobados tanto para EC como para CU. Estos agentes demostraron eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión, la cicatrización mucosa y la reducción de hospitalizaciones y cirugías, lo que los convirtió en la base de los algoritmos terapéuticos durante más de dos décadas ^{7,8}.

No obstante, presentan limitaciones relevantes. Cerca de un tercio de los pacientes no obtiene respuesta inicial (falla primaria) y entre un 30–50% pierde la eficacia a lo largo del tiempo (falla secundaria). A ello se añaden posibles efectos adversos que pueden obligar a suspender el tratamiento, como infecciones graves, fenómenos autoinmunes de tipo lupus o reacciones de hipersensibilidad.

Con el objetivo de superar estas limitaciones, se han desarrollado nuevas terapias biológicas como mAbs antintegrinas, anti-IL-12/23p40 y los inhibidores de JAK. Estas opciones han ampliado el arsenal terapéutico, aunque la elección del tratamiento sigue siendo un reto, debido a la ausencia de biomarcadores predictivos que permitan anticipar la respuesta. Por ello, la selección suele basarse en características clínicas, comorbilidades, fenotipo de la enfermedad y preferencias del paciente ^{7,12,13}.

Los enfermos con EC refractario a anti-TNF constituyen un subgrupo especialmente complejo: suelen presentar mayor carga inflamatoria, evolución más agresiva y peor pronóstico, lo que obliga a explorar alternativas innovadoras. En este contexto, los inhibidores dirigidos contra la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23) se perfilan como una estrategia terapéutica prometedora ¹⁷.

El bloqueo selectivo de la subunidad p19 de IL-23 interrumpe esta cascada inflamatoria sin interferir con la vía de la IL-12, esencial para la defensa frente a patógenos intracelulares. A diferencia de ustekinumab, que bloquea simultáneamente IL-12 e IL-23 mediante la inhibición de la subunidad p40, los anti-IL-23p19 ofrecen una acción más específica frente a la inflamación crónica mediada por Th17, preservando funciones inmunológicas protectoras ¹⁷.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Analizar la literatura disponible para realizar una revisión bibliográfica sobre el potencial terapéutico de los anticuerpos anti-IL-23 (p19) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, especialmente en pacientes con respuesta inadecuada o pérdida de eficacia a los tratamientos anti-TNF.

3.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la eficacia de los principales fármacos anti-IL-23 (risankizumab, guselkumab, mirikizumab y brazikumab) en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica de la enfermedad de Crohn.
2. Analizar la seguridad y la tolerabilidad de estos tratamientos, teniendo en cuenta los efectos adversos, el riesgo de infecciones, la inmunogenicidad y otras complicaciones a largo plazo.
3. Revisar los estudios comparativos que analizan los resultados de los fármacos anti-IL-23 frente a otros tratamientos biológicos empleados en la enfermedad de Crohn, como los anti-TNF, anti-integrinas y ustekinumab.
4. Identificar las limitaciones de la evidencia actual y las posibles líneas futuras de investigación dirigidas a optimizar el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn refractaria.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando PubMed (MEDLINE).

4.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos PubMed, utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings) combinados mediante operadores booleanos AND, OR y NOT.

4.3. Ecuaciones de búsqueda

Se realizaron distintas ecuaciones de búsqueda para abordar los objetivos del trabajo:

1. Para identificar los estudios sobre la EC y la diana terapéutica IL-23:

("Crohn Disease"[Mesh]) AND

- Risankizumab
- guselkumab
- mirikizumab
- brazikumab

2. Para seleccionar estudios centrados en pacientes con pérdida de respuesta a anti-TNF:

("Crohn Disease"[Mesh]) AND ("Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR infliximab OR adalimumab) AND ("Treatment Failure"[Mesh] OR refractory OR "loss of response")

3. Para incluir estudios comparativos con otras terapias biológicas:

("Crohn Disease/therapy"[MeSH]) AND (innovative OR novel OR emerging OR "new therapy" OR "recent advances" OR breakthrough) NOT Review

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Artículos originales en EC moderada-grave.
- Intervención: anti-IL-23 p19 (risankizumab, guselkumab, mirikizumab, brazikumab).
- Población refractaria a anti-TNF (falta/pérdida de respuesta o intolerancia) o que informen resultados en este subgrupo.
- Idioma inglés/español; últimos 5 años (2020–2025).
- Ensayo clínico y/o randomizado.

Exclusión

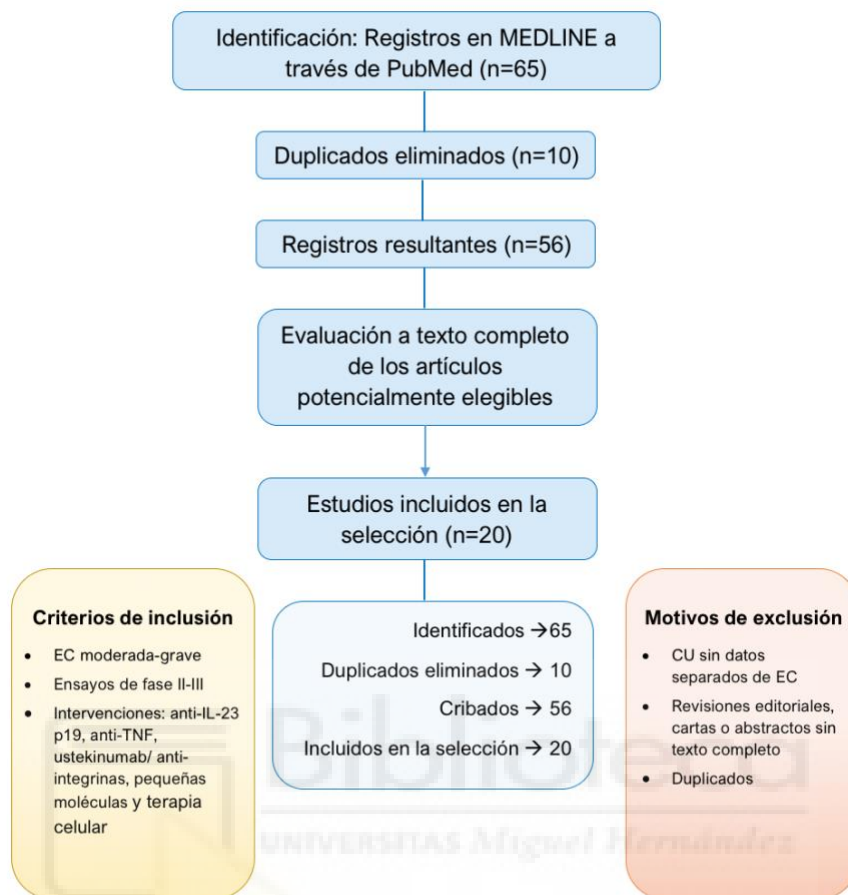
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas, series/casos aislados.
- Estudios sin datos específicos de EC (p. ej., centrados solo en UC).
- Artículos sin acceso a texto completo o duplicados.

4.5. Proceso de selección

1. Eliminación de duplicados.
2. Cribado por título y resumen aplicando los criterios anteriores, comprobando la condición “refractario a anti-TNF” cuando estuviera reportada.
3. Lectura a texto completo de los potencialmente elegibles.
4. Inclusión final de los estudios que cumplían los criterios.

4.6. Extracción de datos

En total, se identificaron 65 registros en PubMed. Tras eliminar 10 duplicados, quedaron 56 registros únicos para seleccionar. Se evaluaron a texto completo los potencialmente elegibles y, finalmente, se incluyeron en la síntesis 20 referencias para el desarrollo de este presente trabajo.



En el esquema mostrado en la figura, se ve el proceso de selección de los artículos.

5.RESULTADOS

5.1. Función de la subunidad IL-23p19.

La familia IL-12 agrupa citocinas heterodiméricas que comparten subunidades: IL-12 (p35/p40), IL-23 (p19/p40) e IL-35 (p35/Ebi3). Su cadena p19 (exclusiva de IL-23) se asocia a p40 (compartida con IL-12) para formar la citocina activa ¹⁸. El complejo receptor de IL-23 está compuesto por IL-23R y IL-12R β 1 y su activación desencadena las quinasas JAK2/TYK2 y la señalización STAT, promoviendo la transcripción de mediadores proinflamatorios ^{19,20}. La inhibición selectiva de p19 bloquea la señalización de IL-23 preservando, en mayor medida, funciones dependientes de IL-12 (p35/p40) implicadas en la defensa frente a patógenos intracelulares ²⁰. Esta selectividad sostiene la elección de los anticuerpos monoclonales anti-IL-23p19 (risankizumab, mirikizumab, guselkumab, brazikumab) y explica sus efectos clínico-endoscópicos observados en EC, así como un perfil de seguridad coherente con el mecanismo.

5.2. Anticuerpos monoclonales dirigidos frente a IL-23p19

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos de forma selectiva contra la subunidad p19 de la IL-23 constituyen una de las estrategias terapéuticas más prometedoras en el manejo de la EC moderada-grave refractaria a anti-TNF. Al unirse con alta afinidad a p19, bloquean la señalización de IL-23 a través de IL-23R e inhiben el eje IL-23/Th17, reduciendo la activación de linfocitos Th17 y ILC3 y la producción de citocinas. Este mecanismo se traduce en disminución de la inflamación intestinal, favorece la cicatrización mucosa y contribuye a reducir la dependencia de corticosteroides cuando las terapias convencionales o anti-TNF resultan insuficientes o no toleradas ²².

5.2.1 Risankizumab

Risankizumab, anticuerpo IgG1 humanizado dirigido selectivamente a la subunidad p19 de IL-23, está aprobado en adultos, para EC moderada-grave. ²⁵

En el estudio Eficacia y seguridad de risankizumab según el uso basal de corticosteroides y la consecución de desenlaces clínicos y endoscópicos libres de corticosteroides en pacientes con EC moderada a gravemente activa, análisis

post hoc de ADVANCE, MOTIVATE (inducción) y FORTIFY (mantenimiento), se incluyeron pacientes de 16–80 años con EC moderada-grave ≥ 3 meses y fracaso/intolerancia a terapias convencionales y/o biológicas.

En la inducción (12 semanas) se permitió corticoide estable y se aleatorizó a risankizumab IV 600 mg o placebo (n=889; 32,1 % con corticoides). La remisión clínica se definió por frecuencia de deposiciones (SF) / puntuación del dolor abdominal (APS) $\leq 2,8/\leq 1$ o índice de la actividad de la EC (CDAI) < 150 y la respuesta endoscópica como reducción ≥ 50 % del índice endoscópico simple de la EC (SES-CD) o ≥ 2 puntos en enfermedad ileal aislada. Los 462 respondedores (600/1200 mg) pasaron a FORTIFY y se realeatorizaron a risankizumab SC 180 mg, 360 mg o retirada cada 8 semanas, con descenso obligado de corticoides. Al inicio, el 31,2 % tomaba corticoides (mediana 15 mg/d); entre las semanas 32–52 los suspendieron el 66,7 % (180 mg), el 50,0 % (360 mg) y el 41,2 % (retirada), con dosis media 2,5 mg/d y mediana 0 en la semana 52. Risankizumab fue superior a la retirada en remisión clínica libre de corticoides, respuesta/remisión endoscópica y remisión profunda a la semana 52, y casi todos los libres de esteroides los habían suspendido ≥ 90 días antes. La seguridad mostró pocos eventos de especial interés en inducción y más acontecimientos adversos graves en mantenimiento en quienes usaban corticoides al inicio (infecciones graves y alteraciones hepáticas).²³

En el estudio Eficacia y seguridad de risankizumab para la enfermedad de Crohn en pacientes de países asiáticos: subanálisis post hoc de los estudios globales de fase 3 ADVANCE, MOTIVATE y FORTIFY se evaluó risankizumab en inducción (IV 600/1200 mg o placebo, 12 semanas) y mantenimiento (SC 180 mg, 360 mg o retirada cada 8 semanas hasta la semana 52) en pacientes asiáticos con respuesta inadecuada o intolerancia a biológicos y/o terapias convencionales. Los objetivos principales fueron remisión clínica (SF media $\leq 2,8$ y dolor ≤ 1 o CDAI < 150) y respuesta endoscópica (disminución del ≥ 50 % SES-CD o ≥ 2 puntos en ileal aislada con SES-CD 4) en semanas 12 y 52. En inducción (n=198: 70 a 600 mg, 84 a 1200 mg, 44 a placebo) las características basales fueron similares; en mantenimiento se analizaron 67 pacientes (21, 20 y 26

respectivamente), con interrupciones por eventos adversos (EA), falta de eficacia o retirada del paciente. A la semana 12, ambas dosis lograron más remisión clínica y respuesta endoscópica que placebo.

A la semana 52, la remisión endoscópica, la mucosa sin úlceras y la remisión profunda fueron en general mayores con risankizumab que con retirada. La inmunogenicidad (30 pacientes) mostró 1 anticuerpo Anti-Fármaco (ADA) positivo en 180 mg con respuesta mantenida. HsCRP y calprotectina fecal disminuyeron más con risankizumab y se mantuvieron bajas con 180/360 mg. La seguridad fue similar entre grupos, los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) más frecuentes fueron anemia, nasofaringitis, empeoramiento de la EC fisura anal e íleo, junto a casos de TBC y herpes zóster.¹¹

En el estudio Risankizumab como tratamiento de mantenimiento para la EC de moderada a grave: resultados del ensayo FORTIFY de mantenimiento, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con retirada, de fase 3 se partió de ADVANCE y MOTIVATE (inducción IV 600 o 1200 mg cada 4 semanas vs placebo, 12 semanas). Con base en datos de fase 2 (SC 180 mg bien tolerado y eficaz, sin probar dosis mayor) se evaluó 360 mg SC. FORTIFY SS1 incluyó respondedores tras 12 o 24 semanas de inducción IV. Se realeatorizaron 1:1:1 a risankizumab SC 180 mg, 360 mg o retirada cada 8 semanas hasta la semana 52, con posibilidad de rescate desde la semana 16 (1200 mg IV única + 360 mg SC cada 8 semanas). Los coprimarios en la semana 52 fueron remisión clínica (CDAI <150 o SF ≤2,8 y dolor ≤1) y respuesta endoscópica (disminución de >50 % SES-CD o ≥2 puntos si ileal con SES-CD 4). Se incluyeron 542 pacientes con altas tasas de finalización y 73 % de fallo biológico previo. Frente a retirada, 360 mg alcanzó ambos coprimarios con ventajas >15 % en remisión clínica (CDAI y síntomas) y >28 % en respuesta endoscópica; 180 mg también fue superior. La eficacia fue similar hasta la semana 16, pero risankizumab mantuvo más remisiones hasta la 52. PCR-us y calprotectina disminuyeron con risankizumab y aumentaron con retirada, IL-22 bajó con 360 mg y subió con retirada. La inmunogenicidad emergente fue baja

(ADA 2 % con risankizumab, 4 % tras retirada) sin impacto en eficacia. La seguridad fue parecida entre brazos, con EA, en su mayoría leves (empeoramiento de EC, nasofaringitis, artralgia, cefalea, dolor abdominal, náuseas), algo más de anemia con risankizumab, más diarrea con retirada, dos herpes zóster (180 mg), un cáncer de mama HER2+ y un infarto no fatal no relacionados y alteraciones hepáticas <4 %, leves.²⁴

En el estudio Tratamiento prolongado con risankizumab en pacientes con EC que no alcanzan respuesta clínica a la inducción, a partir de ADVANCE y MOTIVATE (12 semanas de inducción IV superior a placebo), se analizaron los pacientes sin respuesta clínica por SF/APS en la semana 12 (disminución ≥ 30 % de heces y/o dolor sin empeorar). Estos “no respondedores iniciales” recibieron 12 semanas adicionales, doble ciego y doble ficticio, con tres pautas: risankizumab IV 1200 mg (semanas 12, 16, 20) o risankizumab SC 180 mg o 360 mg (semanas 12 y 20). Los respondedores en la semana 12 pasaron directamente a FORTIFY, y los respondedores tardíos se siguieron también en el mantenimiento (con corticoide estable en inducción y luego reducción sin superar dosis basal). En la semana 24, la respuesta SF/APS fue del 62,3 % (1200 IV), 76,2 % (180 SC) y 63,7 % (360 SC), con patrones similares para respuesta/remisión CDAI y remisión SF/APS, generalmente más altos con las pautas SC. Los criterios endoscópicos mejoraron en todos los brazos, sin ventaja clara de SC frente a IV. Los respondedores tardíos mantuvieron la eficacia en FORTIFY, con mejores tasas de control con 360 mg SC que con 180 mg (remisión SF/APS <50 % con 180 mg). El perfil de seguridad fue similar entre pautas, con pocos eventos de especial interés (hipersensibilidad y reacciones locales) y un fallecimiento con risankizumab IV 1200 mg por sepsis en enfermedad fistulizante con comorbilidades.²⁴

Tabla 2. Ensayos clínicos risankizumab.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADO CLAVE
ADVANCE / MOTIVATE	Fase 3, inducción 12 sem	RZB 600/1200 mg IV vs placebo	Remisión clínica y respuesta endoscópica	Ambas dosis superiores a placebo
FORTIFY	Fase 3, mantenimiento 52 sem	RZB 180/360 mg SC vs retirada	Remisión clínica + respuesta endoscópica	Ambas dosis superiores; 360 mg con mayor efecto
NO RESPONDEDORES (EXTENSIÓN)	Extensión + mantenimiento	RZB IV 1200 mg o SC 180/360 mg	Respuesta clínica a sem 24	Mejoría en todos los brazos; 360 mg con mejor mantenimiento
SUBANÁLISIS CORTICOIDES	Post hoc	RZB IV inducción y SC mantenimiento	Eficacia por uso de corticoides	Eficaz independientemente de corticoides; ahorro de esteroides
SUBANÁLISIS ASIÁTICO	Post hoc	RZB 600/1200 mg IV; 180/360 mg SC	Remisión clínica y respuesta endoscópica	Supera a placebo y retirada

5.2.2 Guselkumab

Guselkumab es un inhibidor selectivo de la subunidad p19 de IL-23 con doble acción, neutraliza de forma potente IL-23 al unirse tanto a p19 como a CD64, un receptor presente en células productoras de IL-23, por lo que es estructural y funcionalmente distinto de otros inhibidores p19 aprobado para EC.

En el estudio Eficacia y seguridad de guselkumab en inducción y mantenimiento subcutáneos en participantes con EC moderada a gravemente activa: resultados del estudio de fase 3 GRAVITI. En GRAVITI se evaluó un esquema totalmente subcutáneo de guselkumab en adultos con EC moderada-grave, a partir de los datos de GALAXI. Se incluyeron pacientes con actividad clínica y lesión ileocolónica confirmada, con respuesta insuficiente o intolerancia a corticoides, inmunomoduladores o biológicos. Se permitieron tratamientos de apoyo estables y corticoides orales solo hasta la semana 12, excluyendo biológicos recientes y patología quirúrgica/infecciosa activa. El ensayo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, comparó tres pautas: inducción con guselkumab 400 mg SC en semanas 0, 4 y 8 seguida de 100 mg cada 8 semanas, el mismo esquema seguido de 200 mg cada 4 semanas, o placebo (400 mg elegido para igualar la exposición IV).

Los objetivos principales a la semana 12 fueron remisión clínica y respuesta endoscópica, alcanzadas por guselkumab (remisión clínica y respuesta endoscópica), con mejoría ya desde la semana 4. En la semana 48, la remisión clínica fue del 60,0 % y 66,1 % y 17,1 % con placebo. La respuesta

endoscópica del 44,3 % y 51,3 %, tanto en naïve como en previamente expuestos a biológicos. Hubo un claro efecto ahorrador de corticoides, casi todos los pacientes en remisión con guselkumab en la semana 48 no habían recibido esteroides en los 90 días previos. Los biomarcadores descendieron de forma sostenida, entre los elevados al inicio, normalizaron la PCR el 41,7 % frente 15,7 % y la calprotectina el 37,0 % frente 8,1 % con placebo, con mejoría paralela de la calidad de vida. El perfil de seguridad fue favorable: infecciones graves 1,3 %, sin TBC activa, anafilaxia ni enfermedad del suero; infecciones oportunistas raras, una neoplasia cutánea no melanoma, un tromboembolismo (TEV) en placebo y una trombosis de vena porta en el brazo intensivo con factores de riesgo. La inmunogenicidad fue baja (ADA 8,8 %, neutralizantes 1,1 %), sin impacto relevante en exposición, eficacia o tolerabilidad.²⁵

En el estudio Eficacia y seguridad de la inducción intravenosa y el mantenimiento subcutáneo con guselkumab en pacientes con EC (GALAXI-2 y GALAXI-3): resultados a 48 semanas de dos ensayos fase 3, aleatorizados, controlados con placebo y comparador activo. El programa GALAXI evaluó un “tratamiento continuo” con inducción IV y mantenimiento SC de guselkumab frente a placebo y ustekinumab.

Tras GALAXI-1 (fase 2) se seleccionó 200 mg IV como inducción, seguido de SC cada 4 u 8 semanas. GALAXI-2 y -3, idénticos, estudiaron durante 48 semanas adultos con EC moderado-grave (≥ 18 años, ≥ 3 meses, CDAI 220–450, diarrea o dolor, actividad endoscópica central y fracaso/intolerancia a terapias convencionales o biológicas). Se permitieron corticoides orales estables en inducción con reducción obligatoria desde la semana 12 y uso estable de inmunomoduladores/aminosalicilatos hasta la semana 48, excluyendo abscesos, ostomías, cirugía inminente y exposición relevante previa a anti-IL-12/23 o anti-IL-23.

Ensayos aleatorizados, doble ciego y con triple simulación, compararon dos pautas de guselkumab (200 mg IV + SC cada 4 u 8 semanas), ustekinumab y placebo, los no respondedores a placebo en la semana 12 recibieron

ustekinumab enmascarado y los respondedores continuaron con placebo SC. Los coprimarios “largos” frente a placebo fueron respuesta clínica en la semana 12 más remisión clínica en la semana 48 y respuesta clínica en la semana 12 más respuesta endoscópica en la semana 48. Las características basales fueron comparables (~53 % refractarios/intolerantes a biológicos, 42 % bionave, ~37 % con corticoides y ~30 % con inmunomoduladores). Ambos regímenes de guselkumab cumplieron los dos coprimarios, con diferencias frente a placebo en torno al 30 %, y el efecto clínico de la inducción con 200 mg IV fue evidente desde la semana 4 y aumentó hasta la 12. Frente a ustekinumab, guselkumab mostró superioridad en múltiples desenlaces endoscópicos y compuestos, especialmente con la pauta de 200 mg SC (y también con 100 mg SC). La PCR y la calprotectina fecal descendieron de forma clínicamente relevante hasta la semana 48, y hubo menos hospitalizaciones o cirugías relacionadas con EC con guselkumab (5–6 %) que con ustekinumab (9 %). La seguridad fue favorable y parecida entre tratamientos activos: en inducción, ~48 % tuvo algún evento adverso, con graves, retiradas e infecciones graves ≤3 %; hasta la semana 48, los acontecimientos adversos afectaron al 76–79 % con guselkumab o ustekinumab, sin muertes y con infecciones graves menos frecuentes con guselkumab que con placebo o ustekinumab. La inmunogenicidad fue baja, con ADA en el 5 % con guselkumab y el 4 % con ustekinumab.²⁶

Tabla 3. Ensayos clínicos gulsekumab.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADOS
GRAVITI	Fase 3, SC completo	GUS 400 mg SC semanas 0-4-8 → 100 mg/8s o 200 mg/4s vs placebo	Remisión clínica y respuesta endoscópica semana 12	Remisión 56% vs 21%; respuesta endoscópica 41% vs 21%; eficacia mantenida a semana 48
GALAXI-1	Fase 2, IV→SC	GUS 200 mg IV → SC 4/8s	Eficacia dosis vs placebo	Altas tasas clínicas y endoscópicas; selecciona 200 mg IV
GALAXI-2 / GALAXI-3	Fase 3, IV→SC, comparador ustekinumab	GUS 200 mg IV → SC 4/8s vs placebo vs ustekinumab	Respuesta sem 12 + remisión sem 48; y respuesta sem 12 + respuesta endoscópica sem 48	Cumple coprimarios; superior a ustekinumab en varios desenlaces; fuerte ahorro de CTC

5.2.3 Mirikizumab

Mirikizumab es un anticuerpo IgG4 humanizado dirigido a la subunidad p19 de IL-23, ya aprobado en CU. En fase 2 en EC mostró respuesta y remisión clínicas y endoscópicas con y sin fracaso biológico previo sostenidas hasta la semana 52, lo que motivó la fase 3 VIVID-1 para confirmar eficacia y seguridad.

En el estudio Eficacia y seguridad de mirikizumab en pacientes con EC moderada-grave: estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo. VIVID-1 fue un ensayo de 52 semanas, doble ciego y doble ficticio, que comparó mirikizumab frente a placebo y ustekinumab en adultos con EC moderada-grave y actividad endoscópica confirmada, permitiendo medicación concomitante estable y retirada de corticoides desde la semana 12 si había mejoría sintomática. Aproximadamente el 48 % tenía fracaso biológico previo. Los pacientes en placebo sin respuesta en la semana 12 (40 %) pasaron de forma enmascarada a mirikizumab.

Los objetivos principales exigían respuesta sintomática en la semana 12 y, además, remisión clínica por CDAI o respuesta endoscópica en la semana 52. Mirikizumab superó a placebo, remisión clínica del 45,4 % frente a 19,6 % y respuesta endoscópica del 38,0 % frente a 9,0 %. En el análisis “tratamiento a través” hasta la semana 52, mirikizumab mantuvo ventaja frente a placebo con respuesta endoscópica del 48,4 % frente a 9,0 % y remisión clínica del 54,1 % frente a 19,6 %. La mejoría clínica fue temprana (semanas 4–6).

Frente a ustekinumab en la semana 52, mirikizumab fue no inferior en remisión clínica (54,1 % frente 48,4 %) y no mostró superioridad global en respuesta endoscópica (48,4 % frente 46,3 %). En seguridad, las reacciones locales e hipersensibilidad fueron algo más frecuentes con mirikizumab, un herpes zóster dermatomal y hubo tres fallecimientos, y la inmunogenicidad a 52 semanas (12,6 %) no tuvo impacto clínico.²⁷

Tabla 4. Ensayos clínicos Mirikizumab.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADO CLAVE
VIVID-1	Fase 3, 52 semanas, doble ciego + doble ficticio	Mirikizumab vs placebo vs ustekinumab	Respuesta sintomática sem12 + remisión clínica o respuesta endoscópica sem52	Superior a placebo en remisión (45% vs 20%) y respuesta endoscópica (38% vs 9%); no inferior a ustekinumab en remisión

5.3. Otros enfoques terapéuticos en la EC refractaria

Desde la aparición de infliximab, un fármaco dirigido contra la citocina proinflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF), que demostró eficacia en ensayos clínicos para la inducción de la remisión de la EC se han desarrollado múltiples fármacos novedosos. Estos incluyen otros fármacos dirigidos contra TNF, como adalimumab, y fármacos que actúan sobre integrinas u otras citocinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la EC, como vedolizumab, ustekinumab o risankizumab. Más recientemente, se han evaluado en la enfermedad inflamatoria intestinal pequeñas moléculas, que pueden administrarse por vía oral y a diario. Entre ellas se incluyen los inhibidores de JAK.²⁹

5.3.1. Corticosteroides

Los resultados del estudio de Determinantes, Incidencia y Consecuencia del exceso de corticosteroides que evalúa el exceso de corticosteroides entre 2618 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en siete países mostraron que el 20,3 % de los pacientes tenían un uso excesivo de corticosteroides. El uso excesivo crónico de corticosteroides también puede conducir a altos riesgos de adversos significativos a corto plazo y a largo plazo (por ejemplo, cataratas, osteoporosis, fracturas). En comparación con los inmunomoduladores orales o las terapias dirigidas/terapias biológicas, los cursos largos de corticosteroides se han asociado con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.²²

5.3.2. Inmunomoduladores clásicos

Muchos pacientes necesitan fármacos inmunomoduladores, como azatioprina o metotrexato, para evitar la necesidad de cursos repetidos de

corticosteroides. Sin embargo, la evidencia de la eficacia de estos fármacos no es sólida y existen pocos ensayos clínicos aleatorizados (ECA).²⁸

La azatioprina no se evaluó con datos propios de inducción como monoterapia, sino en combinación con infliximab. En mantenimiento, la combinación infliximab con azatioprina fue superior al placebo con confianza moderada, y ocupó el primer lugar de la clasificación por delante de la monoterapia con infliximab y de adalimumab.

En seguridad, la combinación redujo el riesgo de eventos adversos graves (SAE) frente a infliximab en monoterapia y mostró menos infecciones que adalimumab. En la discusión, se subraya que las tiopurinas mitigan la inmunogenicidad y aumentan niveles valle de anti-TNF.²⁹

5.3.3. Ustekinumab

La IL-23 es una citocina heterodimérica formada por p40 (compartida con IL-12) y p19 (específica), ustekinumab bloquea p40 y risankizumab p19. Ambos han demostrado eficacia frente a placebo en psoriasis, artritis psoriásica y EC, y en psoriasis risankizumab superó a ustekinumab, aunque su rendimiento relativo en EII no estaba definido.

En el estudio risankizumab frente a ustekinumab en la EC moderada-grave. Tras SEAVUE (adalimumab frente ustekinumab en pacientes sin biológicos previos, sin diferencias en los objetivos principales), el ensayo SEQUENCE abordó qué hacer tras el fracaso o la intolerancia a un anti-TNF, comparando directamente risankizumab con ustekinumab. SEQUENCE fue una fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, con lectura endoscópica central enmascarada, en adultos con EC moderado-grave (CDAI 220–450), diarrea y/o dolor reciente y actividad endoscópica (SES-CD ≥ 6 ; ≥ 4 si ileal aislada). Se retiraron los corticoides desde la semana 2 y se prohibió cualquier terapia avanzada previa distinta de anti-TNF. La asignación 1:1 se estratificó por número de anti-TNF fallidos (1 frente >1) y uso basal de corticoides. El régimen fue risankizumab 600 mg IV en semanas 0, 4 y 8 seguido de 360 mg SC cada 8 semanas, frente a ustekinumab (inducción IV única según peso y 90 mg SC cada 8 semanas desde la semana 8).

Los coprimarios fueron remisión clínica en la semana 24 y remisión endoscópica en la semana 48, los secundarios jerárquicos incluyeron remisión clínica en la semana 48, respuesta endoscópica en semanas 24 y 48 y remisiones clínica y endoscópica libres de corticoides. Los grupos estuvieron bien equilibrados ($\approx 25\%$ con fallo a >1 anti-TNF y $\approx 25\%$ con corticoides al inicio). Completaron el tratamiento el $90,2\%$ con risankizumab y el $72,8\%$ con ustekinumab. Al interrumpir, la mayoría no estaba en remisión endoscópica (76% y 98% , respectivamente).

Risankizumab fue no inferior a ustekinumab en remisión clínica a la semana 24 ($58,6\%$ frente $39,5\%$) y superior en remisión endoscópica a la semana 48 ($31,8\%$ frente $16,2\%$), cumpliendo ambos coprimarios.

Los EA donde COVID-19 fue el evento más frecuente. Hubo menos eventos graves con risankizumab ($10,3\%$ frente $17,4\%$), a expensas de menos exacerbaciones graves de EC. Las infecciones graves y los eventos hepáticos fueron similares, las elevaciones de transaminasas fueron leves-moderadas. Se notificó un carcinoma epidermoide cutáneo con risankizumab y uno anal con ustekinumab.³⁰

Tabla 5. Ensayos clínicos ustekinumab.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADO CLAVE
SEQUENCE	Fase 3b, multicéntrico, aleatorizado; 48 sem	RZB 600 mg IV $\rightarrow$ 360 mg SC/8s vs UST IV $\rightarrow$ 90 mg SC/8s	Remisión clínica sem24 y remisión endoscópica sem48	RZB no inferior en remisión clínica (59% vs 40%) y superior en remisión endoscópica (32% vs 16%)
SEAVUE	Fase 3, 52 sem; comparativo directo	UST vs adalimumab	Comparación de eficacia y seguridad a 1 año	Sin diferencias significativas en objetivos principales

5.3.4. Antagonistas de integrinas

Vedolizumab es un mAb humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, inhibiendo la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión (MAdCAM-1) que se expresan principalmente en el intestino delgado y colon.

El estudio revisa el papel de vedolizumab en la EC, prestando especial atención a sus propiedades farmacodinámicas, indicaciones, eficacia y seguridad. En inducción, vedolizumab 300 mg mostró resultados por detrás de los tratamientos mejor clasificados. En respuesta clínica, con frecuencia resultó inferior a infliximab, risankizumab y adalimumab a dosis altas, también quedó por detrás de ustekinumab en varias comparaciones, si bien fue superior a certolizumab 400 mg. En mantenimiento, vedolizumab 300 mg cada 8 semanas fue superior a placebo a nivel global. En expuestos a biológicos, vedolizumab 108 mg subcutáneo cada 2 semanas ocupó el primer lugar, sin diferencias significativas entre fármacos activos. No se detectaron incrementos significativos de AEs/SAEs/infecciones frente a placebo en la red.²⁸

5.3.5. Fármacos anti-TNF

El TNF contribuye a la patogénesis de la EC y la UC mediando en los efectos proinflamatorios, a través de numerosas vías, y es un objetivo terapéutico clave en la EII. Después de su aprobación para el tratamiento de la EII, el infliximab, un inhibidor del TNF ha seguido siendo una opción de tratamiento ampliamente utilizada y preferida durante más de 20 años.

En el estudio Infliximab SC (CT-P13 SC) como terapia de mantenimiento para la EC y la UC: resultados a 2 años de las extensiones abiertas de dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados (LIBERTY). LIBERTY-CD y LIBERTY-UC siguieron el mismo esquema: inducción abierta con CT-P13 IV 5 mg/kg (semanas 0 y 6), mantenimiento doble ciego semanas 10–54 en respondedores y extensión abierta semanas 56–102 con CT-P13 SC 120 mg para todos, con opción de escalar a 240 mg desde la semana 22 por pérdida de respuesta. Se incluyeron adultos con EC moderado-grave (CDAI 220–450, SES-CD ≥ 6 o ≥ 4 si ileal, ≥ 4 heces líquidas/día y/o dolor ≥ 2), refractarios/intolerantes o con contraindicación a corticoides y/o inmunomoduladores. Se excluyeron ≥ 2 biológicos/JAK previos, exposición reciente a anti-TNF u otros biológicos, fallo/intolerancia previa a anti-TNF y uso previo de infliximab.

La eficacia de la semana 54 se mantuvo hasta la 102: remisión clínica duradera (65,8 % desde inicio de mantenimiento, 80,9 % desde la semana 54),

con PCR y calprotectina bajas y descenso marcado en pacientes procedentes de placebo. En seguridad se observó una hipersensibilidad tardía con 240 mg, una neoplasia no relacionada tras escalar desde placebo y COVID-19 como EA más frecuente (16,3 % con 120 mg, 19,8 % con 240 mg). Los EA grado ≥ 3 fueron raros (neutropenia y elevación de CPK con 120 mg, neutropenia con 240 mg). La inmunogenicidad mostró ADA en la semana 54 y 102 en torno al 64–73 %.

Adalimumab, mAb IgG1 totalmente humano frente a TNF, está aprobado para EC moderada-grave. En el estudio Esquemas de dosis de inducción de adalimumab más altas frente a estándar y dos estrategias de mantenimiento: resultados del ensayo aleatorizado SERENE CD. SERENE CD fue una fase 3 aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que comparó una inducción alta (160 mg en las semanas 0, 1, 2 y 3) frente a la estándar (160 mg semana 0, 80 mg semana 2). Participaron adultos con EC moderado-grave (CDAI 220–450, SES-CD ≥ 6 o ≥ 4 si ileal, sin estenosis), permitiéndose hasta un 25 % con fracaso/intolerancia a infliximab y excluyendo CU, estenosis sintomática, abscesos, ostomías o intestino corto. De la semana 4 a la 12 todos recibieron 40 mg semanales. Desde la 12, 40 mg cada 2 semanas, intensificando a semanal según CDAI/hs-CRP o niveles < 5 $\mu\text{g/mL}$.

Completó la inducción el 93,2 % y el mantenimiento el 84%. Al inicio ~17 % tenía fracaso a infliximab, ~50 % corticoides y ~27 % inmunosupresores. En inducción se lograron los objetivos principales (remisión clínica semana 4, respuesta endoscópica semana 12) con un perfil de seguridad típico (cefalea, empeoramiento de EC, nasofaringitis, artralgia, náuseas, mareo), EA graves 5, 6%, infecciones similares y ~8 % con reacciones locales, con un caso de TBC intestinal. En mantenimiento se intensificó a 40 mg semanales. Globalmente, la remisión clínica fue 67 %, la remisión libre de esteroides 74 %, la respuesta endoscópica 44 % y la remisión endoscópica 30%, manteniendo > 70 % la remisión clínica y > 50 % la respuesta endoscópica desde la semana 12 a la 56. La seguridad fue similar entre estrategias (infecciones ~34 %) y la inmunogenicidad baja (ADA 2 % hasta la semana 56).³²

Tabla 6. Ensayos clínicos anti-TNF.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADO CLAVE
LIBERTY-CD / CT-P13 SC	Fase 3 + extensión 102 sem	Inducción CT-P13 IV 5 mg/kg → mantenimiento SC 120 mg/2s vs placebo; escalado 240 mg	Remisión clínica CDAI y respuesta endoscópica	Sem54: remisión 62% vs 32%; respuesta endosc. 51% vs 18%; sem102 estable (remisión 64%)
SERENE CD	Fase 3, inducción + mantenimiento 56 sem	Inducción alta vs estándar; mantenimiento CA vs TDM (adalimumab)	Remisión clínica sem4 y respuesta endoscópica sem12	Inducción alta no superior; CA y TDM similares; remisión ~70% sem56

5.3.6. Inhibidores de las JAK

Existe la necesidad de terapias eficaces para los pacientes con EC que sean mejor toleradas y más duraderas. Las opciones de tratamiento con mecanismos de acción alternativos, como los inhibidores de JAK, se han evaluado en ensayos clínicos. Filgotinib es un inhibidor preferencial JAK1 oral, una vez al día, aprobado para el tratamiento de la CU y la artritis reumatoide en múltiples regiones.

En el estudio, Eficacia y seguridad comparativa de las terapias biológicas en la EC moderada a grave: revisión sistemática y metanálisis en red, se revisó el ensayo DIVERSITY (fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo) se evaluó filgotinib como inducción y mantenimiento en EC moderada-grave, mediante dos estudios de inducción (A inicialmente en pacientes bio-ingenuos y después mixtos, y B en pacientes con experiencia biológica) y una fase de mantenimiento hasta la semana 58, en 371 centros de 39 países, con adultos de 18–75 años. Se incluyeron pacientes con CDAI 220–450, PRO2 positivo (dolor ≥ 2 y/o ≥ 4 deposiciones diarias) y actividad endoscópica central (SES-CD ≥ 6 , o ≥ 4 si la afectación se limitaba a íleon/colon derecho), permitiéndose 5-ASA, corticoides e inmunomoduladores. En inducción A y B se aleatorizó 1:1:1 a filgotinib 200 mg, 100 mg o placebo una vez al día durante 11 semanas, valorando la eficacia en la semana 10. Quienes alcanzaron remisión por PRO2 o respuesta endoscópica pasaron en la semana 11 a mantenimiento, realeatorizados 2:1 para continuar su dosis o cambiar a placebo hasta la semana 58.

Filgotinib 200 mg mostró actividad clínica pero no alcanzó los coprimarios de inducción (remisión por PRO2 y respuesta endoscópica), aunque sí cumplió ambos en mantenimiento. La dosis de 100 mg no alcanzó los coprimarios. La seguridad global fue favorable, con bajas tasas de interrupción y baja incidencia de malignidad, eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o TEV, y las perforaciones digestivas observadas no se atribuyeron al fármaco. A la semana 58, la dosis de 200 mg fue superior a placebo en PRO2 y en endoscopia entre los respondedores de la inducción, patrón similar al descrito con tofacitinib, mientras que upadacitinib, con una dosis de inducción más alta que la de mantenimiento, fue positivo tanto en inducción como en mantenimiento.²⁸

Tabla 7. Ensayos clínicos antagonistas JAK.

ENSAYO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADO CLAVE
DIVERSITY	Fase 3; inducción A/B + mantenimiento 58 sem; doble ciego	Filgotinib 200 mg vs 100 mg vs placebo; inducción 10 sem → mantenimiento 58 sem	Inducción: remisión PRO2 + respuesta endoscópica; Mantenimiento: mismos coprimarios	200 mg no cumplió coprimarios UE en inducción, pero sí en mantenimiento; 100 mg no eficaz

5.3.7. Moduladores del receptor S1P

S1P es una molécula de señalización lisofosfolípida derivada de la membrana que funciona principalmente a través de la activación de 5 receptores acoplados a la proteína G de la superficie celular. El efecto general de la reducción de la salida de linfocitos da como resultado menos linfocitos circulantes en la sangre, lo que conduce a una disminución de la inflamación y el daño tisular.

Dentro del ámbito de la EII, se han desarrollado 2 moduladores del receptor S1P, ozanimod y etrasimod. Ozanimod es un modulador del receptor S1P que es selectivo para los receptores S1P1 y S1P5, que se encuentran en las células endoteliales y los oligodendrocitos, respectivamente, mientras que el etrasimod es selectivo para el receptor S1P4 además de los receptores S1P1 y S1P5.

En EC moderada-grave, ozanimod mostró señal de eficacia en el estudio STEPSTONE (fase 2, no controlado) a la semana 12, el 39,1% alcanzó remisión clínica y el 23,2% logró respuesta endoscópica, con mejoras histológicas claras. El EA más habitual fue el brote de la propia enfermedad (26%). Hubo casos de herpes zóster y algunas elevaciones de enzimas hepáticas. Antes de iniciar ozanimod se recomienda hemograma con recuento linfocitario, ECG (electrocardiograma) para descartar trastornos de conducción, pruebas de función hepática y, valoración oftalmológica con fondo y mácula. Debe confirmarse la inmunidad frente a varicela-zóster y, si es negativa, vacunar previamente.

Etrasimod, demostró en OASIS (fase 2) mejoría clínica y mayor tasa de mejoría endoscópica con 2 mg frente a placebo (41,8% frente 17,8%) en CU se observaron bloqueos AV transitorios, empeoramiento de la UC y bradicardia. Hay un fase 2/3 en marcha en EC.

En conjunto, ozanimod y etrasimod son tratamientos orales de una toma diaria que han mostrado eficacia de inducción y mantenimiento en UC, con mejoras endoscópicas e histológicas y mejor respuesta en pacientes naïve a anti-TNF. ²¹

Tabla 8. Antagonistas S1P.

ENSAYO / FÁRMACO	FASE	INTERVENCIÓN	OBJETIVO PRIMARIO	RESULTADOS CLAVE
STEPSTONE (OZANIMOD)	Fase 2, no controlado	Ozanimod diario	Eficacia semana 12	Remisión clínica 39%; respuesta endoscópica 23%; mejoría histológica
OASIS (ETRASIMOD) – CU	Fase 2, controlado	Etrasimod 2 mg vs placebo	Mejoría clínica y endoscópica	Mejoría endoscópica 41.8% vs 17.8%; beneficios mantenidos en extensión
PROGRAMAS EN MARCHA – CROHN	Fase 2/3 (en desarrollo)	Etrasimod (modulador S1P)	Eficacia en estudio	Exploración de eficacia en inducción/mantenimiento

6. DISCUSIÓN

La endoscopia es clave para saber si la mejoría de los síntomas va de la mano de la curación de la mucosa intestinal. Las guías STRIDE II recomiendan primero lograr una mejoría endoscópica y, después, mantener la curación a largo plazo. Además, la FDA pide que los ensayos midan de forma homogénea la respuesta endoscópica: se considera respuesta cuando el SES-CD baja al menos un 50 %, y remisión cuando el SES-CD queda entre 0 y 2. En la práctica, esto significa que no basta con que el paciente “se encuentre mejor”, necesitamos confirmarlo por endoscopia.

En este marco, el bloqueo de la IL-23 en su subunidad p19 ha ganado protagonismo en la EC moderada-grave, sobre todo cuando ya han fallado otros biológicos. Risankizumab, aprobado en 2022, mostró en dos ensayos de inducción y uno de mantenimiento que es superior a placebo tanto para remisión clínica (por CDAI o PRO2) como para resultados endoscópicos (por SES-CD). Como al principio no había comparaciones directas entre risankizumab y ustekinumab en EC, se usaron comparaciones indirectas ajustadas para estimar su diferencia. Más tarde llegó un ensayo directo (SEQUENCE) que confirmó que risankizumab no es peor en clínica a medio plazo y sí es mejor en curación endoscópica al año frente a ustekinumab. Guselkumab, en un programa totalmente SC y en otro con inducción IV seguida de mantenimiento SC, alcanzó los objetivos frente a placebo y mostró ventajas endoscópicas frente a ustekinumab al año, con descenso mantenido de biomarcadores y un claro efecto “ahorrador” de corticoides. Mirikizumab superó a placebo y fue no inferior a ustekinumab en remisión clínica a 52 semanas, su efecto endoscópico fue competitivo, con mejores señales en pacientes con fracaso previo a biológicos.

En cuanto a resultados, los programas con IL-23 muestran más remisión clínica y, sobre todo, mejores tasas de respuesta y remisión endoscópica que los controles, con caídas tempranas de PCR ultrasensible y calprotectina fecal. Una de las ventajas más prácticas de los anti-IL-23 es precisamente su capacidad para retirar corticoides y mantener los objetivos sin esteroides, en línea con

STRIDE II. Además, el mantenimiento SC facilita la vida del paciente y la adherencia, al simplificar la administración en casa.

Los anti-TNF siguen siendo la primera opción habitual en EC moderado-grave. Un metaanálisis grande confirma su eficacia para inducir y mantener la remisión clínica, y señala que combinar infliximab con azatioprina puede ser ventajoso en mantenimiento. Sin embargo, en pacientes ya expuestos a biológicos, el bloqueo de IL-23 (ustekinumab o risankizumab) suele ser una estrategia preferente, y risankizumab probablemente supera a vedolizumab en remisión clínica. Adalimumab puede recuperar la respuesta cuando la pérdida con infliximab se debe a inmunogenicidad, aunque en mantenimiento se asocia a más infecciones que otras opciones. Ensayos específicos como SERENE CD no encontraron beneficios claros de una inducción “intensiva” ni del ajuste proactivo por niveles frente al ajuste clínico, lo que apoya seguir la pauta estándar y escalar solo cuando haga falta. Con infliximab subcutáneo (CT-P13 SC) se observan resultados muy buenos a largo plazo.

En seguridad, los anti-IL-23 tienen un perfil favorable: baja formación de ADA, pocas infecciones graves y alteraciones hepáticas generalmente leves y transitorias. No se ha visto señal de TBC activa. El herpes zóster puede aparecer de forma esporádica, sobre todo si se combinan con corticoides o tiopurinas, y suele ser leve. Ustekinumab también muestra un buen perfil de seguridad.

Hay que tener presentes varias limitaciones. Los estudios no siempre usan los mismos criterios clínicos (CDAI o PRO2), ni las mismas definiciones y tiempos endoscópicos, lo que dificulta comparar cifras de un ensayo a otro. En mantenimiento, algunos diseños incluyen solo pacientes que ya respondieron. La mayoría de los datos llegan hasta el primer año, y faltan respuestas firmes en situaciones complejas como fístulas, estenosis, postquirúrgicos, pediatría, embarazo o edad avanzada. Tampoco hay, por ahora, ensayos directos entre los tres anti-IL-23 p19 para precisar diferencias dentro de la clase.

7. CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Crohn moderada-grave refractaria a anti-TNF sigue siendo un reto clínico: muchos pacientes continúan con actividad y síntomas pese a las terapias disponibles.
2. Los inhibidores selectivos de IL-23 (p19), especialmente risankizumab y guselkumab, son eficaces en inducción y mantenimiento, mejoran los desenlaces endoscópicos y permiten reducir corticoides, con baja inmunogenicidad y un perfil de seguridad favorable.
3. La curación endoscópica debe ser el objetivo terapéutico principal y la monitorización objetiva (biomarcadores y endoscopia) debe guiar los ajustes del tratamiento.
4. Tras fracaso a anti-TNF, los anti-IL-23 deben ocupar un lugar preferente, su implantación dependerá del fenotipo y del coste o acceso, y se necesitan ensayos directos y más evidencia en enfermedad perianal o estenosante.
5. Con todo ello, hacen falta más estudios clínicos randomizados para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos a largo plazo, obteniendo más información necesaria para su posicionamiento terapéutica dentro del abordaje farmacológico de la EC.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Giammona, A., Galuzzi, B. G., Imperia, E., et al. (2025). Chronic gastrointestinal disorders and miRNA-associated disease: An up-to-date overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 413.
2. Kong, L., Pokatayev, V., Lefkovith, A., Carter, G. T., Creasey, E. A., Krishna, C., et al. (2023). The landscape of immune dysregulation in Crohn's disease revealed through single-cell transcriptomic profiling in the ileum and colon. *Immunity*, 56(2), 444–458.e5.
3. Schmitt, H., Billmeier, U., Dieterich, W., Rath, T., Sonnewald, S., Reid, S., et al. (2019). Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*, 68(5), 814–28.
4. Martin, J. C., Chang, C., Boschetti, G., Ungaro, R., Giri, M., Grout, J. A., et al. (2019). Single-cell analysis of Crohn's disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy. *Cell*, 178(6), 1493–1508.e20.
5. Shah, E. D., Coburn, E. S., Nayyar, A., & Lee, K. J. (2020). Systematic review: Hepatosplenic T-cell lymphoma on biologic therapy for inflammatory bowel disease, including data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(5), 457–473.
6. Laredo, V., Garcia-Mateo, S. J., Martinez-Dominguez, S. J., et al. (2023). Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases and keys for patient management. *Cancers*, 15(3), 871.
7. Vieujean S, Jairath V, Peyrin-Biroulet L, et al. Understanding the therapeutic toolkit for inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2025;22(6):371–394.
8. Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., et al. (2016). Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(20), 1946–60.

9. Feagan, B. G., Sandborn, W. J., D'Haens, G., Panés, J., Kaser, A., Ferrante, M., et al. (2017). Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*, 389(10080), 1699–709.
10. D'Haens, G., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J. F., Vermeire, S., et al. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: Results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*, 399(10343), 2015–30.
11. Ferrante, M., Panés, J., Baert, F., Bossuyt, P., Hindryckx, P., Noman, M., et al. (2022). Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: Results from the phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet*, 399(10343), 2031–46.
12. Sands, B. E., Irving, P. M., Hoops, T., Izanec, J. L., Gao, L. L., Gasink, C., et al. (2022). Efficacy and safety of guselkumab induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (GALAXI-1): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*, 399(10343), 2011–24.
13. Sandborn, W. J., Reinisch, W., Panés, J., Peyrin-Biroulet, L., Cervera, R., Törüner, M., et al. (2023). Mirikizumab for moderate-to-severe Crohn's disease: Phase 3 randomized controlled trial. *The New England Journal of Medicine*, 389(14), 1278–1291.
14. Sands, B. E., Chen, J., Feagan, B. G., Penney, M., Rees, W. A., Danese, S., et al. (2017). Efficacy and safety of brazikumab (MEDI2070), an antibody against interleukin-23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 389(10080), 175–86.
15. Kalla, R., Adams, A. T., Ventham, N. T., Kennedy, N. A., Clarke, C., Wilson, D. C., et al. (2021). Serum proteomic profiling at diagnosis predicts clinical course in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, 15(5), 699–708.

16. West, N. R., Hegazy, A. N., Owens, B. M. J., Bullers, S. J., Linggi, B., Buonocore, S., et al. (2017). Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumour necrosis factor-neutralising therapy in inflammatory bowel disease. *Nature Medicine*, 23(5), 579–89.
17. Walshe, M., Duffy, M., Doyle, S., Smyth, C. M., Ryan, E. J., Keegan, D., et al. (2022). A role for CXCR3 ligands as biomarkers of postoperative Crohn's disease recurrence. *Journal of Crohn's & Colitis*, 16(6), 900–10.
18. Shi, X., Zhang, Z., Li, J., et al. (2025). IL-23: Structure, biological functions, and its role in human inflammatory diseases. *Biology (Basel)*, 14(4), 347.
19. Mishra, M., Akhlaq, A., & Singh, A. K. (2024). IL-23 signaling and its role in autoimmune and inflammatory disorders. *Frontiers in Immunology*, 15, 12023369.
20. Pugliano, C. L., Liang, R. F.-H., Ruffa, A., Iacucci, M., & Ghosh, S. (2025). Practical considerations for the use of IL-23p19 inhibitors in inflammatory bowel disease: How to choose between them and why it matters? *Journal of Crohn's and Colitis*, 19(8), jjaf144.
21. Choden, T., et al. (2022). Sphingosine-1 phosphate receptor modulators: The next wave of oral therapies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 18(5), 265–271.
22. Schreiber, S., Cross, R. K., Panaccione, R., D'Haens, G., Bossuyt, P., Dotan, I., et al. (2024). Efficacy and safety of risankizumab by baseline corticosteroid use and achievement of corticosteroid-free clinical and endoscopic outcomes in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 60(7), 897–906.
23. Gao, X., Fujii, T., Ye, B. D., Chou, J. W., Sugimoto, K., Cao, Q., et al. (2024). Efficacy and safety of risankizumab for Crohn's disease in patients from Asian countries. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 39(1), 55–65.

24. Panaccione, R., Ferrante, M., Dotan, I., Panés, J., Hisamatsu, T., Bossuyt, P., et al. (2025). Extended risankizumab treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 23(11), 2012–2022.e6.
25. Hart A, Panaccione R, Steinwurz F, et al. Efficacy and safety of guselkumab subcutaneous induction and maintenance in participants with moderately to severely active Crohn's disease: results from the phase 3 GRAVITI study. *Gastroenterology*. 2025;169(2):308–325.
26. Panaccione R, et al. Efficacy and safety of intravenous induction and subcutaneous maintenance therapy with guselkumab for patients with Crohn's disease (GALAXI-2 and GALAXI-3): 48-week results... *The Lancet*. 2025;406(10501):358–375.
27. Ferrante, M., D'Haens, G., Jairath, V., Danese, S., Chen, M., Ghosh, S., et al. (2024). Mirikizumab treat-through study. *The Lancet*, 404(10470), 2423–2436.
28. Liu, Y., Sheng, M., Wang, X., Wang, Y., & Li, H. (2022). Comparative efficacy and safety of biologics for Crohn's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 971297.
29. Singh, S., Fumery, M., Sandborn, W. J., & Murad, M. H. (2021). Efficacy of biological therapies and small molecules in Crohn's disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(10), 744–758.
30. Peyrin-Biroulet, L., et al. (2024). Risankizumab versus ustekinumab. *The New England Journal of Medicine*, 391(3), 213–223.
31. Colombel, J.-F., Sandborn, W. J., Schreiber, S., Danese, S., Kłopocka, M., Kierkuś, J., et al. (2025). CT-P13 SC maintenance therapy: LIBERTY. *Journal of Crohn's and Colitis*, 19(6), jjaf060.
32. D'Haens, G. R., Sandborn, W. J., Loftus, E. V., Jr., Hanauer, S. B., Schreiber, S., Peyrin-Biroulet, L., et al. (2022). SERENE CD trial: adalimumab dosing. *Gastroenterology*, 162(7), 1876–1890.