

Monitorización de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab en la enfermedad inflamatoria intestinal

Ribera-Puig Clara^{1*}, Clèries-Rovira Pol^{1*}, Casellas-Gibert Miriam¹, Guardiola-Capón Jordi², Rodríguez-Moranta Francisco², Rodríguez-Alonso Lorena², Ruiz-Cerulla Alexandra², Morandeira-Rego Fran³, Santacana-Juncosa Eugènia^{1,4}, Padullés-Zamora Núria^{1,4}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ³Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

*Coautores principales.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que engloba principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria inmunomediada que alterna periodos de actividad inflamatoria y remisión, afectando principalmente al intestino. El tratamiento con anticuerpos monoclonales ha revolucionado el manejo de los pacientes con EII, con el objetivo de controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y los tejidos comprometidos.

Actualmente tienen la indicación infliximab, adalimumab y golimumab (solo para CU), vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib (solo para CU) y filgotinib (solo para CU).

A pesar del impacto positivo que han tenido en el manejo de pacientes con EII, existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a estos fármacos y no es posible alcanzar la curación total.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII no responden a la terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) y, de los que responden inicialmente, la pérdida de respuesta secundaria puede tener lugar hasta en un 40 % de los pacientes durante el primer año de tratamiento.

ABSTRACT

Monitoring of ustekinumab and anti-ustekinumab antibodies in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD), which for the most part comprises Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is an immune-mediated inflammatory disease that presents with alternating periods of inflammatory activity and remission, mainly affecting the intestine. Treatments using monoclonal antibodies have revolutionised the management of IBD patients, with the aim of controlling and suppressing inflammatory activity, and promoting healing of the mucosa and other compromised tissues.

Agents currently indicated for this use include: infliximab, adalimumab and golimumab (for UC only), vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib (for UC only), and filgotinib (for UC only).

Despite the positive impact that these agents have had in the management of patients with IBD, there is significant intraindividual and interindividual variability with respect to response to these drugs, and it is not possible to achieve a total cure. Approximately one-third of IBD patients do not respond to tumour-necrosis-factor-alpha antagonists (anti-TNF α), and of those who show a response initially, a subsequent loss of response to treatment may occur in up to 40% of patients within the first year of treatment.

Conflicto de intereses: Los autores primeros firmantes del manuscrito de referencia, en sus nombres y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Correspondencia:

Clara Ribera Puig. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. C/Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Correo electrónico: cribera@bellvitgehospital.cat

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 que ha demostrado su eficacia tanto al inducir como al mantener la remisión clínica. La eficacia al intensificar el tratamiento a 4-6 semanas es del 50 %, y la reinducción también se ha descrito como una posible estrategia en casos en los que se ha suspendido el tratamiento por cirugía o bien si aparece pérdida de respuesta.

En varios estudios prospectivos y retrospectivos recientes se ha demostrado una relación exposición-respuesta positiva entre la concentración de ustekinumab y la remisión clínica, permitiendo una optimización de la respuesta al tratamiento. Las concentraciones predosis de ustekinumab (C_{min} UST) en los estudios revisados fueron superiores en los pacientes respondedores frente a los no respondedores, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, ustekinumab, farmacocinética

Ustekinumab is an IgG1 human monoclonal antibody that binds to the p40 subunit of interleukins 12 and 23 which has been shown to be effective in both inducing and maintaining clinical remission. Its efficacy following treatment intensification at 4-6 weeks is 50%, and reinduction has also been described as a possible strategy in cases where treatment has been discontinued due to surgery, or where there has been a loss of response.

A number of recent prospective and retrospective studies have demonstrated a positive exposure-response relationship between ustekinumab concentration and clinical remission, making it possible to optimise the treatment response. Pre-dose concentrations of ustekinumab (C_{min} UST) in the studies reviewed were higher in responders as compared to non-responders, in both the induction and maintenance phases.

Keywords: inflammatory bowel disease, ustekinumab, pharmacokinetics

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), incluye un grupo de enfermedades crónicas que alternan periodos de actividad inflamatoria y remisión y afectan principalmente al intestino. La necesidad precoz de corticoides, el patrón fistulizante, la enfermedad perianal agresiva y la edad inferior a 40 años en el momento del diagnóstico se han descrito como factores de mal pronóstico y se asocian a un patrón más agresivo de la enfermedad¹.

Durante la última década ha habido un cambio en el abordaje del tratamiento de la EII, ya no solo basado en el control sintomático, sino también en disminuir la progresión del daño intestinal mediante la optimización terapéutica con tratamientos biológicos y/o inmunomoduladores, ya que se conoce que los síntomas digestivos no siempre reflejan la presencia/gravedad de las lesiones digestivas y la mejoría o desaparición de estas se asocia a una evolución más favorable de la enfermedad². El tratamiento con anticuerpos monoclonales (mAb) ha demostrado eficacia respecto a otros tratamientos convencionales en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica³, reduciendo las

necesidades de tratamiento concomitante con corticoides, el número de hospitalizaciones y la necesidad de intervención quirúrgica. Los tratamientos biológicos que actualmente tienen la indicación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) son: tres antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) (infliximab, adalimumab y golimumab, el último solo en CU), un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), un inhibidor de las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab [UST])¹ y dos inhibidores de la Janus quinasa (tofacitinib y filgotinib, solo en CU)^{1,4}.

No obstante, existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a estos fármacos y no es posible alcanzar la curación total de la EII. El objetivo, por tanto, es controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y de los tejidos comprometidos, con el fin de lograr la mejoría o desaparición de los síntomas clínicos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar complicaciones a medio-largo plazo.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII no responden a la terapia con anti-TNF α ^{1,5} y un 40 % de los pacientes sufren pérdida de respuesta secundaria durante el primer año de tratamiento^{1,2}. Esta se

asocia a brotes de la enfermedad, necesidad de hospitalización e intervención quirúrgica, y a una disminución en la calidad de vida. Además, se ha demostrado que la terapia anti-TNF α anterior se asocia con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento primario y pérdida secundaria de respuesta de la terapia anti-TNF α posterior². Una revisión sistemática y un metaanálisis informaron de que la eficacia de un segundo anti-TNF α en pacientes con EC dependía en gran medida de la causa del cambio, ya que las tasas de remisión fueron más altas en pacientes con intolerancia anti-TNF α previa (61 %), en comparación con pacientes con pérdida de respuesta secundaria (45 %) o falta de respuesta primaria (30 %)².

Vedolizumab o UST son opciones terapéuticas que permiten una mayor probabilidad de inducir remisión en pacientes difíciles de tratar. Sin embargo, la selección del agente biológico de primera línea es crucial, ya que conforme se cambia de agente biológico se reduce la tasa de respuesta². UST es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. La reducción de citocinas proinflamatorias da lugar a una disminución en la producción de células Th1 y Th17. Está aprobado para el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica y EII (EC y CU). La dosis de inducción es vía intravenosa (i.v.) única basada en el peso corporal del paciente y la dosis de mantenimiento es vía subcutánea (s.c.) cada 8 semanas, empezando 8 semanas después de la dosis i.v.⁶.

Ustekinumab en la enfermedad de Crohn

UST ha demostrado su eficacia tanto al inducir como al mantener la remisión clínica en pacientes con EC en tres ensayos clínicos aleatorizados y en estudios de práctica clínica habitual⁵. Varios estudios de cohortes observacionales han confirmado la eficacia y la seguridad de UST en EC⁷. En un estudio observacional realizado en 221 pacientes con EC, se observó remisión clínica (sin corticoides) en el 38 y el 37 % de los pacientes en la semana 24 y 52, respectivamente⁸.

El programa UNITI incluye tres estudios fase III multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con EC moderada-grave (puntuación CDAI [del inglés *clinical disease activity index*] de 220-450):

los estudios UNITI-1 y UNITI-2 en fase de inducción y el estudio IM-UNITI en fase de mantenimiento (52 semanas)⁹.

En el estudio UNITI-1 se incluyeron 741 pacientes con falta de respuesta primaria (PNR), pérdida de respuesta (LOR) o intolerancia a anti-TNF α ⁹. En UNITI-2 se incluyeron aquellos pacientes que habían presentado efectos adversos graves con el tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina o metotrexato) o corticoides (n= 628)⁹. Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a placebo, UST 130 mg i.v. o UST 6 mg/kg i.v. (si ≤ 55 kg: 260 mg; si 55-85 kg: 390 mg, y si ≥ 85 kg: 520 mg)⁹. En el estudio IM-UNITI se incluyeron 397 pacientes y se evaluaron tres pautas de dosificación vía s.c.: placebo, 90 mg/8 semanas durante 40 semanas (n= 132) o 90 mg/12 semanas durante 36 semanas (n= 132)⁹. Se definió LOR como CDAI ≥ 220 y un aumento en la puntuación CDAI respecto al valor basal ≥ 100 puntos. Los pacientes del grupo que recibió UST cada 12 semanas se ajustaron a cada 8 semanas si presentaban LOR. En la semana 6, se alcanzó una puntuación CDAI < 150 en el 22, 34 y 34 % de los pacientes en el grupo placebo, UST 130 mg y UST 6 mg/kg, respectivamente, en el estudio UNITI-1, y en el 29, 52, y 56 % en el estudio UNITI-2⁹.

El estudio IM-UNITI (fase de mantenimiento)⁶ incluyó a los 397 pacientes respondedores durante la inducción. El 36, 49, y 53 % de los pacientes en el grupo placebo, UST 90 mg/12 semanas y 90 mg/8 semanas, respectivamente, mantuvieron la remisión clínica (definida como CDAI < 150). El 62 y el 70 % de los pacientes con la pauta cada 12 semanas y 8 semanas, respectivamente, mantuvieron remisión clínica a la semana 152⁹.

El estudio STARDUST¹⁰ incluyó un total de 498 pacientes con EC respondedores a UST a la semana 16 después de recibir una dosis de carga UST 6 mg/kg y 90 mg s.c. en la semana 8. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a un grupo de tratamiento por objetivos, en el que los pacientes recibieron UST cada 12 semanas o cada 8 semanas según mejoría endoscópica, sintomatología y biomarcadores, con posibilidad de intensificación a cada 4 semanas según clínica, o bien al tratamiento estándar con UST cada 12 semanas in-

tensificable a cada 8 semanas. Los resultados evaluados en la semana 48 no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que no se demostró que una decisión basada en criterios endoscópicos, biomarcadores y sintomatología pudiera mejorar la evolución de la enfermedad respecto a una decisión basada únicamente en la sintomatología de los pacientes¹⁰.

Recientemente, en un estudio multicéntrico retrospectivo a nivel nacional¹¹ que incluyó a 463 pacientes, se observó que el 57 y el 70 % de los pacientes presentaron respuesta clínica a las semanas 8 y 16, y un 44 y 56 % de los pacientes alcanzaron remisión clínica a las semanas 6 y 16, respectivamente. La tasa de LOR fue del 29,7 % por paciente-año de seguimiento. En el 21,6 % de los pacientes se intensificó el tratamiento: el 13,2 % de los pacientes a cada 4 semanas y el 7,1 % de los pacientes a cada 6 semanas. Seis pacientes se reindujeron; principalmente por LOR (71 %) y PNR (17 %). La normalización en los valores de calprotectina fecal (CPF) se observó en el 44 y 54 % de los pacientes en las semanas 26 y 52, respectivamente, pero la normalización de la proteína C reactiva (PCR) solo se observó en el 36 y 37 % de los pacientes¹¹.

Ustekinumab en la colitis ulcerosa

UST también se ha aprobado por la EMA en el tratamiento de la CU (2019). Los datos de los estudios pivotaes UNIFI demuestran su eficacia y seguridad en pacientes *naive* y en aquellos que previamente han recibido tratamiento inmunomodulador o anti-TNF α ^{7,12}.

Durante la fase de inducción del estudio UNIFI¹², que incluyó a 642 pacientes, se aleatorizaron en 3 grupos según recibieron UST 130 mg i.v., UST 6 mg/kg i.v. o placebo. De los pacientes que recibieron UST, entre el 52 y el 54 % tomaba corticoides, el 51 % había recibido previamente un anti-TNF α , y entre el 17 y el 18 % había tomado un anti-TNF α y vedolizumab. Los pacientes que presentaron respuesta clínica en la semana 8 y aquellos del grupo placebo que no respondieron en la semana 8 pero sí alcanzaron remisión clínica a las 8 semanas de recibir una dosis única de UST 6 mg/kg i.v., se incluyeron en la fase de mantenimiento del estudio UNIFI. Los pacientes fueron

aleatorizados 1:1:1 a recibir 90 mg s.c. cada 8 semanas, 90 mg s.c. cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas. Posteriormente podían participar en el estudio de extensión hasta la semana 92, y los pacientes que habían recibido UST cada 12 semanas podían pasar a cada 8 semanas según valoración del equipo investigador. Mostraron remisión clínica un 15 % de los pacientes tratados con UST i.v., un porcentaje significativamente superior al 5,3 % de pacientes tratados con placebo. Respecto a los que siguieron el estudio en la fase de mantenimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de remisión clínica entre los pacientes tratados cada 8 o 12 semanas respecto a placebo (43,8 y 38,4 % vs. 24 %)¹².

Necesidad de intensificación del tratamiento o reinducción con ustekinumab en la EII

La pauta posológica de UST recomendada en la ficha técnica es la de una infusión i.v. ajustada por peso, seguida de la administración s.c. de 90 mg cada 8 semanas⁶. No obstante, aunque los ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que UST es seguro y eficaz para inducir y mantener la respuesta y remisión en pacientes con EII refractaria, una proporción no despreciable de pacientes no alcanzan los objetivos de remisión clínica sin necesidad de corticoides ni curación mucosa^{8,9,13,14}, y está descrito que algunos requieren intensificar el tratamiento a 4-6 semanas, teniendo esta estrategia una eficacia del 50 %¹⁰. La reinducción también se ha descrito como una posible estrategia en casos en los que se ha suspendido el tratamiento por cirugía o bien si aparece LOR¹⁵.

Se han descrito múltiples factores que pueden contribuir a la PNR o LOR, entre los que encontramos: infección intestinal, otras alteraciones funcionales y la presencia de concentraciones infraterapéuticas. En varios estudios se ha observado un subgrupo de pacientes que presentan una respuesta inicial insuficiente o pérdida de respuesta secundaria, que requieren reducir el intervalo de administración y también reinducir con UST i.v., resultando en una mejoría clínica y de los parámetros bioquímicos¹⁶. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los factores predictores de respuesta a UST en la EII.

Tabla 1. Factores predictores de la respuesta a UST en la EII

ENFERMEDAD DE CROHN	
Correlación positiva	Correlación negativa
Paciente joven	Fumador/a
Mujer	Patrón fistulizante
Etnia caucásica	Elevada actividad de la enfermedad
Bajo peso	Corticoterapia concomitante
SES-CD bajos	Tratamiento previo con biológico
<i>Bacteroides</i> (microbiota)	
PCR 10 mg/mL	

Colitis ulcerosa (correlación positiva)

- Etnia caucásica y no asiática
- Peso en cuartil bajo o alto
- No fumador/a o exfumador/a
- Diagnóstico reciente

Adaptado de ref. 16. PCR: proteína C reactiva; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

La revisión realizada por Restellini et al. en 2018 basándose en los datos de UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI relacionados con la farmacocinética de UST, remarca que entre los pacientes en fase de mantenimiento que recibían UST cada 12 semanas y presentaban LOR, llegaban a recuperarla hasta en un 55 % cuando se intensificaban cada 8 semanas. Además, propusieron una concentración mínima (C_{mín}) de UST óptima de 1,0-4,5 mg/L en fase de mantenimiento¹⁷.

En un estudio retrospectivo publicado en 2020¹⁸ se aporta información sobre la prevalencia de la intensificación en EE. UU. entre 2015 y 2018 en pacientes con EII que reciben tratamiento con un agente biológico. Los pacientes que recibían tratamiento con infliximab presentaron la prevalencia más alta, seguido de adalimumab. En el caso de UST, el porcentaje fue del 22 %. En cuanto a la magnitud en la intensificación, la

mayor fue en los pacientes tratados con UST (131 %), seguido de infliximab (70 %), VDZ (62 %), adalimumab (59 %), certolizumab pegol (50 %) y golimumab (45 %). Los porcentajes observados demuestran la necesidad de optimizar la posología e individualizar el tratamiento con UST en el manejo clínico de los pacientes con EII¹⁸.

En otro estudio realizado en España en 2016 que incluyó a 116 pacientes con EC refractaria a anti-TNF α , el 90 % de ellos eran intolerantes o habían fracasado a 2 o más anti-TNF α ¹⁹. Durante los 10 meses de seguimiento, 11 pacientes se intensificaron (de 90 mg cada 8 a cada 4 o 6 semanas en 8 pacientes y un paciente, respectivamente; de 45 mg cada 8 a cada 6 semanas en un paciente, y de 45 mg cada 12 a cada 8 semanas en otro paciente). En el 73 % se indujo respuesta¹⁹.

Posteriormente, se presentaron los resultados de otro estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó a un mayor número de pacientes (n= 506) con EC que recibían UST 90 mg cada 8 semanas. A 110 pacientes se les redujo el intervalo de dosificación a 4 semanas. Tras la reducción del intervalo, la mediana del índice de Harvey-Bradshaw (HBI), PCR y CPF de los pacientes disminuyó de 4,5 a 3 (p = 0,002), de 8 mg/L a 3 mg/L (p= 0,031) y de 378 μ g/g a 157 μ g/g (p= 0,57), respectivamente. De los pacientes que presentaban indicadores de actividad de la enfermedad elevados antes de reducir el intervalo (HBI >4, PCR \geq 5 mg/L, CPF >250 μ g/g, o evidencia endoscópica de actividad de la enfermedad), el 28 % alcanzó remisión clínica (HBI \leq 4). En el 22 % de los pacientes la PCR fue <5 mg/L, y el 50 % presentó valores de CPF <250 μ g/g, con una disminución media de 378 μ g/g a 157 μ g/g (p= 0,57). El 36 % alcanzó remisión endoscópica²⁰.

En otro estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico²¹ se incluyeron 100 pacientes con EC con criterios de actividad inflamatoria que requirieron una disminución del intervalo a UST 90 mg cada 4 semanas por LOR o respuesta incompleta a UST 90 mg cada 8 semanas. La mediana de edad fue de 35 (28-49) años y la mediana de duración de la enfermedad fue de 12 (7-20) años hasta la intensificación de UST. La intensificación de UST disminuyendo el intervalo de cada 8 a cada 4 semanas se realizó tras una mediana de 5,0

(2,8-9,0) meses de tratamiento, y se asoció a corticoides e inmunosupresores en el 29 y el 27 % de los casos, respectivamente. La respuesta clínica y la remisión clínica se alcanzaron en el 61 y el 31 %, respectivamente, después de una mediana de 2,4 (1,3-3,0) meses. Tras una mediana de seguimiento de 8,2 (5,6-12,4) meses, el 61 % de los pacientes seguían en tratamiento con UST y el 26 % estaban en remisión clínica sin necesidad de corticoides. Entre los 39 pacientes a quienes se realizó colonoscopia durante el seguimiento, 14 lograron la remisión endoscópica. Durante el periodo de estudio, el 27 % de los pacientes fueron hospitalizados y el 19 % sometidos a cirugía de resección intestinal²¹.

El estudio GETAID trató de evaluar la eficacia y seguridad en práctica clínica habitual de UST en pacientes con UC. Se incluyeron 103 pacientes con CU (62 hombres, edad media de 41,2 años y un 52 % de pacientes con pancolitis E3) con respuesta insuficiente a inmunosupresores, anti-TNF α y/o vedolizumab. En la semana 52, 45 (44 %) pacientes habían suspendido UST principalmente por falta de eficacia (n= 41). Las probabilidades acumuladas de persistencia de UST fueron del 96,1 %, 81,6 %, 71,7 % y 58,4 % a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente. Se alcanzó remisión clínica sin necesidad de corticoides en la semana 52 en el 32 % de los pacientes, de los cuales el 71 % presentaba subpuntuaciones nulas para el sangrado rectal y la frecuencia de las deposiciones. Diez pacientes fueron sometidos a colectomía en un tiempo medio de 6,7 (4,3-10,6) meses²².

Otro estudio retrospectivo multicéntrico europeo que incluyó a 142 pacientes con EC activa que recibieron la dosis estándar i.v. de inducción y como mínimo una dosis s.c. de mantenimiento de 90 mg a las 8 semanas, evaluó la efectividad de la optimización del tratamiento a cada 4 o 6 semanas, reinducción intravenosa o ambas estrategias combinadas. UST se intensificó después de una media de 30 semanas de tratamiento. A la semana 16 de la intensificación, el 51,4 % respondieron al tratamiento y un 38,7 % lograron respuesta y remisión clínica. Se alcanzó remisión sin necesidad de corticoides en un 17,6 % de los pacientes. Los últimos datos de seguimiento (disponibles en un 62,7 % de los pacientes, con una media de 26 sema-

nas de tratamiento [IQR 32-52]) muestran que un 52 % responden al tratamiento y el 42 % obtuvieron remisión clínica. La remisión clínica sin corticoides se consiguió en un 26,5 % de los pacientes tras la optimización. El tratamiento corticoideo se reinició en un 7,4 % de los pacientes²³.

Un estudio retrospectivo de 2020 incluyó a 96 pacientes que recibieron UST. Se observó una mejora de la PCR ($p < 0,05$), HBI y SIBDQ ($p < 0,05$) después de una media de 62 días de seguimiento. El 68 % obtuvo una mejora endoscópica y el 25 % remisión endoscópica. El 57 % obtuvo respuesta histológica (descrita como mejoría de la inflamación) y el 25 % remisión histológica. Treinta y cuatro pacientes se reindujeron con UST, 21 de ellos vía s.c. y 13 vía i.v. Solo 4 pacientes discontinuaron UST s.c. después de la reinducción en un seguimiento de 152 días (2 se sometieron a cirugía, 1 cambió a infliximab y 1 no obtuvo respuesta). Los 13 pacientes de UST i.v. mantuvieron el tratamiento hasta el final del periodo de estudio¹⁵. Según un análisis *post hoc* del estudio UNIFI, en los pacientes con CU moderada-grave que ya reciben UST cada 4 semanas, la reinducción i.v. se ha relacionado con una mejoría sintomática asociada a reducción en la inflamación (PCR y CPF) a las dos semanas de la reinducción, y se ha observado que un 53 % de los pacientes pueden lograr la remisión²⁴. Actualmente, está en marcha el estudio multicéntrico fase IIIb POWER (NCT03782376), que tiene como objetivo evaluar, en pacientes con EC moderada-grave con LOR en tratamiento de mantenimiento con UST 90 mg s.c., la eficacia y la seguridad de una dosis de reinducción i.v. de UST 6 mg/kg seguida de UST 90 mg cada 8 semanas por vía s.c. en fase de mantenimiento vs. placebo i.v. seguido del mismo tratamiento de mantenimiento durante un periodo de 24 semanas²⁵.

Monitorización farmacocinética de ustekinumab en fase de inducción

En los estudios UNITI realizados en pacientes con EC, las concentraciones de UST en la semana 8 fueron de 6,4 mg/L en el grupo que recibió 6 mg/kg i.v. y de 2,1 mg/L en el grupo que recibió 130 mg i.v.; en el estudio UNITI-2 fueron de 6,3 y 2,0 mg/L, respectivamente. Se observó una relación exposición-respuesta positiva

entre la concentración de UST y la remisión clínica en la semana 8, siendo las tasas de remisión clínica mayores en el tercer y cuarto cuartiles comparados con el primero y segundo (estudio UNITI-2, $p=0,007$; estudio UNITI-1, $p=0,039$). Analizando solo los datos del grupo que recibió UST 6 mg/kg, no se observa esta relación. En el análisis conjunto de los datos de los estudios UNITI-1 y UNITI-2 también se demostró una asociación positiva entre las concentraciones de UST y la normalización de los valores de PCR ($p \leq 0,001$ en ambos estudios). En las curvas ROC se correlacionó un valor de 3,3 mg/L con remisión clínica a la semana 8. En los estudios UNITI, la incidencia de anticuerpos anti-UST fue muy baja (0,2 %)^{9,26-28}.

En 2017, Battat et al. realizaron un estudio que incluyó a 62 pacientes refractarios o intolerantes a anti-TNF; los pacientes recibieron UST 90 mg s.c. las semanas 0, 1 y 2 durante la inducción, y 90 mg cada 4 u 8 semanas en el mantenimiento. En la semana 26, el 66,1 % de los pacientes alcanzaron remisión clínica y el 58,9 % remisión endoscópica. La Cmín media de UST a partir de la semana 26 fue de 4,4 mg/L. La Cmín media de UST fue mayor en los pacientes con respuesta endoscópica (4,7 mg/L) que en los que no alcanzaron respuesta endoscópica (3,8 mg/L); $p=0,03$. Aquellos con Cmín UST superiores a 4,5 mg/L en la semana 26 presentaban una PCR media inferior a la de los pacientes con Cmín $<4,5$ mg/L (12,6 vs. 23,9 mg/L; $p=0,04$). No se detectaron anticuerpos frente a UST en ningún paciente²⁹.

En 2019, en un estudio prospectivo que incluyó a 86 pacientes con EC refractarios o intolerantes a anti-TNF α o vedolizumab, se procedió a la inducción con UST 6 mg/kg i.v., seguido de mantenimiento con UST de 90 mg cada 8 semanas s.c. La remisión clínica fue del 39,5 % en la semana 24. La CPF disminuyó de 1242,9 μ g/g a 529 μ g/g en la semana 4. Las Cmín UST en la semana 4 y 8 fueron de 21,3 mg/L y 7,2 mg/L, respectivamente. Fueron factores predictores positivos de Cmín UST durante la inducción: mayor concentración de albúmina sérica, menor CPF basal y sexo femenino. Se asoció una disminución del 50 % en la CPF a Cmín UST $>15,9$ mg/L en la semana 4 y $>4,2$ μ g/mL en la semana 8. Durante la fase de mantenimiento vía s.c., la concentración media de

UST fue de 2,6 mg/L (IQR 1,1-4,2) en la semana 16 y de 2,1 mg/L (IQR 0,8-3,2) en la semana 24³⁰.

Posteriormente, el mismo año, se publicaron los datos de otro estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 51 pacientes con EC, en el que se observó que en la semana 8 las Cmín UST eran significativamente mayores en respondedores vs. no respondedores (6 mg/L frente a 1,3 mg/L). Se definió respondedor como aquel paciente que presentaba remisión clínica y bioquímica sin necesidad de corticoides en la semana 16 (HBI ≤ 4 con PCR <5 mg/L y CPF <250 μ g/g). En la curva ROC se correlacionó una Cmín UST en la semana 8 de >2 mg/L con respuesta a la inducción ($p=0,04$)³¹.

Respecto a la evaluación de concentraciones mínimas efectivas, Thomann et al. en 2020 realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico con 72 pacientes con EC de actividad moderada y grave de los cuales 41 pacientes (61 %) mostraron respuesta terapéutica al tratamiento en la semana 16. Se obtuvo muestra de los pacientes para análisis a la semana 8 y se estimó que la concentración mínima terapéutica a la semana 6 era de 2,0 mg/L (AUC 0,72, $p=0,001$) para obtener una respuesta clínica, y mostraron mayor disminución en CPF y del HBI²⁶.

En un estudio piloto abierto que incluyó a 19 pacientes con EC que previamente habían recibido tratamiento con un anti-TNF α , se administraron 180 mg de UST SC en la semana 0, 90 mg s.c. en la semana 1 y 90 mg s.c. en la semana 2. Las Cmín UST fueron de 16, 20 y 6,1 mg/L, respectivamente. El valor de 6,1 mg/L fue muy similar al observado en la semana 8 en el estudio UNITI-1 (6,4 mg/L). Hubo una mejoría significativa en el HBI desde la semana 0 (mediana 5, IQR 2-8) hasta la semana 8 (mediana 1, IQR 0-3) ($p=0,002$). Las concentraciones de PCR no cambiaron significativamente, pero sí la CPF, siendo de 533 μ g/g en la semana 0 y de 276 μ g/g ($p=0,038$) en la semana 8³².

En otro estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a 42 pacientes con EC no respondedores a anti-TNF α , los pacientes recibieron UST 90 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 12, y la tasa de respuesta clínica en la semana 12 (definida como una reducción en el HBI de 3 puntos) fue del 57 %. Sin embargo, no se observaron diferencias en las Cmín UST medias en la semana 12 entre respondedores (1,16 mg/L; IQR: 0,60-1,64)

y no respondedores (1,56 mg/L; IQR: 0,49-2,76; $p = 0,24$)³³.

Si bien la mayoría de los datos se centran en pacientes con EC, Adedokun et al., en su publicación de 2020, analizaron los datos del estudio UNIFI, en el que confirmaron que la correlación de niveles y remisión clínica y remisión endoscópica observada en los estudios en EC también se producía en CU. En el estudio UNIFI, 322 pacientes con CU fueron tratados con UST en fase de inducción y se determinaron las concentraciones de UST a la semana 8, proponiendo una $C_{mín}$ UST $\geq 3,7$ mg/L para obtener respuesta clínica³⁴.

Otro estudio prospectivo observacional realizado en 2021 incluyó a 41 pacientes tratados con UST 6 mg/kg i.v. seguidos de 90 mg s.c. cada 8 semanas. La remisión endoscópica se alcanzó en el 24,4 % de los pacientes y la respuesta bioquímica en un 51,2 % en la semana 24. Seis de 13 pacientes (46 %) con $C_{máx}$ UST superiores a 105 mg/L lograron la remisión endoscópica, mientras que solo uno de 14 pacientes (7 %) con $C_{máx}$ UST < 88 mg/L (tercil inferior) logró remisión endoscópica a la semana 24. Los autores concluyen que la monitorización de concentraciones en la semana 2 puede ser útil para estratificar a los pacientes de acuerdo con la probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos a la semana 24¹³.

Según la última Guía SEFH de la práctica farmacéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal, se recomienda a la semana 8 una $C_{mín}$ UST $\geq 3,5$ mg/L para alcanzar respuesta y $\geq 7,0$ mg/L para la curación de la mucosa³⁵.

Monitorización farmacocinética de ustekinumab en fase de mantenimiento

En un análisis *post hoc* de la cohorte IM-UNITI se demostró la asociación entre remisión clínica y concentraciones de UST, siendo el punto de corte óptimo de 0,8-1,4 mg/L en la semana 24²⁷. Además, unas concentraciones $> 1,1$ mg/L se asociaron con un aumento de la probabilidad de normalizar la PCR en la semana 24 (52 frente al 25 %; $p < 0,0001$). Las $C_{mín}$ UST fueron de 2-2,2 mg/L en las semanas 8, 16, 24, 32 y 40 para la dosis de 90 mg/8 semanas, y de 0,6-0,8 mg en el grupo que recibió UST 90 mg/12 semanas en las

semanas 12 y 36, y se mantuvieron estables hasta la semana 44²⁷.

Verstockt et al. demostraron una asociación entre las concentraciones en la semana 16 $> 2,3$ mg/L y en la semana 24 $> 1,9$ mg/L, con respuesta endoscópica en la semana 24³⁰. Battat et al. realizaron un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con EC refractaria, y demostraron una asociación entre PCR, mejoría endoscópica y concentraciones UST $> 4,5$ mg/L en la semana 26 o superior²⁹.

En el estudio de Hirayama et al., que incluyó a 28 pacientes con EC, se proponen dos puntos de corte de $C_{mín}$ UST en fase de mantenimiento: 1,7 mg/L para respuesta biológica y 2,0 mg/L para remisión endoscópica³⁵.

En otro estudio en 51 pacientes con EC, los autores observaron que una concentración de UST a la semana 16 de tratamiento de 1,4 mg/L se asoció significativamente con una respuesta clínica en 32 pacientes (63 %) ³¹. De forma similar, Painchart et al. llegaron a la conclusión de que los pacientes con concentraciones de UST $> 1,1$ mg/L a la semana 12 de tratamiento estaban asociadas a la respuesta biológica a los 6 meses³⁷.

Takenaka et al. propusieron en 2021, mediante un estudio transversal de 33 pacientes con EC en mantenimiento con UST, que se requieren niveles más elevados de UST para conseguir una remisión endoscópica a nivel del intestino delgado respecto a la remisión endoscópica colónica. En este caso el punto de corte propuesto fue de 4,0 mg/L para conseguir la curación de la mucosa del intestino delgado³⁸.

Por lo que respecta a pacientes con CU, los datos de los estudios pivotaes muestran resultados similares a los de los pacientes con EC. Las concentraciones de UST se correlacionan directamente con la eficacia clínica e histológica, incluyendo la normalización de marcadores inflamatorios. Las $C_{mín}$ UST en el grupo que recibió el fármaco cada 8 semanas fueron 3 veces superiores a las del grupo que recibió UST cada 12 semanas, en las semanas 16 y 20. Una $C_{mín}$ UST de 3,7 mg/L en la semana 8 se asoció con respuesta clínica, PCR ≤ 3 mg/mL y lactoferrina fecal $\leq 7,2$ μ g/g²⁷.

Respecto al análisis de datos del estudio UNIFI, en este caso de pacientes con UC, también se incluyó

Tabla 2. Estudios de monitorización farmacocinética de UST en fase de inducción

Diagnóstico (referencia)	Tipo de estudio	N	Semana determinación	Cmín UST (mg/L)	Resultado y semana	Técnica analítica
EC Adedokun OJ. Gastroenterology. 2018; 154: 1660-1671 ²⁸	Análisis <i>post hoc</i> de los estudios UNITI-1 y 2 e IM-UNITI	701	8	3,3	Remisión clínica en semana 8	ECLIA (MSD Platform)
EC Battat R. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2 ²⁹	Prospectivo observacional y de cohortes	62	26	4,5	Remisión clínica y endoscópica en semana 26	HMSA (Prometheus Laboratories Inc., San Diego)
EC Verstockt B. JCC 2019; 13: 864-872 ³⁰	Prospectivo de cohortes	86	4	15,9	Disminución del 50 % en la CPF en semana 8	<i>In-house sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay</i>
		51	4	13	Respuesta clínica y bioquímica en semana 16	
		86	8	7,2	Remisión clínica en semana 8	
		86	8	4,2	Disminución del 50 % en la CPF en semana 8	
EC Soufflet N. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 ³¹	Prospectivo de cohortes	51	8	2	Respuesta clínica y bioquímica en semana 16	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Thomann AK. Gastroenterol. 2020; 58: 439-444 ²⁶	Retrospectivo observacional	72	8	2	Respuesta clínica en semana 16	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
EC Hanzel J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(1): 111-118.e10 ¹³	Prospectivo observacional	41	2	30,9	Respuesta clínica en semana 8	ELISA
				31,1	Respuesta clínica en semana 16	
				30,5	Respuesta clínica en semana 24	
EC Rowan CR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48(3): 333-339 ³²	Prospectivo observacional	19	8	6,1	HBI en semana 8	ELISA
UC Adedokun OJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. 18(10): 2244-2255.e9 ³⁴	Análisis del estudio UNIFI	642	8	3,7	Respuesta clínica en semana 8	ECLIA

La semana 8 corresponde al final de la fase de inducción. Cmín: concentraciones predosis; EC: enfermedad de Crohn; ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; LC-MSMS: *liquid chromatography-mass spectrometry*; UST: ustekinumab.

Tabla 3. Estudios de monitorización farmacocinética de UST en fase de mantenimiento

Diagnóstico (referencia)	Tipo de estudio	N	Semana determinación	Cmín UST (mg/L)	Resultado y semana	Técnica analítica
EC Adedokun OJ. Gastroenterology. 2018; 154: 1660-1671 ²⁸	Análisis <i>post hoc</i> de los estudios UNITI-1 y 2 e IM-UNITI	1366	40	1,4	Remisión clínica en semana 44	ECLIA (MSD Platform)
EC Verstockt B. JCC. 2019; 13: 864-872 ³⁰	Prospectivo observacional	86	24	1,9	Respuesta endoscópica en semana 24	<i>In-house sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay</i>
			16	2,3		
EC Battat R, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2 ²⁹	Prospectivo observacional y de cohortes	62	26	4,5	Respuesta endoscópica en semana 26 o superior	HMSA (Prometheus Laboratories Inc., San Diego)
EC Hirayama H, et al. BMC Gastroenterol. 2022; 22: 195 ³⁶	Retrospectivo	28	48 (media)	1,7	Remisión clínica	ELISA
				2,0	Remisión endoscópica	
EC Soufflet N. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 ³¹	Prospectivo observacional	51	16	1,4	Remisión clínica y bioquímica en semana 16	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Painchart C, et al. Dig Dis Sci. 2020; 65: 1445-1452. doi: 10.1007/s10620-019-05865-3 ³⁷	Prospectivo observacional	72	12	1,1	Respuesta biológica a los 6 meses	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Takenaka K, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54(8): 1052-1060 ³⁸	Transversal	33	28 (mínimo)	4,0	Remisión endoscópica en intestino delgado	ELISA
UC Adedokun OJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(10): 2244-2255.e9 ³⁴	Análisis del estudio UNIFI	523	12 (mínimo)	1,3	Remisión clínica a la semana 44	ECLIA

Cmín: concentraciones predosis; EC: enfermedad de Crohn; ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; HMSA: Homogeneous Mobility Shift Assay; UST: ustekinumab.

una recomendación de niveles objetivo en fase de mantenimiento. Se observó que en el grupo UST dosificado cada 8 semanas se alcanzaron niveles 3 veces superiores a los del grupo cada 12 semanas, y que la respuesta clínica era directamente proporcional a las concentraciones obtenidas, proponiendo una $C_{mín}$ UST $\geq 1,3$ mg/L para la obtención de respuesta clínica³⁴.

Algunos autores recomiendan la monitorización activa de niveles de UST en EC tanto al final de la fase de inducción como en la de mantenimiento para la optimización del tratamiento de pacientes con EII, debido a la clara correlación entre niveles plasmáticos y remisión biológica y endoscópica. También se considera apropiada la determinación de anticuerpos antibiológicos en pacientes que presenten pérdida de respuesta secundaria al tratamiento³⁹.

Según la última Guía SEFH de la práctica farmacéutica en la EII, para el mantenimiento se recomiendan una $C_{mín} \geq 1$ mg/L para alcanzar respuesta y una $C_{mín} \geq 4,5$ mg/L para la curación de la mucosa³⁵.

Conclusiones

Los diferentes estudios clínicos publicados concluyen que hay una correlación significativa entre la $C_{mín}$ UST, tanto en fase de inducción como en fase de mantenimiento, y la respuesta bioquímica, endoscópica y clínica al tratamiento.

La monitorización farmacocinética predosis de UST podría ayudar a la toma de decisiones clínicas para la reinducción o la intensificación del tratamiento. En la fase de inducción se ha observado eficacia clínica en ensayos clínicos a partir de concentraciones predosis de 3,3 mg/L, mientras que en estudios prospectivos de cohortes se ha visto beneficio a partir de 2,0 mg/L (Tabla 2). En la fase de mantenimiento se ha demostrado eficacia clínica en ensayos clínicos a partir de 1,4 mg/L (Tabla 3). Para lograr la curación de la mucosa se ha observado beneficio con niveles de UST de 4,5-5 mg/L. ■

Bibliografía

- Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment (anti-TNF, Vedolizumab and Ustekinumab) in patients with IBD disease: from basic to clinical practice. *JCC* 2020; 14: 694-709.
- Atreya R, Neurath MF, Siegmund B. Personalizing treatment in IBD; hype or reality in 2020? Can we predict response to anti-TNF? *Front Med*. 2020; 7: 517.
- Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 1112-1122. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182813242.
- Ficha técnica Filgotinib (Jyseleca). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf
- Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: week 44 results from UNIFI. *JCC*. 2019; 13: S025-56.
- Ficha técnica Ustekinumab (Sterara). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf. Consultada: 20/03/2021.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 27(7): 994-1007. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa236>
- Biemans VBC, van der MEulen-de Jong AE, can der Woude CJ, Löwenberg 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.
- Feagan BG, Sanborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al.; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM*. 2016; 375: 1946-1960.
- Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, et al.; STARDUST study group. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022; 7(4): 294-306.
- Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: the SUSTAIN Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022; 28(11): 1725-1736.
- Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Zhang H, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1201-1214.
- Hanzel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak concentrations of ustekinumab after intravenous induction therapy identify patients with Crohn's disease likely to achieve endoscopic and biochemical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19: 111-118e10.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNIFI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1): 23-32.
- Bennett A, Evers Carlini L, Duley C, Garrett A, Annis K, Wagnon J, et al. A single center experience with long-term ustekinumab use and reinduction in patients with refractory Crohn disease. *Crohns Colitis* 360. 2020; 2(1): otaa013.
- Gutiérrez A, Rodríguez-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.

17. Restellini S, Khanna R, Afif W. Therapeutic drug monitoring with ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018; 24(10): 2165-2172. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy134>
18. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B. Dose escalation assessment among targeted immunomodulators in the management of inflammatory bowel disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020; 26(6): 758-765.
19. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(7): 1662-1669.
20. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(1): 104-110.
21. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab intensification at 90 mg every four weeks in Crohn's disease: a multicenter study. *J Crohns Colitis*. 2020; jjaa177.
22. Fumery M, Filipi J, Abitbol V, Biron A, Laharie D, Serrero M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab maintenance therapy in 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54(7): 944-951.
23. 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): 135-142.
24. Sedano R, Guizzetti L, McDonald C, Jairath V. Intravenous ustekinumab reinduction is effective in prior biologic failure Crohn's disease patients already on every-4-week dosing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;19(7):1497-1498.
25. A study to evaluate efficacy and safety of ustekinumab re-induction therapy in participants with moderately to severely active Crohn's disease (POWER). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782376>
26. Thomann AK, Schulte LA, Globig AM, Hoffmann P, Klag T, Itzel T, et al. Ustekinumab serum concentrations are associated with clinical outcomes in Crohn's disease—a regional multi-center pilot study. *Z Gastroenterol*. 2020; 58: 439-444.
27. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1660-1671.
28. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(4): 542-556.
29. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(9): 1427-1434.e2.
30. Verstockt B, Dreesen E, Noman M, Outtier A, Van den Berghe N, Aerden I, et al. Ustekinumab exposure-outcome analysis in Crohn's disease only in part explains limited endoscopic remission rates. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(7): 864-872.
31. Soufflet N, Boschetti G, Roblin X, Cuercq C, Williet N, Charlois AL, et al. Concentrations of ustekinumab during induction therapy associate with remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(12): 2610-2612.
32. Rowan CR, Keegan D, Byrne K, Cullen G, Mulcahy HE, Sheridan J, et al. Subcutaneous rather than intravenous ustekinumab induction is associated with comparable circulating drug levels and early clinical response: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(3): 333-339.
33. Claire P SB, Nicolas D, et al. Trough levels and antibodies to ustekinumab are not correlated to response to ustekinumab treatment in Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2017; S260-S261.
34. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab pharmacokinetics and exposure response in a phase 3 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(10): 2244-2255.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.059.
35. Guía SEFH de la práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_EII/guiaEII_.pdf?ts=20220202130319
36. Hirayama H, Morita Y, Imai T, Takahashi K, Yoshida A, Bamba S, et al. Ustekinumab trough levels predicting laboratory and endoscopic remission in patients with Crohn's disease." *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1): 195. doi: 10.1186/s12876-022-02271-4.
37. Painchart C, Brabant S, Duveau N, Nachury M, Desreumaux P, Branche J, et al. Ustekinumab serum trough levels may identify suboptimal responders to ustekinumab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 1445-1452.
38. Takenaka K, Kawamoto A, Hibiya S, Suzuki K, Fujii T, Motobayashi M, et al. Higher concentrations of cytokine blockers are needed to obtain small bowel mucosal healing during maintenance therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54(8): 1052-1060. doi: 10.1111/apt.16551.
39. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(9): 1655-1668.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037>