Farmacia Hospitalaria 50 (2026) 151–157

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

Relación entre concentraciones plasmáticas de ustekinumab en la semana 8 y su efectividad en pacientes con enfermedad de Crohn

Betel del Rosario García[a,*], Laura Ramos[b], Ruth Ramos Díaz[c], Ana Salas Pérez[c], Marta Carrillo Palau[b], Cristina Reygosa Castro[b], Inmaculada Alonso Abreu[b], Sergio Medina Chico[b] y Fernando Gutiérrez Nicolás[a,d]

[a] Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España
[b] Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España
[c] Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España
[d] Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 31 de julio de 2025
Aceptado el 7 de noviembre de 2025
On-line el 5 de diciembre de 2025

Palabras clave:
Ustekinumab
Enfermedad de Crohn
Monitorización terapéutica de fármacos
Farmacocinética
Concentraciones plasmáticas

RESUMEN

Objetivo: la individualización de los tratamientos mediante la monitorización farmacocinética es una estrategia terapéutica para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos. En el caso de la monitorización de los inhibidores del factor de necrosis tumoral empleados en la enfermedad de Crohn, existe una correlación robusta entre su exposición y la respuesta clínica. Sin embargo, la información sobre las concentraciones de ustekinumab y su relación con su efectividad es limitada.

El objetivo del presente trabajo consistió en analizar las concentraciones de ustekinumab en la semana 8 de tratamiento para la enfermedad de Crohn y evaluar su asociación con la remisión bioquímica en la semana 24 y con su persistencia.

Métodos: estudio prospectivo en el que se incluyeron a los pacientes con enfermedad de Crohn que iniciaron ustekinumab entre 2020 y 2023. Se midieron las concentraciones mínimas plasmáticas de ustekinumab en la semana 8. Se llevó a cabo un análisis de cuartiles y un estudio de regresión logística binaria para evaluar la correlación entre concentraciones y la tasa de remisión bioquímica en la semana 24. Mediante un análisis Kaplan–Meier se determinó la persistencia de ustekinumab para cada cuartil de concentraciones.

Resultados: se incluyeron 36 pacientes. Los individuos con remisión bioquímica en la semana 24 tenían concentraciones de ustekinumab en la semana 8 más altas respecto a los no respondedores (10,64 versus 5,83 µg/ml; $p = 0{,}016$). Se observó que los pacientes con concentraciones en la semana 8 incluidos en el cuartil 4 (>13,29 µg/ml) presentaron tasas de remisión bioquímica en la semana 24 significativamente mayores frente al resto de individuos (100% versus 57,1%; $p = 0{,}023$); odds-ratio = 1,20; intervalo de confianza del 95%: 1,02–1,42; $p = 0{,}027$. La tasa de persistencia del tratamiento a los 2 años fue significativamente mayor en pacientes con concentraciones de ustekinumab en la semana 8 en los cuartiles 3 y 4 (100%) en comparación con los del cuartil 1 (55,6%) y el cuartil 2 (50%) ($p = 0{,}014$).

Conclusión: mediante este estudio se ha podido confirmar la asociación entre las concentraciones de ustekinumab en la semana 8 y su efectividad en la enfermedad de Crohn. Una concentración >13,29 µg/ml en la semana 8 se identificó como valor predictivo de remisión bioquímica en la semana 24, lo que podría constituir un punto de partida para futuros algoritmos de decisión terapéutica.

© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Relationship between plasma concentrations of ustekinumab at week 8 and its effectiveness in patients with Crohn's disease

Keywords:
Ustekinumab
Crohn's disease
Therapeutic drug monitoring

ABSTRACT

Objective: The individualization of treatments through pharmacokinetic monitoring is a therapeutic strategy aimed at improving both the effectiveness and safety of drug therapy. For tumor necrosis factor inhibitors used in Crohn's disease, a robust correlation has been demonstrated between drug exposure and clinical response. However, evidence regarding ustekinumab concentrations and their relationship with treatment effectiveness remains limited.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: betel_deroga@hotmail.com (B. del Rosario García).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.007
1130-6343/© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Pharmacokinetics
Plasma concentrations

The objective of this study was to analyze ustekinumab concentrations at week 8 of treatment for Crohn's disease and to evaluate their association with biochemical remission at week 24 and treatment persistence.
Methods: This prospective study included patients with Crohn's disease who initiated ustekinumab between 2020 and 2023. Ustekinumab trough plasma concentrations were measured at week 8. Quartile analysis and binary logistic regression were performed to assess the relationship between ustekinumab concentrations and biochemical remission rates at week 24. Treatment persistence across concentration quartiles was evaluated using Kaplan–Meier analysis.
Results: A total of 36 patients were included. Individuals achieving biochemical remission at week 24 had higher ustekinumab concentrations at week 8 compared with non-responders (10.64 vs. 5.83 μg/mL; $p = 0.016$). Patients within the quartile-4 (>13.29 μg/mL) at week 8 showed significantly higher biochemical remission rates at week 24 compared with the remaining quartiles (100% vs. 57.1%; $p = 0.023$); Odds Ratio = 1.20; 95%-Confidence Interval [1.02–1.42]; $p = 0.027$. The 2-year treatment persistence rate was significantly greater among patients in quartiles 3–4 (100%) compared with those in quartile-1 (55.6%) and quartile 2 (50%) ($p = 0.014$).
Conclusion: This study confirms the association between ustekinumab concentrations at week 8 and treatment effectiveness in Crohn's disease. A concentration >13.29 μg/mL at week 8 was identified as a predictive marker of biochemical remission at week 24, which could serve as a basis for future therapeutic decision-making algorithms.
© 2025 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que presenta un curso evolutivo caracterizado por la alternancia de periodos de actividad inflamatoria o brotes y de remisión clínica[1,2]. Por esta razón, el objetivo terapéutico principal está enfocado a inducir y mantener la remisión de los síntomas, evitando de esta forma las complicaciones y la necesidad de cirugía, a la vez que favorecerá una mejor calidad de vida de los pacientes[1,2].

La llegada de las terapias biológicas, concretamente de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), representó un hito en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). No obstante, se sabe que cerca del 70% de los pacientes presentará pérdida de respuesta o toxicidad a este tipo de fármacos[3,4]. Esto ha hecho que, con los años, se hayan desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales como ustekinumab (UST), cuya diana es la subunidad p40 de la interleucina IL-12 e IL-23[5]. Este fármaco ha demostrado ser eficaz en más de 2 tercios de los pacientes a los 3 meses de tratamiento, logrando que más de la mitad de los individuos en mantenimiento con UST mantenga a largo plazo una respuesta adecuada sin requerimiento de cirugía y un perfil de seguridad óptimo[6–9]. Sin embargo, aproximadamente un 30–40% de los pacientes no logra un beneficio clínico a corto plazo y hasta un 40–50% puede fracasar en el tratamiento a largo plazo[6–9].

Una de las estrategias clínicas de las cuales disponemos para mejorar la efectividad y la seguridad de los tratamientos, es la individualización terapéutica mediante la monitorización terapéutica de fármacos (TDM, por su nombre en inglés de *Therapeutic drug monitoring*). La TDM ha cobrado una especial importancia en diversos ámbitos de la medicina, entre los que destaca la EII, ya que permite detectar de forma precoz a aquellos individuos con mayor riesgo de fracaso terapéutico y llevar a cabo una optimización individualizada de la terapia[10,11]. En el caso de los anti-TNF, numerosos estudios han podido definir las concentraciones mínimas plasmáticas adecuadas para lograr, con una mayor probabilidad, una respuesta clínica óptima con un menor riesgo de inmunogenicidad. Este hecho ha permitido establecer una serie de recomendaciones para la individualización terapéutica de este grupo de fármacos, en la que su dosificación está guiada por sus concentraciones plasmáticas[10–13]. No obstante, la información sobre las concentraciones séricas de otros agentes farmacológicos, como UST, y su relación con la respuesta clínica en la EC es aún limitada. Por ello, es fundamental establecer un umbral de concentraciones plasmáticas adecuado para este fármaco que preceda al desarrollo de un programa para su TDM en la práctica clínica.

Por otra parte, uno de los aspectos clave que se está considerando actualmente para la evaluación del beneficio clínico de los tratamientos biológicos empleados en la EII es el de la persistencia o durabilidad de dichas terapias. Puesto que la EC se trata de una enfermedad crónica, se suele recomendar la continuación del tratamiento para lograr el mantenimiento de la remisión a largo plazo y evitar las recaídas de la enfermedad, por lo que la durabilidad del tratamiento se ha convertido en una medida subrogada del verdadero beneficio clínico asociado a estas terapias.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre las concentraciones mínimas plasmáticas de UST en la semana 8 (USTconc-8w) y la remisión bioquímica en la semana 24 (RBQ-24w) en pacientes con EC, así como analizar la relación entre dichas concentraciones y la persistencia del tratamiento.

Métodos

Se trata de un estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes adultos con EC que iniciaron tratamiento con UST entre 2020 y 2023.

Se consideraron como criterios de inclusión la edad mayor de 18 años, el diagnóstico confirmado de EC y la administración de la pauta estándar de UST (inducción mediante una perfusión intravenosa de 60 minutos ajustada al peso: 260 mg para menos de 55 kg; 390 mg para 55–85 kg y 520 mg para más de 85 kg; seguida de una dosis subcutánea de 90 mg en la semana 8 y el tratamiento de mantenimiento de 90 mg cada 8 semanas). Se excluyeron los pacientes que requirieron intensificación o reinducción antes de la semana 24, así como aquellos con datos incompletos de concentración plasmática o de seguimiento bioquímico en dicho punto. De este modo, el análisis se llevó a cabo únicamente en los pacientes que permanecieron con la pauta estándar sin modificaciones de tratamiento hasta la semana 24.

A todos los participantes se les midieron las USTconc-8w de tratamiento y se les programó la prueba analítica pertinente para la evaluación de la RBQ-24w de tratamiento.

Para obtener la concentración mínima plasmática, la extracción sanguínea se realizó en el momento previo a la administración del fármaco en la semana 8. La cuantificación de las concentraciones plasmáticas de UST fue llevada a cabo mediante un inmunoanálisis de tipo *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), con el kit Shikari® Q-UST en el equipo automatizado TRITURUS® (Grifols).

Se registraron las características clínicas de interés de los participantes obtenidas a partir de su historia clínica: datos demográficos (sexo, edad en el diagnóstico); superficie corporal; extensión y fenotipo de enfermedad de Crohn; tiempo de evolución de la enfermedad; tratamientos biológicos previos; la RBQ-24w, definida por la obtención de una calprotectina fecal (CF) ≤150 mg/kg en la semana 24 de tratamiento con UST; la persistencia del tratamiento con UST definida como el tiempo transcurrido desde la primera administración del fármaco hasta su interrupción definitiva por cualquier causa.

El estudio de las diferencias entre las USTconc-8w de los pacientes que alcanzaron la RBQ-24w y los que no la lograron, se realizó mediante una prueba U de Mann–Whitney. Se llevó a cabo un análisis de cuartiles (Q) mediante el cual se expresaron las USTconc-8w como medianas asociadas a un intervalo intercuartílico del 25 al 75%, con el fin de evaluar la correlación entre esta variable y la tasa de RBQ-24w. Para determinar si existían diferencias entre las tasas de RBQ-24w obtenidas en cada Q, se realizó una prueba chi-cuadrado. Además, se llevó a cabo un estudio de regresión logística binaria para determinar si las USTconc-8w predecían la consecución de una RBQ-24w.

Para la evaluación de la persistencia de UST se halló, para los pacientes comprendidos en cada Q de concentraciones, la mediana del tiempo hasta la discontinuación definitiva del fármaco, empleando para ello el método Kaplan–Meier. Por otro lado, se llevó a cabo una prueba log-rank para analizar las diferencias entre las curvas de supervivencia acumulada obtenidas.

La significación estadística se estableció con un valor de $p < 0{,}05$. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el uso de SPSS® [v22].

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los individuos participantes, la información se trató de forma disociada. Todos los pacientes recibieron una hoja de información y firmaron el consentimiento informado para su participación en el estudio.

El trabajo presentado recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del centro hospitalario correspondiente con el código NIVUSTEII-1.

Resultados

En el estudio han sido incluidos 36 pacientes con EC (mediana de edad 44 años [25–76]; 52,7% varones) que iniciaron tratamiento con UST tras el fracaso previo de otros agentes biológicos. Las características basales de esta población se presentan en la tabla 1.

La mediana de las concentraciones plasmáticas de UST fue de 7,87 µg/ml (0,85–20,16) en la semana 8. Ninguno de los pacientes presentó anticuerpos anti-UST. El 66,67% ($n = 24$) de los individuos incluidos lograron la RBQ-24w.

Los sujetos que alcanzaron RBQ 24w presentaron concentraciones medias de UST significativamente superiores en la semana 8 frente a los individuos sin RBQ-24w (10,64 µg/ml versus 5,83 µg/ml; $p = 0{,}016$) (fig. 1).

En el análisis de Q, los pacientes con USTconc-8w incluidos en Q4 (>13,29 µg/ml) presentaron una mayor tasa de RBQ-24w frente al resto de sujetos (100% versus 57,1%; $p = 0{,}023$) (fig. 2). Mediante el análisis de regresión logística se determinó que los valores más elevados de USTconc-8w se asocian con tasas más altas de RBQ-24w (OR = 1,20; IC 95%: [1,02–1,42]; $p = 0{,}027$).

Tras una mediana de seguimiento de 26 meses (8–48), el tratamiento se discontinuó de forma definitiva en el 33,3% ($n = 12$) de los pacientes, lo que se debió, en el 100% de los casos, a una pérdida de respuesta.

Cuando se analizó la persistencia de UST en cada uno de los Q de concentración, se observó que en ninguno de los casos se había alcanzado la mediana del tiempo de persistencia del fármaco (fig. 3). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia (tabla 2.).

Tabla 1
Características basales de la población incluida en el estudio

Pacientes incluidos ($n = 36$)	
Edad, mediana (rango intercuartílico)	44 años (25–76)
Sexo masculino, n (%)	19 (52,7)
Peso corporal kg, mediana (rango intercuartílico)	73 (49–111)
Albúmina basal g/dl, mediana (rango intercuartílico)	4,2 (3,6–5,0)
Índice de masa corporal kg/m², mediana (rango intercuartílico)	24,7 (18,33–35,2)
Extensión, n (%)	Ileal: 17 (47,2) Cólica: 3 (8,3) Íleo-cólica: 15 (41,7) Tracto superior: 1 (2,8)
Patrón evolutivo, n (%)	Inflamatorio: 13 (36,1) Estenosante: 12 (33,3) Penetrante: 8 (22,2) Inflamatorio-estenosante: 3 (8,3)
Enfermedad perianal, n (%)	9 (25)
Actividad inflamatoria basal, mediana (rango intercuartílico)	Puntuación HBI: 2 (1–8) PCR (mg/l): 5,46 (0,32–69,88) CF (mg/kg): 194 (156–1.722) • CF en pacientes Q1: 325 (210–685) • CF en pacientes Q2: 510 (299–1.722) • CF en pacientes Q3: 380 (180–550) • CF en pacientes Q4: 425 (156–976)
Tratamiento concomitante, n (%)	Glucocorticoides: 1 (2,78) Metotrexato: 4 (11,1) Tiopurinas: 6 (16,7)
Terapia biológica previa, n (%)	Ha recibido un agente biológico: 32 (88,9) Ha recibido ≥2 agentes biológicos: 4 (11,1)

CF: calprotectina fecal; HBI: Harvey Bradshaw Index; PCR: proteína C reactiva; Q: cuartil de concentraciones plasmáticas de ustekinumab en semana 8: Q1: <3,87 µg/ml; Q2: 3,87–7,87 µg/ml; Q3: 7,88–13,29 µg/ml; Q4: >13,29 µg/ml.

La tasa de pacientes que continuaba recibiendo UST tras un año de tratamiento resultó ser del 77,8% para Q1; 90% para Q2 y del 100% para Q3 y Q4 ($p = 0{,}133$). Sin embargo, tras 2 años, la tasa se redujo hasta 55,6% y 50% para Q1 y Q2, respectivamente, mientras que se mantuvo constante (100%) para Q3 y Q4 ($p = 0{,}014$).

Discusión

El uso de las terapias biológicas ha revolucionado el manejo terapéutico de las EII. Sin embargo, a pesar de que un alto porcentaje de pacientes (70–90%) muestran una respuesta óptima al inicio del tratamiento, las tasas de pérdida de efectividad después de la fase de inducción son significativas (20–50%), lo que se debe, en gran parte, a la amplia variabilidad farmacocinética y a la inmunogenicidad asociadas a este tipo de fármacos[3,4,13]. En el caso concreto del UST, se sabe que su comportamiento cinético se ve influenciado por variables dependientes del paciente, tales como el peso corporal, la elevada carga inflamatoria, la hipoalbuminemia, la presencia de anticuerpos antifármaco y el tratamiento previo con anti-TNF, lo que promueve el aclaramiento de este biológico[14,15]. En nuestra cohorte de pacientes dicha variabilidad también se pudo ver reflejada, ya que las concentraciones plasmáticas de UST en la semana 8 oscilaban entre 0,85 y 20,16 µg/ml, y únicamente el 50% de los individuos presentaban valores comprendidos entre 3,87 y 13,29 µg/ml. Debido a la repercusión clínica que tiene este fenómeno, uno de los mayores retos de la medicina actual es el de establecer medidas con las que lograr mejorar la persistencia y la efectividad de estas terapias, por lo que la TDM ha adquirido una especial importancia en el control terapéutico de estas enfermedades.

La TDM ha demostrado su utilidad en la EII, especialmente con los anti-TNF, donde se han definido umbrales de concentración asociados

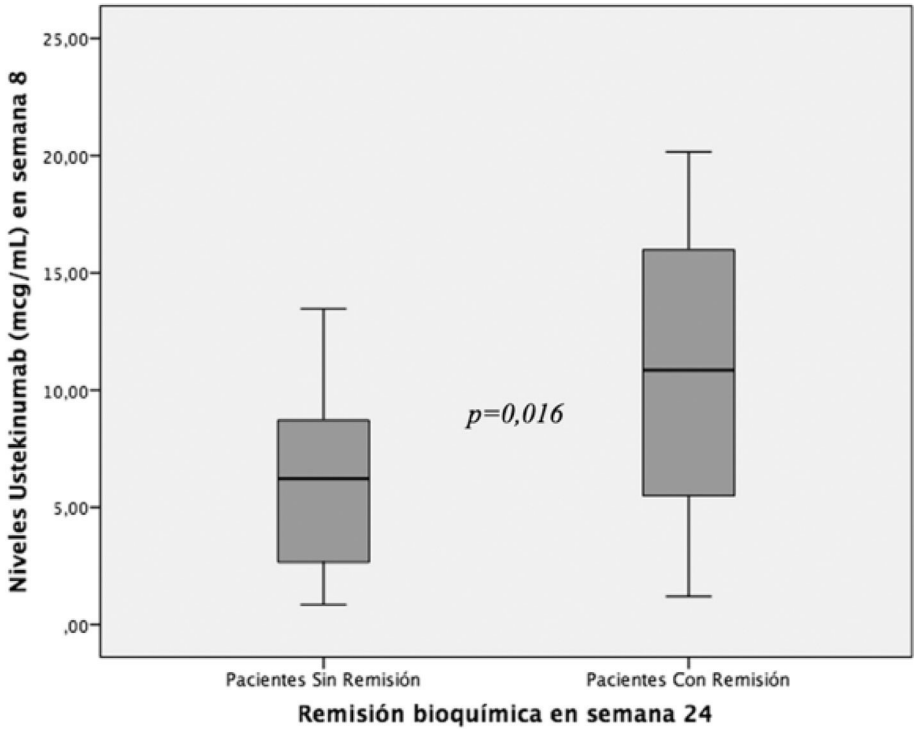

Figura 1. Concentraciones mínimas plasmáticas de ustekinumab (μg/ml) en la semana 8 en pacientes con remisión bioquímica y sin remisión bioquímica en la semana 24 de tratamiento.

a una mayor efectividad clínica[10–13]. En cambio, actualmente no disponemos de evidencia robusta que permita orientar a los facultativos sobre las concentraciones objetivas de UST que se deben considerar en los pacientes con EC. Sin embargo, algunos trabajos han puesto de manifiesto la importancia clínica que presenta la correlación entre la exposición y la respuesta farmacológica del UST. En un estudio prospectivo que incluyó a 41 pacientes con EC tratados con la pauta estándar de UST, se observó que las concentraciones plasmáticas medias en la semana 8 posinducción eran significativamente superiores en los sujetos con remisión clínica en la semana 24 frente a los no respondedores (7,1 μg/ml versus 3,3 μg/ml; $p = 0{,}018$)[15]. Además, se determinó que los individuos con concentraciones plasmáticas de UST en la semana 8 superiores a 6,85 μg/ml y 11,1 μg/ml, presentaban una mayor probabilidad de remisión bioquímica y remisión endoscópica en semana 24, respectivamente[15]. En otro estudio posterior que incluyó a una amplia cohorte de pacientes con EC se obtuvieron resultados similares, ya que los sujetos que alcanzaban la remisión bioquímica en la semana 24 tenían concentraciones de UST más altos en la semana 8 en comparación con los pacientes sin respuesta (6,3 μg/ml versus 3,9 μg/ml; $p < 0{,}01$)[16]. Por otra parte, en el análisis por Q llevado a cabo en este mismo trabajo, se observó que los pacientes con concentraciones de UST en el Q4, es decir, ≥6,3 μg/ml en la semana 8, presentaron mayores tasas de remisión bioquímica en la semana 24 de tratamiento[16]. De la misma forma, en nuestro estudio hemos podido observar cómo, efectivamente, los pacientes que lograban alcanzar la remisión bioquímica en la semana 24 presentaban concentraciones plasmáticas significativamente más elevadas en la semana 8 posinducción (10,64 μg/ml) que los no respondedores (5,83 μg/ml).

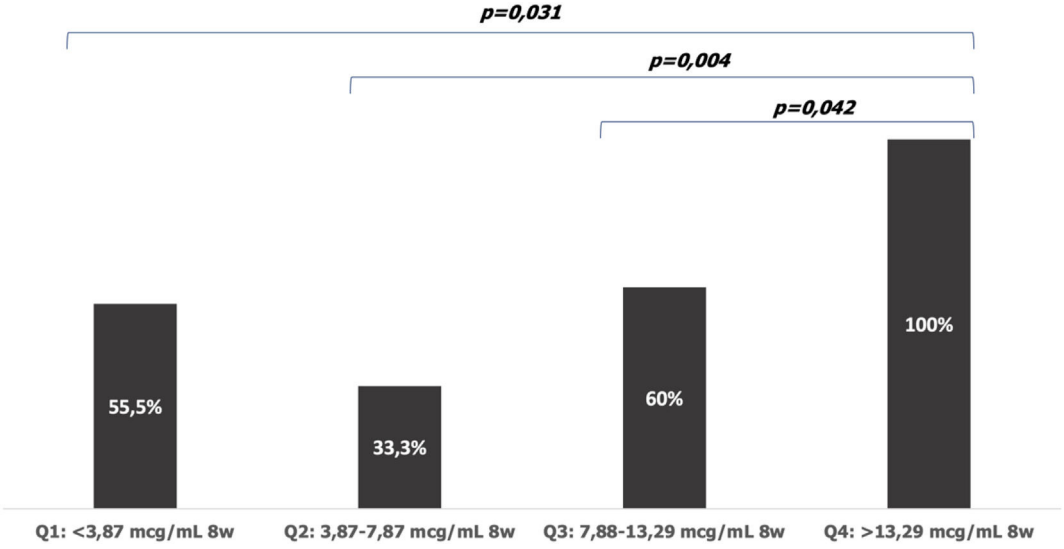

Figura 2. Análisis de cuartiles que representa la relación entre las concentraciones mínimas plasmáticas de ustekinumab (μg/ml) en la semana 8 con la tasa de remisión bioquímica en la semana 24 de tratamiento. Q: Cuartiles; W: semanas.

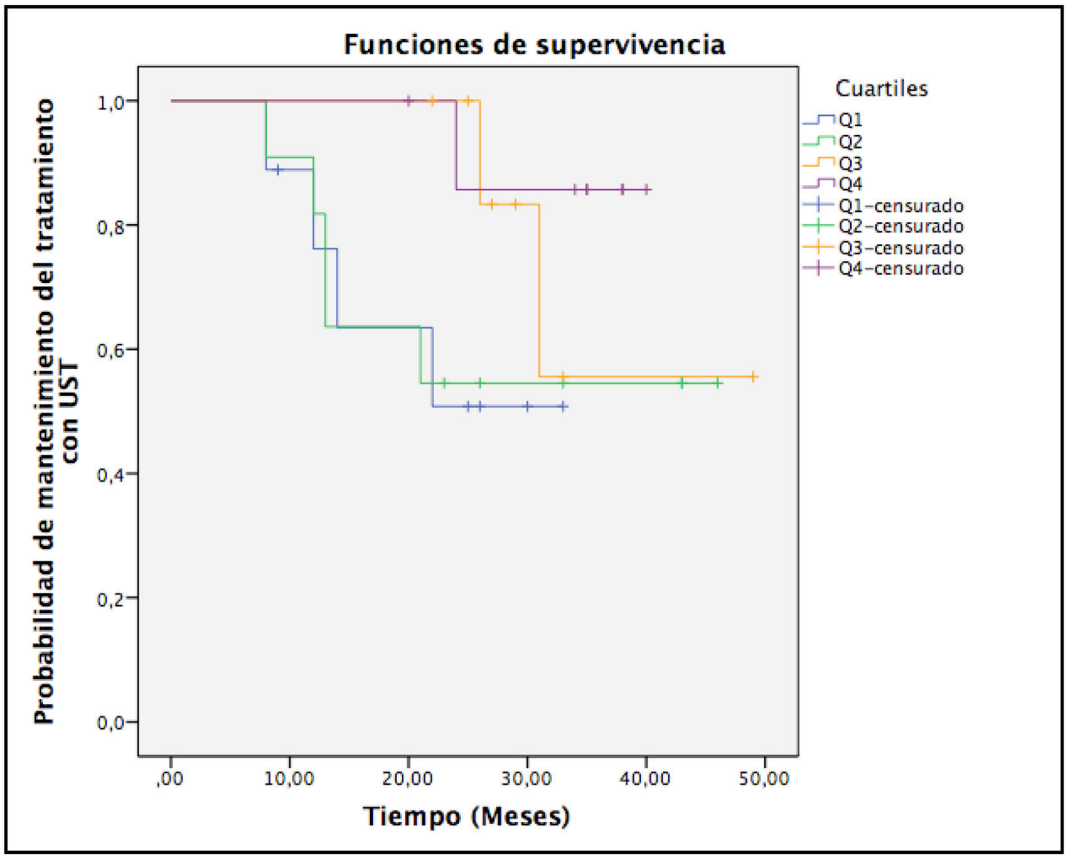

Figura 3. Representación de la persistencia de ustekinumab (UST) mediante las curvas de Kaplan–Meier para cada uno de los cuartiles (Q) de concentraciones plasmáticas de fármaco en la semana 8. Q1: <3,87 μg/ml; Q2: 3,87–7,87 μg/ml; Q3: 7,88–13,29 μg/ml; Q4: >13,29 μg/ml.

Aparte, también pudimos observar mediante el análisis de regresión logística binaria cómo a medida que aumentan las concentraciones de fármaco en la semana 8, aumenta la posibilidad de lograr la remisión bioquímica en la semana 24. Este fenómeno también fue corroborado con el análisis de Q donde, al igual que se observó en el estudio de Straatmijer et al.[16], los individuos con concentraciones de UST que se agrupaban en Q4 (>13,29 μg/ml) presentaban una tasa de remisión bioquímica en la semana 24 significativamente superior que el resto de los pacientes.

Aunque en nuestra cohorte se observaron USTconc-8w más elevadas que las descritas en otros trabajos, este hallazgo podría explicarse por las limitaciones inherentes a la técnica analítica ELISA, con una variabilidad interensayo de un ±30%. Esto obliga a realizar una validación interna en cada laboratorio, lo que dificulta la comparabilidad directa entre cohortes. Además, también pueden influir otros factores que condicionan a la farmacocinética del fármaco, como las características de la población incluida. No obstante, todos los trabajos coinciden en un aspecto clave: concentraciones más elevadas de UST se asocian con una mayor probabilidad de alcanzar la remisión bioquímica.

Otro de los parámetros más relevantes que se consideran actualmente para evaluar el beneficio clínico de los tratamientos biológicos en la EII es el de su persistencia o durabilidad. Un estudio reciente analizó la persistencia de UST en pacientes con EII, estimando que más de la mitad de los individuos con EC seguían en tratamiento con este fármaco después de 4 años de terapia[17]. Además, se observó una tasa de pacientes con EC que continuaban UST a los 2 años de seguimiento de un 64,1%[17]. Resultados similares se han obtenido en diferentes estudios[18,19]. De hecho, en nuestro trabajo pudimos observar cómo, tras una mediana de seguimiento de 26 meses, la tasa de pacientes que seguía en tratamiento con UST resultó ser del 66,7%. En el estudio de Bressler et al., se evaluó una serie de variables relacionadas con el paciente que podrían condicionar la persistencia de UST, hallando que esta era significativamente mayor en los sujetos *naïve* para las terapias biológicas en comparación con los que sí habían recibido previamente tratamiento con este tipo de fármacos[17]. Sin embargo, que tengamos constancia, ningún estudio ha evaluado antes cómo influyen las concentraciones plasmáticas de UST en la persistencia de este tratamiento. A la hora de estratificar a nuestros pacientes en función del Q de concentraciones en el que se incluyen, pudimos observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de persistencia halladas. No obstante, sí que se observó una marcada tendencia hacia una mayor persistencia en aquellos individuos que presentan concentraciones de UST más elevadas en la semana 8 (Q3 y Q4) respecto a los que poseían concentraciones inferiores (Q1 y Q2). De hecho, pudimos contemplar que, tras 2 años de seguimiento, el 100% de los pacientes que presentaron concentraciones Q3-Q4 en la semana 8 continuaban recibiendo terapia con UST, mientras que este porcentaje se redujo a casi la mitad en

Tabla 2
Análisis estadístico (prueba *log-rank* para comparaciones por parejas) para estudiar las diferencias entre las curvas de persistencia obtenidas para cada uno de los cuartiles de concentraciones plasmáticas de ustekinumab en la semana 8

Comparaciones por parejas (*p*)				
Cuartiles (Q)	Q1	Q2	Q3	Q4
Q1	–	0,921	0,173	0,104
Q2	0,921	–	0,313	0,117
Q3	0,173	0,313	–	0,433
Q4	0,104	0,117	0,433	–

aquellos individuos con concentraciones en Q1–Q2 ($p = 0{,}014$). Estos resultados muestran como la TDM es capaz de mejorar los resultados de efectividad del UST respecto a los ensayos pivotales: en el estudio IM-UNIT se observó cómo la respuesta clínica se mantenía únicamente en el 73% de los pacientes tras 96 semanas de tratamiento (aproximadamente 2 años)[20]. Futuros estudios, en los que se puedan incluir un mayor número de pacientes, podrán esclarecer la verdadera relevancia clínica de las concentraciones plasmáticas de UST en la semana 8 posinducción con la persistencia, aunque nuestros datos ya parecen apuntar a que estamos ante una variable predictiva de la durabilidad de este tratamiento en pacientes con EC.

Una de las posibles limitaciones de este trabajo, además del pequeño tamaño muestral, es el uso exclusivo de datos bioquímicos para la evaluación de la efectividad al tratamiento con UST sin haber tenido en cuenta la respuesta endoscópica, ya que la CF no siempre refleja con exactitud la actividad inflamatoria de la EC cuando se localiza en el intestino delgado, circunstancia que afectaba a un 47% de nuestra cohorte[21]. Este hecho podría haber contribuido a infraestimar la actividad inflamatoria en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible indica que, incluso en este contexto, la CF mantiene un rendimiento superior al de otros biomarcadores séricos. Asimismo, cabe destacar que la proteína C reactiva (PCR) no fue incluida en la definición de remisión bioquímica, ya que su sensibilidad como marcador inflamatorio en la EC es limitada, existiendo con frecuencia una discordancia entre valores normales de PCR y elevaciones de CF en presencia de inflamación activa[22,23]. No obstante, una de las fortalezas de nuestro estudio, el cual se ha realizado bajo condiciones de práctica clínica habitual, es el diseño prospectivo del mismo.

En conclusión, ante los hallazgos expuestos en el presente estudio, resulta evidente afirmar que la monitorización de las concentraciones plasmáticas de UST se trata de una estrategia válida para optimizar este tratamiento y mejorar los resultados en salud de los pacientes con EC. Con este trabajo hemos querido mostrar, en condiciones de práctica clínica habitual, la correlación que existe entre la exposición de UST y su efectividad a medio y largo plazo, lo que justifica la implantación de esta monitorización farmacocinética en nuestros centros hospitalarios. Asimismo, nuestros resultados sugieren que una concentración plasmática de UST >13,29 µg/ml en la semana 8 podría ser indicativo de una mayor probabilidad de remisión bioquímica en la semana 24. Este hallazgo podría servir de base para futuros algoritmos de decisión terapéutica.

Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta evidencia clínica relevante sobre la utilidad de la monitorización farmacocinética de ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn, demostrando una asociación significativa entre las concentraciones plasmáticas en semana 8 posinducción y la remisión bioquímica en la semana 24, así como con la persistencia del fármaco. Nuestros hallazgos identificaron un objetivo cinético de >13,29 µg/ml en la semana 8. Se trata, por tanto, de una contribución novedosa que refuerza el papel de la monitorización farmacocinética precoz como herramienta para optimizar el tratamiento con ustekinumab en la práctica clínica.

Financiación

Los autores declaran que esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de organismos del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Declaración de autoría

Todos los autores de este estudio han contribuido de forma sustancial en la elaboración del mismo. Se han encargado del diseño del estudio: Betel Del Rosario, Laura Ramos, Ruth Ramos Díaz, Marta Carrillo Palau, Cristina Reygosa Castro, Inmaculada Alonso Abreu, Sergio Medina Chico, Fernando Gutiérrez Nicolás. La búsqueda de bibliografía la ha realizado: Betel Del Rosario, Laura Ramos, Laura Ramos, Ruth Ramos Díaz, Ana Salas Pérez, Marta Carrillo Palau, Cristina Reygosa Castro, Inmaculada Alonso Abreu, Sergio Medina Chico, Fernando Gutiérrez Nicolás. La recolección de los datos y el análisis estadístico ha sido realizada por: Betel Del Rosario, Laura Ramos. La preparación y revisión del manuscrito fue realizada por: Betel Del Rosario, Laura Ramos, Ruth Ramos Díaz, Ana Salas Pérez, Marta Carrillo Palau, Cristina Reygosa Castro, Inmaculada Alonso Abreu, Sergio Medina Chico, Fernando Gutiérrez Nicolás.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con la investigación, la autoría y la publicación de este artículo.

Responsabilidad y cesión de derechos

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en http://www.icmje.org/). Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

Declaración del uso de inteligencia artificial generativa

Durante la preparación de este trabajo los autores declaran no haber utilizado ningún tipo de herramientas de inteligencia artificial generativa.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Betel del Rosario García: Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Laura Ramos:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Ruth Ramos Díaz:** Writing – review & editing, Validation, Software, Resources, Formal analysis, Data curation. **Ana Salas Pérez:** Validation, Software, Resources, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Marta Carrillo Palau:** Writing – review & editing, Validation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Cristina Reygosa Castro:** Writing – review & editing, Validation, Formal analysis, Data curation. **Inmaculada Alonso Abreu:** Writing – review & editing, Validation, Formal analysis, Data curation. **Sergio Medina Chico:** Writing – review & editing, Validation, Formal analysis, Data curation. **Fernando Gutiérrez Nicolás:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Bibliografía

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 2012; 380:1590–1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
2. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:289–297. doi:10.1038/ajg.2009.579.
3. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65. doi:10.1053/j.gastro.2006.11.041.

4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
5. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946–1960. doi:10.1056/NEJMoa1602773.
6. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:588–595. doi:10.1111/apt.14487.
7. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016;14:242–250.e1–2. doi:10.1016/j.cgh.2015.09.018.
8. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1232–1243. doi:10.1111/apt.14016.
9. Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1516–1522. doi:10.1016/j.crohns.2014.06.005.
10. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014–2025. doi:10.14309/ajg.0000000000001396.
11. Rodríguez-Moranta F, Argüelles-Arias F, Hinojosa Del Val J, et al. Monitorización terapéutica de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Documento de posicionamiento del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU). *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47(5):522–552. doi:10.1016/j.gastrohep.2024.01.007.
12. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1510–1515. doi:10.1097/MIB.0000000000001231.
13. Sanchez-Hernandez JG, Rebollo N, Munoz F, Martin-Suarez A, Calvo MV. Therapeutic drug monitoring of tumour necrosis factor inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(1):28–41. doi:10.1177/0004563218782286.
14. Xu Y, Hu C, Chen Y, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling analyses of ustekinumab in adults with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(7):889–902. doi:10.1002/jcph.1582.
15. Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, 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(1):111–118. doi:10.1016/j.cgh.2020.02.033.
16. Straatmijer T, Biemans VBC, Moes DJAR, et al. Ustekinumab trough concentrations are associated with biochemical outcomes in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2023;68(6):2647–2657. doi:10.1007/s10620-023-07822-7.
17. Bressler B, Jones J, In TSH, Lan T, Iconaru C, Marshall JK. Real-world persistence of ustekinumab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Adv Ther*. 2023;40(10):4421–4439. doi:10.1007/s12325-023-02611-0.
18. Obando C, Ding Z, Muser E, et al. Persistence, dose titration, and health care resource utilization among Crohn's disease patients treated with ustekinumab: a real-world analysis in the United States. *Adv Ther*. 2020;37(5):2127–2143. doi:10.1007/s12325-020-01276-3.
19. Chien TH, Puig A, Khuong T, Kouhkamari MH, Che S, Huang TH. An australian real-world study of treatment persistence of ustekinumab in Crohn's disease. *Biologics*. 2021;15:237–245. doi:10.2147/BTT.S310076.
20. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):578–590.e4. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.025.
21. Kopylov U, Yung DE, Engel T, et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(10):1137–1144. doi:10.1097/MEG.0000000000000692.
22. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):40–46. doi:10.1002/ibd.20312.
23. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–820. doi:10.1038/ajg.2015.120.