



universidad  
de León



Facultad de  
Ciencias de la Salud

## GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-20

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa: evaluación de la eficacia y seguridad.

Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis: evaluation of efficacy and safety.

ALUMNO: Natalia Cornejo García

TUTOR: Juan José García Viéitez

León, junio de 2020

## Índice

1. Resumen .....	2
2. Introducción.....	3
2.1. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).....	3
2.2. Epidemiología .....	3
2.3. Signos y síntomas .....	4
2.4. Diagnóstico .....	4
2.5. Tipos de tratamiento.....	5
2.6. Terapia biológica .....	7
3. Justificación y objetivos .....	10
4. Material y métodos .....	11
5. Resultados y discusión.....	14
5.1. Estudios que evalúan la eficacia del Vedolizumab.....	14
5.2. Estudios que evalúan la seguridad del Vedolizumab.....	19
6. Conclusiones .....	23
7. Bibliografía.....	24
8. Anexos .....	30

## 1. Resumen

**Introducción:** La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ha aumentado de forma significativa a nivel mundial. En las últimas décadas, los anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) han sido claves en el tratamiento farmacológico de la enfermedad activa de gravedad moderada a severa. A pesar de ello, algunos pacientes no responden a la terapia debido a la falta de respuesta primaria, intolerancia o pérdida de respuesta. Por ello, surgen nuevas alternativas como el Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 cuyo mecanismo de acción es inhibir la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , mediador de la inflamación del tracto digestivo.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y el perfil de seguridad del anticuerpo monoclonal Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

**Material y métodos:** El presente trabajo es una revisión bibliográfica elaborada a partir de 18 artículos. Para este fin, se llevó a cabo una detallada búsqueda de artículos científicos en las principales bases de datos como Web of Science, PubMed y SciELO entre otras. Los estudios seleccionados evaluaron la eficacia a través de las variables de respuesta clínica y remisión clínica.

**Resultados y discusión:** Los porcentajes de respuesta clínica oscilaron entre el 22,2% y el 85% de la enfermedad de Crohn, y entre el 25% y el 92% en la colitis ulcerosa. Los valores de remisión clínica estuvieron comprendidos entre el 15,5% y el 68%, y el 10% y el 67%, respectivamente. Podemos apreciar que se obtienen mejores resultados en la respuesta clínica que en la remisión de la enfermedad, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. De lo anteriormente expuesto se desprende que, la eficacia del Vedolizumab en ambas enfermedades es similar, aunque es algo mayor en la colitis ulcerosa, sobre todo al comparar la variable remisión clínica. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron artralgia, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias altas o superiores y rinitis.

**Conclusión:** La eficacia y seguridad del Vedolizumab son similares a las descritas en el momento de su comercialización.

## 2. Introducción

### 2.1. La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un conjunto de patologías crónicas caracterizadas por una inflamación recurrente de la mucosa intestinal. Este término engloba dos patologías, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), incluso, algunos autores incluyen una tercera, la EII no clasificable<sup>1-3</sup>.

La etiología de la enfermedad es una incógnita, aunque, se relaciona con la asociación de diversos factores como la respuesta inmune, las alteraciones genéticas, los cambios ambientales y las variaciones de la microbiota intestinal<sup>3</sup>.

#### *Enfermedad de Crohn (EC)*

La enfermedad de Crohn “puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal incluyendo boca, esófago, estómago, intestino delgado, recto y ano”<sup>4</sup>. En concreto, sucede en todas las capas de la pared intestinal y con mayor gravedad en el intestino delgado<sup>4</sup>.

#### *Colitis ulcerosa (CU)*

La colitis ulcerosa se localiza principalmente en algunos segmentos del intestino grueso, como el recto y el colon, y está caracterizada por la inflamación de la capa más interna, la mucosa<sup>4</sup>.

### 2.2. Epidemiología

La estimación de la enfermedad a nivel mundial es de 5 millones de individuos. En cuanto a Europa, la prevalencia es de más de 3 millones de individuos, y más concretamente “en España, la incidencia de colitis ulcerosa es de 8 por 100.000 habitantes/año y de la enfermedad de Crohn de 5,5 por 100.000 habitantes/año”<sup>1,5</sup>.

En los últimos 30 años, el modelo epidemiológico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ha ido evolucionando, tanto, que se expone que una sola mutación genética no puede ser el origen de la enfermedad<sup>5</sup>.

Asimismo, un análisis de diferentes estudios sobre la tendencia temporal de la enfermedad notificó un incremento de la incidencia y la prevalencia

estadísticamente significativo relacionado con la rápida industrialización y urbanización de amplias zonas del mundo oriental<sup>5</sup>.

### **2.3. Signos y síntomas**

En la Enfermedad Inflamatoria Intestinal es característica la existencia de fases de actividad de gravedad diversa, nombrados brotes o recaídas, alternantes con etapas de inacción o reposo, denominados períodos de remisión. De modo que los síntomas dependerán del grado de actividad<sup>6</sup>.

En general, la sintomatología clínica está determinada por la localización anatómica afectada, por tanto, es diferente en la enfermedad Crohn y en la colitis ulcerosa. No obstante, ambas suelen presentar síntomas relacionados con la inflamación del tracto gastrointestinal como<sup>6,7</sup>:

- Diarrea: episódica, crónica o subaguda.
- Dolor y distensión en el abdomen.
- Sangrado rectal.
- Sintomatología rectal (por ejemplo, tenesmo o sensación de defecación incompleta).
- Síntomas perianales (abscesos y/o presencia de fístulas).
- Disminución del peso corporal.

Al mismo tiempo, pueden desarrollarse manifestaciones extraintestinales articulares, cutáneas, oftalmológicas, hepáticas, vasculares o urológicas<sup>6,7</sup>.

### **2.4. Diagnóstico**

Hace tiempo, el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en fases más avanzadas, por esto, se relacionaba con una mayor necesidad de tratamiento y una menor respuesta a ellos, especialmente en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, gracias al avance de los procedimientos diagnósticos, en la actualidad, se puede diagnosticar la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en fases más tempranas y de forma certera, favoreciendo así un manejo adecuado de la afección<sup>6</sup>.

El diagnóstico de la EII se fundamenta en relación a criterios clínicos, pruebas de laboratorio, métodos endoscópicos y métodos radiológicos<sup>8</sup>.

- *Criterios clínicos:* Se trata en desarrollar una anamnesis teniendo en cuenta una serie de signos y síntomas propios de la EII como por ejemplo, diarrea, disminución del peso corporal o el dolor abdominal. Al mismo tiempo, los datos obtenidos deben completarse con la historia clínica previa (patologías asociadas, antecedentes familiares...)⁶.
- *Pruebas de laboratorio:* Un instrumento útil para el diagnóstico son los análisis de sangre y heces⁶.
  - Analítica de sangre: Este tipo de análisis, evalúan diferentes parámetros como la proteína C reactiva (pCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína orosmucoide y el fibrinógeno. Además de valorar otras variables como los electrolitos, valores hepáticos, valores de coagulación, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, cinc, hierro y ferritina⁶.
  - Analítica de heces: El examen de heces sirve para determinar los valores de calprotectina, un marcador de inflamación de la mucosa, y evaluar la aparición de bacterias patógenas en el coprocultivo⁶.
- *Métodos endoscópicos:* Este tipo de procedimientos se emplean para evaluar los hallazgos y poder realizar un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Existen diversas técnicas dentro de este grupo como la enteroscopia del intestino delgado, esofagogastroduodenoscopia (EGD), ecografía rectal, cápsula endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y colonoscopia. Dentro de las técnicas endoscópicas, la última mencionada, es la más empleada para el diagnóstico⁶.
- *Métodos radiológicos:* Las pruebas más empleadas son la tomografía computarizada (TC), enteroclis, ecografía abdominal y tomografía por resonancia magnética (RM)⁶.

## 2.5. Tipos de tratamiento

Antes de elegir el tratamiento más adecuado, se debe de tener en cuenta una serie de criterios como la localización y tipo de EII así como cursos clínicos previos, nivel de actividad y la respuesta anterior a los fármacos. Asimismo, se

evaluarán factores pronósticos como la edad al diagnóstico y necesidades del paciente o expansión de la patología<sup>6,9</sup>.

El tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se fundamenta en una serie de objetivos que incluyen<sup>4,6</sup>:

1. Mejorar la condición y tratamiento clínico, así como la calidad de vida del paciente.
2. Mantener la enfermedad en fase de remisión y prevenir las recaídas a largo plazo.
3. Reducir los efectos secundarios clínicos e intoxicaciones por fármacos.
4. Proporcionar apoyo nutricional para el paciente.
5. Prevenir las complicaciones y tratar de forma eficaz las manifestaciones extraintestinales.
6. Reducir la necesidad de hospitalización o tratamiento quirúrgico.

#### ***Tratamiento nutricional:***

En los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal coexiste una elevada prevalencia de desnutrición que afecta al papel del sistema inmunológico del paciente y demora la recuperación de la mucosa, en consecuencia, el pronóstico de la enfermedad empeora<sup>10</sup>.

Por consiguiente, es preciso realizar un seguimiento nutricional, de manera individual, de los pacientes para garantizar un aporte calórico personalizado y correcto que favorezca la cicatrización de la mucosa<sup>10</sup>.

#### ***Tratamiento farmacológico:***

Actualmente, el tratamiento farmacológico comprende el empleo de una serie de fármacos como son los aminosalicilatos, los glucocorticoides, los antibióticos, los inmunosupresores y las terapias biológicas<sup>6,7</sup>.

- *Aminosalicilatos:* Se han empleado en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal desde hace más de 60 años, concretamente, muestran una mayor eficacia en la colitis ulcerosa de actividad leve o moderada. Los aminosalicilatos derivan del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y poseen actividad antiinflamatoria: inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) e interfieren en la elaboración de citocinas inflamatorias. Mayoritariamente se utilizan sulfasalazina y mesalazina<sup>11-13</sup>.

- *Glucocorticoides:* Desde hace más de 50 años, los glucocorticoides sistémicos orales se han utilizado para estimular la remisión de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, sin embargo, no están indicados para su uso a largo plazo debido a los efectos secundarios que provocan. Este grupo de fármacos posee actividad antiinflamatoria e inmunodepresora, concretamente, inhiben la fosfolipasa A<sub>2</sub> y reducen la liberación y elaboración de citocinas proinflamatorias. En particular, se utilizan prednisona y budesonida<sup>11, 12,14</sup>.
- *Antibióticos:* Los antibióticos pueden emplearse en caso de sobrecrecimiento bacteriano, para tratar complicaciones sépticas o como tratamiento primario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Así como, tratamiento de la reservoritis o para conservar el período de remisión. Los más utilizados son ciprofloxacino y metrodinazol<sup>7, 15</sup>.
- *Inmunosupresores:* Los inmunosupresores suprimen la actividad del sistema inmunológico gracias a su acción citotóxica. Están indicados en pacientes refractarios a los aminosalicilatos y glucocorticoides o como tratamiento primario de fístulas. Además, pueden emplearse junto con la terapia biológica para mejorar la eficacia. Generalmente se utiliza azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina, metotrexato (MTX), tacrolimus y ciclosporina<sup>7, 12,14</sup>.

## 2.6. Terapia biológica

La terapia biológica está recomendada en los casos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn activa resistente a esteroides/inmunomoduladores o no controlable, para conservar o impulsar la remisión<sup>6</sup>.

Los principales agentes biológicos que se emplean en la práctica clínica son los anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y anti-integrinas<sup>16</sup>.

Los anticuerpos monoclonales “*se preparan mediante técnicas de ingeniería genética y se <<humanizan>> para su uso terapéutico*”. Son producidos por células de hibridomas, derivadas de la clonación y fusión de células mielomatosas y células de bazo de ratón inmunizado. “*Cada clon de hibridoma*



*es una fábrica de una molécula de anticuerpos y genera un anticuerpo monoclonal que reconoce solo un epítipo*<sup>17</sup>.

- Agentes anti-TNF: También llamados agentes anticitocinas. Actúan uniéndose al segmento TNF de forma específica para bloquear la unión con el receptor y provocar la muerte celular de las citocinas o células proinflamatorias. Los más utilizados son el infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab<sup>16, 18</sup>.
- Agentes anti-integrinas: Igualmente nombrados inhibidores de la adhesión celular. Su mecanismo de acción es bloquear la migración de los leucocitos a la mucosa intestinal. Este tipo de agentes están indicados cuando los pacientes han presentado intolerancias, o bien, carencia o pérdida de respuesta al tratamiento con agentes anti-TNF. Dentro de este grupo podemos encontrar el natalizumab y el vedolizumab<sup>18</sup>.

El **Vedolizumab** (Entyvio ®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado aprobado en el año 2014 por la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Es un fármaco inmunosupresor específico del intestino cuyo mecanismo de acción es inhibir la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , mediador de la inflamación del tracto digestivo. Esta molécula se encuentra en la superficie de un subgrupo de células T que viajan principalmente al sistema gastrointestinal y originan la inflamación propia de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. De tal manera que el Vedolizumab disminuye la inflamación y la sintomatología de estas patologías<sup>19-21</sup>.

La eficacia y seguridad del Vedolizumab para el tratamiento de la colitis ulcerosa se evidenció en un ensayo de doble ciego aleatorizado, denominado GEMINI I. Mientras que para la enfermedad de Crohn se demostró en dos ensayos, GEMINI II y III<sup>21</sup>.

Este fármaco se muestra en viales que incluyen 300 mg en polvo concentrado que una vez reconstituido y diluido cada ml contiene 60 mg. Se administra durante 30 minutos por medio de perfusión endovenosa y su posología es de 300 mg en las semanas 0,2, 6 y después cada 8 semanas.

Conviene subrayar que, aquellos pacientes que aprecien una reducción de la respuesta se podrán incrementar las frecuencias de administración y pasar a ser cada 4 semanas<sup>20</sup>.

El tratamiento debe administrarse en un centro médico equipado que permita monitorizar al paciente durante la perfusión. Asimismo, es importante monitorizar a los pacientes después de las dos primeras perfusiones, en torno a de 2 horas, para descubrir sintomatologías características de reacciones de hipersensibilidad de tipo agudo. Mientras que en las perfusiones posteriores sólo sería necesario 1 hora después de su finalización<sup>21</sup>.

Las reacciones adversas más habituales informadas fueron cefalea, infecciones (como nasofaringitis), náuseas, fiebre, cansancio, artralgia y tos. Del mismo modo, se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión aunque son poco frecuentes como urticaria, disnea o aumento de la frecuencia cardíaca<sup>21</sup>.

### 3. Justificación y objetivos

Como se mencionó anteriormente, la incidencia y prevalencia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ha aumentado de forma significativa a nivel mundial. Además, estas afecciones disminuyen la calidad de vida de las personas que la padecen que, mayoritariamente, son jóvenes activos, por lo que se considera un problema de salud pública. En consecuencia, las estrategias terapéuticas de la enfermedad deben ir encaminadas a la elección de un tratamiento apropiado y eficaz para mejorar la calidad de vida y mantener la fase de remisión de la enfermedad<sup>3, 5</sup>.

En las últimas décadas, los anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), solos o en combinación con otros fármacos, han sido claves en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activa de moderada a severa. A pesar de ello, algunos pacientes no responden a la terapia debido a la falta de respuesta primaria, intolerancia o pérdida de respuesta<sup>22</sup>.

El Vedolizumab, agente biológico anti-integrina, se ha convertido en una importante alternativa en este tipo de pacientes. Este fármaco se administra como perfusión endovenosa por lo que requiere monitorizar a los pacientes durante el proceso y posteriormente, para detectar posibles reacciones adversas<sup>23</sup>. De modo que, el personal sanitario, debe conocer las diferentes características farmacológicas de este producto para garantizar un uso correcto en la práctica clínica.

Por este motivo nos hemos planteado como objetivos de nuestro trabajo evaluar la eficacia del anticuerpo monoclonal Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Así como, su seguridad valorando sus reacciones adversas más frecuentes en este tipo de terapia biológica.

#### 4. Material y métodos

El presente trabajo es una revisión bibliográfica elaborada a partir de un conjunto de estudios observacionales, que tienen como propósito principal evaluar la eficacia y la seguridad del Vedolizumab como tratamiento en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

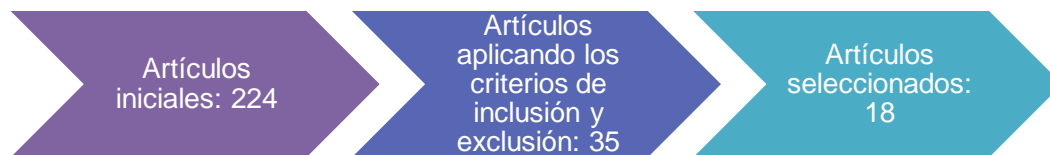
Para este fin, se llevó a cabo una detallada búsqueda de artículos científicos en las principales bases de datos: Web of Science, PubMed, SciELO y Google Académico. Del mismo modo, se revisaron guías y fichas técnicas en la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Las palabras claves que se emplearon en la búsqueda fueron: “Enfermedad Inflamatoria Intestinal”, “Inflammatory Bowel Disease”, “Eficacia”, “Efficacy”, “Safety”, “Seguridad”, “Vedolizumab”, “Crohn’s disease”, “Enfermedad de Crohn”, “Colitis ulcerosa”, “Ulcerative Colitis”. Para definir más la búsqueda se emplearon los operadores booleanos como “AND”, “OR” y “WITH”.

Los criterios de inclusión: Artículos publicados en los últimos 10 años (2010-2019) con acceso completo al texto, en castellano o inglés, y que incluyeran un estudio de la eficacia y perfil de seguridad del Vedolizumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Los criterios de exclusión: Estudios que comparaban el Vedolizumab con otro fármaco, aquellos que no utilizaran escalas de medida de actividad de la enfermedad o se realizaran el estudio en población no adulta.

Después de realizar un sondeo inicial se hallaron 224 artículos, no obstante, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión la selección se limitó a 35 artículos, de los que finalmente se incluyeron los 18 artículos que mejor se adaptaban a los objetivos de nuestro trabajo.



**Figura 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de artículos.**

Para evaluar la eficacia del Vedolizumab los estudios seleccionados utilizaron escalas de medida de actividad de la enfermedad y cuyos indicadores señalamos a continuación:

- En la Enfermedad de Crohn:
  - *Índice de Harvey-Bradshaw (HBI)*: Esta escala mide 5 parámetros como el estado general o el número de deposiciones líquidas entre otros, y diferencia la enfermedad en leve (1-6 puntos), moderada (6-12 puntos) o grave (>12 puntos)<sup>6</sup>.  
La respuesta clínica se consideró cuando hubiera una disminución de <7 y  $\geq 3$  puntos o al menos disminuyera una categoría en la gravedad, y la existencia de remisión clínica cuando fuera <5 o <4 puntos<sup>24-38</sup>.
  - *Índice de actividad clínica de la enfermedad de Crohn (CAI)*: Este índice evalúa 8 variables y la valoración final está entre 0 y 600 puntos. Se valorará como enfermedad inactiva cuando la puntuación sea <150, brote leve entre 150 y 219, brote moderado entre 220 y 450, y brote grave >450 puntos<sup>6</sup>.  
La respuesta clínica se consideró cuando disminuyera al menos 100 puntos y la existencia de remisión clínica cuando fuera  $\leq 150$  puntos<sup>31</sup>.
- En la Colitis ulcerosa:
  - *Índice de Mayo*: Se basa en 4 variables cuyos resultados van de 0 a 12 puntos y permiten calcular si la enfermedad se encuentra en fase de remisión ( $\leq 2$  puntos) o se encuentra en un período grave ( $\geq 9$  puntos)<sup>6</sup>.

La respuesta clínica se consideró cuando hubiera una disminución de  $\geq 2$  puntos o disminuyera al menos una categoría en la gravedad, incluso, en algunos casos, se acompañara de una disminución de al menos el 30% de actividad. La existencia de remisión clínica cuando  $< 3$  o  $\leq 1$  puntos, y en algunos estudios, con una puntuación de  $\leq 1$  o 0 en la subescala de sangrado rectal<sup>24-27, 31, 33,34, 37,38</sup>.

- *Índice de actividad de la colitis clínica simple (SCCAI)*: Se compone de 6 variables que clasifican la enfermedad en fase inactiva ( $< 5$  puntos) o activa ( $\leq 5$ )<sup>39</sup>.

La respuesta clínica se consideró cuando hubiera una disminución de  $\geq 3$  puntos y la existencia de remisión clínica cuando fuera  $< 4$  o  $\leq 2$  puntos<sup>28-30, 32, 35, 36,38</sup>.

## 5. Resultados y discusión

Tras el estudio y análisis de los 18 artículos seleccionados, 15 de estos se incluyeron para evaluar la eficacia y 14 para valorar el perfil de seguridad del Vedolizumab.

### 5.1. Estudios que evalúan la eficacia del Vedolizumab

En los 15 artículos seleccionados, se evaluó la eficacia del Vedolizumab en función de la respuesta clínica al tratamiento y de la remisión clínica de la enfermedad, en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Las características más destacables de los estudios analizados se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Pasaremos a continuación a describir los resultados más destacados que hemos encontrado, comenzando por los relacionados con la **respuesta clínica** obtenida tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa (Anexos 1 y 2).

#### **Enfermedad de Crohn:**

La respuesta clínica en la semana 6, fue evaluada en cuatro estudios donde el porcentaje osciló entre el 56,6%<sup>26</sup> y el 66%<sup>27</sup>. En los dos estudios restantes, los valores fueron del 57%<sup>25</sup> y 59,5%<sup>36</sup>. En cuanto a la semana 12, evaluada en tres estudios, el porcentaje de respuesta se encontró entre el 44%<sup>32</sup> y el 49,3%<sup>28</sup>.

Por otra parte, en la semana 14, el porcentaje de respuesta estuvo comprendido entre el 34%<sup>37</sup> y el 85%<sup>24</sup> examinado en once estudios. Con respecto a la semana 22, el valor obtenido fue del 61,3%<sup>26</sup>. Un poco más tarde, en la semana 24, el porcentaje alcanzado en dos estudios fue del 40,3%<sup>28</sup> y 85%<sup>24</sup>.

En relación con la semana 26, fue evaluada en dos estudios donde se obtuvieron valores del 41%<sup>33</sup> y 66,6%<sup>34</sup>. En cuanto a la semana 30, el porcentaje de respuesta osciló entre el 50%<sup>35</sup> y el 73%<sup>29</sup>. Seguidamente, en la semana 52, analizada en seis estudios, los resultados oscilaron entre el 28,5%<sup>28</sup> y el 59%<sup>24</sup>.

*Tabla 1.- Características de los estudios que evalúan la remisión clínica y la respuesta clínica del Vedolizumab.*

Autor, Año	Número de pacientes	EC	CU	Semanas de seguimiento
Dragoni et al. 2019 <sup>24</sup>	49 <sup>a</sup>	27	22	14
Amiot et al. 2016 <sup>25</sup>	294 <sup>a</sup>	173	121	14
Amiot et al. 2017 <sup>26</sup>	294 <sup>a</sup>	173	121	54
Baumgart et al. 2016 <sup>27</sup>	212 <sup>a</sup>	97	115	14
Biemans et al. 2019 <sup>28</sup>	310 <sup>a,b</sup>	191	119	104
Christensen et al. 2018 <sup>29</sup>	136 <sup>a</sup>	94	42	52
Cummings et al. 2019 <sup>30</sup>	112 <sup>a</sup>	66	46	14-10*
De Vos et al. 2017 <sup>31</sup>	84 <sup>a</sup>	55	29	14-10*
Eriksson et al. 2017 <sup>32</sup>	246 <sup>a</sup>	147	99	74
Jiménez et al. 2019 <sup>33</sup>	103 <sup>a</sup>	63	40	52
Perin et al. 2019 <sup>34</sup>	90 <sup>a</sup>	52	38	52
Samaan et al. 2016 <sup>35</sup>	50 <sup>a,b</sup>	27	23	30
Shelton et al. 2015 <sup>36</sup>	172 <sup>a</sup>	107	65	14
Stallmach et al. 2016 <sup>37</sup>	127 <sup>a</sup>	67	60	54
Kopylov et al. 2017 <sup>38</sup>	204 <sup>a,b</sup>	130	74	14

EC: Enfermedad de Crohn. CU: Colitis ulcerosa.

a: Hay pacientes con terapia concomitante (inmunomoduladores o esteroides)

b: El estudio incluye pacientes con EII no clasificada cuyos resultados se presentan junto con los pacientes con CU

\*: Se evaluó la eficacia en la semana 10 para CU y en la semana 14 para EC



Con respecto a la semana 54, los valores obtenidos fueron del 25%<sup>37</sup> y 47,4%<sup>26</sup>. En la semana 74, el valor obtenido fue del 51%<sup>32</sup>. Por último, se calculó en la semana 104, donde el porcentaje fue de tan solo 22,2%<sup>28</sup>.

### **Colitis ulcerosa:**

El porcentaje de respuesta clínica en la semana 6, estimada en cuatro estudios, osciló entre el 41%<sup>25</sup> y el 45%<sup>36</sup>. En cuanto a los dos valores restantes, los valores fueron del 41,3%<sup>26</sup> y 42,6%<sup>27</sup>. En la semana 10, el porcentaje de respuesta clínica observada fue del 59%<sup>31</sup> y 92%<sup>30</sup>. Más tarde, en la semana 12, evaluada en tres estudios, se adquirieron valores comprendidos entre el 44,7%<sup>34</sup> y el 54%<sup>32</sup>.

Seguidamente, en la semana 14, valorada en nueve estudios, se alcanzaron porcentajes que oscilaron entre el 43,2%<sup>38</sup> y el 63%<sup>29</sup>. Con respecto a la semana 22, el porcentaje de respuesta fue del 59,5%<sup>26</sup>. Mientras que en la semana 24, se lograron valores del 41,9%<sup>28</sup> y 59%<sup>24</sup>.

En relación con la semana 26, la respuesta clínica observada fue del 45%<sup>33</sup> y 50%<sup>34</sup>. En la semana 30, valorada en tres estudios, se observaron valores comprendidos entre el 53,7%<sup>26</sup> y el 60%<sup>35</sup>. Por otro lado, en la semana 52, los porcentajes obtenidos oscilaron entre el 25%<sup>24</sup> y el 59%<sup>32</sup>.

Asimismo, se midió en la semana 54, donde se consiguieron porcentajes del 38%<sup>37</sup> y 50,4%<sup>26</sup>. En la semana 74, el porcentaje de respuesta observado fue del 66%<sup>32</sup>. Por último, se calculó en la semana 104, donde se observó una respuesta del 28,9%<sup>28</sup>.

En cuanto a la **remisión clínica** de la enfermedad, los resultados más importantes (Anexos 3 y 4) fueron los señalados a continuación.

### **Enfermedad de Crohn:**

En primer lugar, en la semana 6, valorada en cuatro estudios, los valores oscilaron ente el 15,5%<sup>27</sup> y el 35,7%<sup>36</sup>. En los dos estudios restantes, los porcentajes fueron del 31%<sup>25</sup> y 31,2%<sup>26</sup>. En la semana 12, evaluada en tres estudios, los valores alcanzados fueron del 34,6%<sup>28</sup> y 49%<sup>32</sup>.

En la semana 14, el porcentaje de remisión, obtenido en once estudios, osciló entre el 19%<sup>37</sup> y el 68%<sup>30</sup>. En relación con la semana 22, el valor alcanzado fue del 37%<sup>26</sup>. Más tarde, en la semana 24 se lograron valores del 35,1%<sup>28</sup> y

59%<sup>24</sup>. Mientras que en la semana 26, los resultados conseguidos fueron del 33,3%<sup>33</sup> y 61,9%<sup>34</sup>.

Con respecto a la semana 30, en tres estudios, se alcanzaron valores comprendidos entre el 31,8%<sup>26</sup> y el 62%<sup>29</sup>. En la semana 52, valorada en seis estudios, los porcentajes de remisión clínica oscilaron entre el 30%<sup>28</sup> y el 60%<sup>32</sup>.

Seguidamente en la semana 54, se alcanzaron porcentajes del 21%<sup>37</sup> y 30%<sup>26</sup>. En la semana 74, el resultado obtenido fue del 54%<sup>32</sup>. Por último, en la semana 104, se logró un 19,8% de remisión<sup>28</sup>.

### **Colitis ulcerosa:**

El porcentaje de remisión en la semana 6 fue valorado en cuatro estudios donde los valores oscilaron entre el 11,3%<sup>27</sup> y el 32,2%<sup>26</sup>. En los dos estudios restantes, los valores alcanzados fueron del 15%<sup>36</sup> y 32%<sup>25</sup>. En la semana 10, el porcentaje de remisión alcanzado fue del 10%<sup>31</sup> y 67%<sup>30</sup>. Mientras que en la semana 12, evaluada en tres estudios, los porcentajes de remisión alcanzados estuvieron comprendidos entre el 28,9%<sup>34</sup> y el 41%<sup>32</sup>.

Entre tanto, en la semana 14, valorada en nueve estudios, los porcentajes de remisión observados oscilaron entre el 22%<sup>37</sup> y el 51%<sup>29</sup>. En cuanto a la semana 22, se alcanzó un valor del 41,3%<sup>26</sup>. Mientras que en la semana 24, los valores obtenidos fueron del 32%<sup>24</sup> y 36,6%<sup>28</sup>.

Por otro lado, en la semana 26 se alcanzaron valores del 35%<sup>33</sup> y 36,6%<sup>34</sup>. Más tarde, en la semana 30, valorada en tres estudios, se lograron porcentajes comprendidos entre el 42,1%<sup>26</sup> y el 50%<sup>29,35</sup>.

En la semana 52, se logró un porcentaje de remisión que osciló entre el 20%<sup>24</sup> y el 64%<sup>32</sup>. Después, en la semana 54, se consiguió un 25%<sup>37</sup> y un 42,1%<sup>26</sup>. En la semana 74, el valor observado fue del 64%<sup>32</sup>. Finalmente, en la semana 104, se alcanzó un 27,7%<sup>28</sup> de remisión clínica.

A continuación, examinaremos globalmente los resultados de los estudios analizados.

Los porcentajes de respuesta clínica oscilaron entre el 22,2%<sup>28</sup> y el 85%<sup>24</sup> en la enfermedad de Crohn, y entre el 25%<sup>24</sup> y el 92%<sup>30</sup>, en la colitis ulcerosa. Los valores de remisión clínica estuvieron comprendidos entre el 15,5%<sup>27</sup> y el 68%<sup>30</sup>, y, el 10%<sup>31</sup> y el 67%<sup>30</sup>, respectivamente. Podemos apreciar que se obtienen mejores resultados en la respuesta clínica que en la remisión de la enfermedad, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa.

Desde otro ángulo, comparando los rangos de porcentajes de respuesta clínica a lo largo de las semanas de tratamiento, se puede distinguir una mayor efectividad en la enfermedad de Crohn, excepto, en las tres últimas semanas donde resulta más eficaz en la colitis ulcerosa. Del mismo modo ocurre en la remisión clínica, donde al inicio del tratamiento se aprecian mayores rangos de remisión en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, a partir de la semana 30, los porcentajes alcanzados son mayores en la colitis ulcerosa.

De lo anteriormente expuesto se desprende que la eficacia del Vedolizumab en ambas enfermedades es similar, aunque, es algo mayor en la colitis ulcerosa sobre todo al comparar la variable remisión clínica.

Por otro lado, hemos contrastado los resultados obtenidos en los estudios analizados con los registrados en los ensayos clínicos (GEMINI I, II y III), recogidos en la ficha técnica del fármaco<sup>21</sup>, y hemos podido observar las siguientes apreciaciones.

En la colitis ulcerosa, se ha descrito un mayor porcentaje de respuesta clínica en la semana 6 en GEMINI I en comparación con los estudios analizados. Concretamente, un 47%<sup>21</sup> frente a un rango comprendido entre el 41%<sup>25</sup> y el 45%<sup>36</sup>. En cambio, analizando la remisión clínica, se alcanzaron valores más altos en los estudios examinados, en concreto, oscilaron entre el 11,3%<sup>27</sup> y el 32,2%<sup>26</sup>, mientras que, en GEMINI I se describió un porcentaje del 17%<sup>21</sup>. Con respecto a la semana 52, se obtuvo una mayor diferencia de resultados de remisión clínica en los estudios analizados en comparación con los ensayos clínicos. De hecho, los valores oscilaron entre el 20%<sup>24</sup> y el 64%<sup>32</sup>, en cambio, los resultados en GEMINI I<sup>21</sup> estuvieron comprendidos entre el 42% y el 45%.

En la enfermedad de Crohn, en la semana 6, los valores recogidos en los ensayos clínicos GEMINI II y GEMINI III<sup>21</sup> de respuesta clínica oscilaron entre el 31% y el 39%. Por el contrario, en los estudios analizados se obtuvieron mejores resultados, en concreto, oscilaron entre el 56,6%<sup>26</sup> y el 66%<sup>27</sup>. Del mismo modo ocurre en la evaluación de la remisión clínica, donde se describe en la ficha técnica<sup>21</sup> un porcentaje que oscila entre el 15% y 19%, mientras que, en los estudios analizados se obtuvieron valores comprendidos entre el 15,5%<sup>27</sup> y el 35,7%<sup>36</sup>. Con respecto a la semana 52, al igual que ocurre en la colitis ulcerosa, se obtuvo mayor diferencia de resultados en los estudios analizados en comparación a los ensayos clínicos. En la respuesta clínica, en GEMINI II<sup>20</sup> se describieron valores entre el 44% y el 45%, mientras que, en los estudios examinados oscilaron entre el 28,5%<sup>28</sup> y el 59%<sup>24</sup>. Por otra parte, en la remisión clínica, en GEMINI II<sup>21</sup> se apreciaron valores comprendidos entre el 36% y el 39% comparado con un rango de porcentajes entre el 30%<sup>28</sup> y el 60%<sup>32</sup>.

En resumen, podemos apreciar que los resultados de eficacia de los estudios analizados se asemejan con los descritos en los ensayos clínicos registrados, aunque, son ligeramente mayores en los examinados.

## **5.2. Estudios que evalúan la seguridad del Vedolizumab**

En los 14 artículos seleccionados, se evaluó el perfil de seguridad del Vedolizumab en función de las reacciones adversas más frecuentes informadas, en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2.- Resumen de los estudios que evalúan la seguridad del Vedolizumab.

Autor, Año	Tipos de reacciones adversas más frecuentes (% de pacientes afectados)
Dragoni et al. 2019 <sup>24</sup> ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tipo infeccioso: Infección de las vías respiratorias superiores (26,5%); Infección tracto urinario (8,2%)</li> </ul>
Amiot et al. 2016 <sup>25</sup> § a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor de cabeza (5,4%); Parestesia (4,4%); Exacerbación de la EII (4,1%); Manifestación cutánea paradójica (4,1%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso (12,6%): Rinofaringitis (4,1%); Infecciones misceláneas (3,7%); Infección de las vías respiratorias altas (2%); Infección gastrointestinal (1,7%); clostridium difficile (1,4%); Gripe o síntomas gripales (1%); Sinusitis (1%); Faringitis (1%)</li> </ul>
Amiot et al. 2017 <sup>26</sup> § a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor de cabeza (7,8%); Exacerbación de la EII (6,8%); Manifestación cutánea paradójica (6,5%); Parestesia (4,8%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso (24,1%): Rinofaringitis (10%); Infecciones misceláneas (6,8%); Infección gastrointestinal (6,1%); clostridium difficile (3%); Infección de las vías respiratorias altas (5,4%); Gripe o síntomas gripales (1,7%); Faringitis (1,7%); Sinusitis (1,4%)</li> </ul>
Baumgart et al. 2016 <sup>27</sup> § ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia (10%); Acné (7%); Artritis (6,1%); Eritema nudoso (1,3%); Piel seca (1,3%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Rinofaringitis (2,7%)</li> </ul>
Christensen et al. 2018 <sup>29</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia (10,3%), Enfermedad perianal (7,4%), Manifestación cutánea paradójica (4,4%); Estreñimiento (3,7%); Pruritis (3%); Sangrado gastrointestinal o descenso de los niveles de hemoglobina (3%); Dolor de cabeza (2,2%); Náuseas (2,2%), Quejas neurológicas (2,2%); RA relacionadas con la infusión (1,5%); Cáncer (1,5%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Infección gastrointestinal (5,9%): clostridium difficile (4,3%); Infección senopulmonar (5,1%); Gripe o síntomas gripales (3,7%); Infecciones misceláneas (3%); Sinusitis (2,8%); Infección del tracto respiratorio superior (2,2%); Neumonía (1,5%)</li> </ul>
Cummings et al. 2019 <sup>30</sup> ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia (14,3%); Erupción cutánea (2,7%), RA relacionadas con las infusión (1,7%)</li> </ul>
Jiménez et al. 2019 <sup>33</sup> § ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inicio artropatía (2,9%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Infección por clostridium difficile (2,9%)</li> </ul>
Perin et al. 2019 <sup>34</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RA relacionadas con la infusión (2,1%); Náuseas (2,1%); Mielodisplasia (1,1%); Artralgia (1,1%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Infecciones del tracto respiratorio superior (7,8%); Infección por clostridium difficile (3,3%); Gastroenteritis aguda (3,3%) Sinusitis (2,1%); Sepsis abdominal (2,1%); Absceso perianal (2,1%); Bronconeumonía (1,1%); Infección urinaria (1,1%)</li> </ul>
Shelton et al. 2015 <sup>36</sup> ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manifestaciones extraintestinales (4,6%): Artralgia (2,3%); Eritema en alas de mariposa (1,2%); Enfermedad perianal progresiva (1,8%)</li> </ul>

Tabla 2.- (Continuación) Resumen de los estudios que evalúan la seguridad del Vedolizumab.

Autor, Año	Tipos de reacciones adversas más frecuentes (% pacientes afectados)
Stallmach et al. 2016 <sup>37</sup> a¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia/ Artritis (14%); Fatiga (13%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Tracto respiratorio inferior (3%); Neumonía (1,5%); Bronquitis (1,5%)</li> </ul>
Kopylov et al. 2019 <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erupción cutánea (2%); Dolor de cabeza (1%); Artralgia (1%); Disnea (1%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Rinofaringitis (2,5%); Infección gastrointestinal (2,9%); clostridium difficile (1,5%)</li> </ul>
Vivio et al. 2016 <sup>40</sup> * a	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erupción cutánea (2%); Carcinoma basocelular (2%); Desviación de la ileostomía (2%)</li> <li>▪ Intervenciones quirúrgicas: relacionadas con EII (11,8%) y proctocolectomías totales (5,9%).</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Histoplasmosis (2%); Fiebre durante las primeras 24h de la primera dosis (2%); Conjuntivitis (2%); Anafilaxis (2%); Colitis por citomegalovirus junto con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y muerte posterior (2%)</li> </ul>
Tursi et al. 2019 <sup>41</sup> ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relacionados: Hipertensión (2,2%); No relacionados: Dolor de cabeza (1,5%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Herpes Zóster (1,5%), Neumonía fúngica (1,5%)</li> </ul>
Lenti et al. 2018 <sup>42</sup> a ¶	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urticaria (2%); Dolor cabeza (1,5%)</li> <li>▪ Tipo infeccioso: Rinofaringitis (4,4%); Neumonía (4%); Sepsis perianal (1,5%)</li> </ul>
<p>EA: Efecto adverso. EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. RA: Reacción adversa.</p> <p>a. Pacientes con más de 1 efecto adverso se separaron los efectos.</p> <p>§ El análisis se realizó en los pacientes que recibieron al menos una dosis.</p> <p>¶: No se informaron neoplasias ni muertes.</p> <p>*: Más de una reacción adversa fue considerada grave, pero solo unas pocas fueron consideradas directamente relacionadas con el Vedolizumab.</p>	

A continuación, pasaremos a describir los resultados más destacados que nos hemos encontrado.

En primer lugar, hablaremos de las reacciones adversas de tipo no infeccioso. En cuanto a las más informadas en los estudios analizados fueron artralgia y dolor de cabeza. En concreto, artralgia, fue notificada en siete estudios con una frecuencia comprendida entre el 1%<sup>38</sup> y el 14,3%<sup>30</sup>, mientras que, dolor de cabeza, fue notificada en seis estudios con una frecuencia comprendida entre el 1%<sup>38</sup> y el 7,8%<sup>26</sup>.

En menor medida fueron, informadas en tres estudios, manifestación cutánea paradójica, erupción cutánea y reacciones adversas relacionadas con la

infusión. Concretamente, presentaron porcentajes que oscilaron entre el 4,1%<sup>25</sup> y el 6,5%<sup>26</sup>, el 2%<sup>38,40</sup> y el 2,7%<sup>30</sup>, y el 1,5%<sup>29</sup> y el 2,1%<sup>34</sup>, respectivamente.

En segundo lugar, proseguimos nuestro análisis con las reacciones adversas de tipo infeccioso. En los estudios analizados, las más informadas fueron infección de las vías respiratorias altas o superiores y rinofaringitis. En concreto, infección de las vías respiratorias altas o superiores, fue notificada en cinco estudios con una frecuencia comprendida entre el 2%<sup>25</sup> y el 26,5%<sup>24</sup>, mientras que, rinofaringitis, fue informada en cinco estudios con porcentajes que oscilaron entre el 2,5%<sup>38</sup> y el 10%<sup>26</sup>.

Asimismo, se notificaron otras reacciones con menor frecuencia como infección gastrointestinal, neumonía, sinusitis, infecciones misceláneas y gripe o síntomas gripales. En concreto, las tres primeras, fueron notificadas en cuatro estudios con porcentajes que oscilaron entre el 1,7%<sup>25</sup> y el 6,1%<sup>26</sup>, 1,5%<sup>29, 37,41</sup> y el 4%<sup>42</sup> y, el 1%<sup>25</sup> y el 2,8%<sup>29</sup>, respectivamente. Con respecto a las infecciones gastrointestinales, la gran mayoría fueron causadas por *Clostridium difficile*<sup>25, 26, 29, 33, 34,38</sup>. Las reacciones adversas restantes, fueron informadas en tres estudios con valores que oscilaron entre el 3%<sup>29</sup> y el 6,8%<sup>26</sup> y, el 1%<sup>25</sup> y el 3,7%<sup>29</sup>, respectivamente.

Desde otro ángulo, hemos examinado las reacciones adversas más notificadas en base a su frecuencia de aparición en muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). De esta forma, dentro de la categoría de muy frecuentes estarían artralgia, infección de las vías respiratorias altas o superiores y rinofaringitis. Mientras que, en la categoría de frecuentes estarían el resto de las reacciones adversas mencionadas con anterioridad, como dolor de cabeza o infección gastrointestinal.

En base a esta clasificación, hemos contrastado las reacciones adversas notificadas en los estudios analizados con las recogidas en la ficha técnica del fármaco, y hemos podido observar las siguientes consideraciones.

Con respecto a las notificadas como muy frecuentes en la ficha técnica son nasofaringitis, cefalea y artralgia<sup>21</sup>. En cambio en los estudios analizados fueron artralgia, infección de las vías respiratorias altas o superiores y rinofaringitis<sup>24, 26, 27, 29, 30,37</sup>. La cefalea, según los estudios analizados

correspondía a la categoría de frecuente, mientras que, la infección de las vías respiratorias altas o superiores en la ficha técnica pertenecería a la categoría de frecuente.

Por otra parte, hemos comparado las reacciones adversas categorizadas como frecuentes y, gran parte de las notificadas en los estudios corresponden con las registradas. Sin embargo, en los estudios analizados, aparecieron reacciones adversas con mayor frecuencia a la registrada, como la neumonía o la infección por herpes zóster<sup>29, 37, 41,42</sup>. Del mismo modo, también se informaron reacciones adversas no registradas como sangrado gastrointestinal, piel seca, mielodisplasia, disnea, conjuntivitis e histoplasmosis<sup>27, 29, 34, 38,40</sup>.

No obstante, conviene subrayar que algunas reacciones adversas, como la histoplasmosis o la infección por herpes zóster, que se presentaron con mayor frecuencia a lo esperado podrían atribuirse según *Vivio et al.*<sup>40</sup> a la gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento o como *Tursi et al.*<sup>41</sup> al estado de inmunosupresión.

En resumen, podemos considerar que el perfil de seguridad del Vedolizumab en los estudios analizados fue favorable y se asemeja, en gran medida, a los registrados en la ficha técnica.

## 6. Conclusiones

1. La eficacia del Vedolizumab al inicio del tratamiento es mayor en la enfermedad de Crohn, sin embargo, a mayor tiempo de tratamiento, resulta más efectivo en la colitis ulcerosa.
2. Las reacciones adversas más comunes asociadas al Vedolizumab fueron artralgia, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias altas o superiores y rinofaringitis.
3. La eficacia y seguridad del Vedolizumab son similares a las descritas en el momento de su comercialización.



## 7. Bibliografía

1. Ballesteros Pomar M.<sup>a</sup> D., Vidal Casariego A., Calleja Fernández A., López Gómez J. J., Urioste Fondo A., Cano Rodríguez I.. Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr. Hosp. [Internet]. 2010 [citado 24 Marzo 2020]; 25(2): 181-192. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000200001&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000200001&lng=es).
2. Meligrana NE, Quera R, Figueroa C, Ibáñez P, Lubascher J, Kronberg U, et al. Factores ambientales en el desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Chil [Internet]. 2019 [citado 24 Marzo 2020];147(2):212–20. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872019000200212&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000200212&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
3. Simian D, Estay C, Lubascher J, Acuña R, Kronberg U, Figueroa C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal a partir de una experiencia local. Rev Med Chil [Internet]. 2014 [citado 24 Marzo 2020] 142(8):1006–13. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800008&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800008&lng=es).
4. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. J Med Life [Internet]. 2019; [citado 24 Marzo 2020] 12(2):113–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685307/pdf/JMedLife-12-113.pdf>
5. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med [Internet]. 2019 [citado 24 Marzo 2020] 14; 8(11):1970. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1970>
6. Oltra L, Casellas F. Enfermedad inflamatoria intestinal para enfermería. [Internet]. España: Elsevier; 2016. [citado 30 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.geteii.com/wp-content/uploads/2017/10/Monografía-EII-enfermería.pdf>
7. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel

- Disease Update August. J Clin Gastroenterol [Internet] 2016 [citado 30 Marzo 2020]; 50(10):803–18. Disponible en:  
[https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2016/11000/World\\_Gastroenterology\\_Organisation\\_Global.6.aspx](https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2016/11000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.6.aspx)
8. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2017 [citado 30 Marzo 2020]; 82(1):46–84. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090616300829>
  9. Simian D, Quera R. Manejo integral de la enfermedad inflamatoria intestinal: más allá de una terapia farmacológica adecuada. Rev. méd. Chile [Internet]. 2016 [citado 2020 Jun 08]; 144(4): 488-495. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000400010&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000400010&lng=es).
  10. Martínez Gómez MJ, Melián Fernández C, Romeo Donlo M. Nutrición en enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp [Internet]. 2016 Jul 12 [citado 30 Marzo 2020]; 33:59–62. Disponible en:  
<http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/348>
  11. Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. Dig Dis [Internet]. 2013 [citado 14 abril 2020]; 31(3–4):368–73. Disponible en:  
<https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/93477/1/354699.pdf>
  12. Whalen K, Finkel R, y Panavelil T.A. Farmacología. [Internet] 6a. ed. Wolters Kluwer Health; 2016 [citado 15 Mayo 2020]. Disponible en:  
<https://elibro-net.unileon.idm.oclc.org/es/ereader/unileon/125895?page=1>
  13. Rosenfeld G.C. y Loose D.S. Farmacología [Internet]. 6a. ed. Wolters Kluwer Health; 2015 [citado 15 Mayo 2020]. Disponible en: <https://elibro-net.unileon.idm.oclc.org/es/ereader/unileon/125320?page=1>
  14. Hemperly A, Sandborn WJ, Casteele N Vande. Clinical pharmacology in adult and pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2018 [citado 14 abril 2020]; 24(12):2527–42. Disponible en:

- <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/24/12/2527/4998913>
15. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078–1087.
  16. Nielsen OH, Seidelin JB, Munck LK, Rogler G. Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Inter Medicine* [Internet]. 2011[citado 14 abril 2020]; 270(1):15-28. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2011.02344.x>
  17. Murray P, Rosenthal K, Pfalle M. *Microbiología Médica*. 8ªEd. España: Elsevier Health Sciences; 2017.
  18. De Mattos BRR, Garcia MPG, Nogueira JB, Paiatto LN, Albuquerque CG, Souza CL, et al. Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [citado 14 abril 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539174/pdf/MI2015-493012.pdf>
  19. FDA: Food and Drug Administration. [Internet] U.S: FDA; 2014 [Última actualización en Marzo, 2020; citado 15 Mayo 2020]. ENTYVIO (Vedolizumab); 1. Disponible en:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf)
  20. AEMPS: Agencia Española del Medicamento [Internet]. España: AEMPS; 2018 [citado 8 abril 2020] Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®); 1 Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>
  21. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Entyvio) [Internet]. [citado 14 abril 2020]. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf)
  22. Cherry LN, Vaughan D, Yunker NS, Lambert ER, Lowe DK. Vedolizumab: An  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther*

- Adv Chronic Dis [Internet]. 2015 [citado 15 Mayo 2020]; 6(5):224–33.  
Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549690/pdf/10.1177\\_2040622315586970.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549690/pdf/10.1177_2040622315586970.pdf)
23. European Medicines Agency. Entyvio, INN-vedolizumab [Internet]. 2014 [citado 23 mayo 2020]. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/114923001/IPE\\_114923001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ipe/114923001/IPE_114923001.pdf)
24. Dragoni G, Bagnoli S, Le Grazie M, Campani C, Rogai F, Manetti N, et al. Long-term efficacy and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases: A real-life experience from a tertiary referral center. *J Dig Dis*. 2019; 20(5):235–42.
25. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(11):1593-1601.
26. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46(3):310–21.
27. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Atreya R, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice - A nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(10):1090–102.
28. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, van der Meulen-de Jong AE, Oldenburg B, de Boer NK, et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 0(0):1–11.
29. Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goepfing SR, Yarur A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24(4):849–60.

30. Cummings F, Gaya DR, Levison S, Subramanian S, Owen G, Rathmell A, et al. The REVIVE study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(9):e14681.
31. De Vos M, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United Eur Gastroenterol J*. 2018; 6(3):439–45.
32. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017; 52(6–7):722–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1304987>
33. Jiménez MB, Robles LS, Casbas ÁG, Morón JMV, Cano RL, Jiménez N, et al. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN CON VEDOLIZUMAB: EXPERIENCIA EN PRÁCTICA PREDICTORS OF VEDOLIZUMAB RESPONSE TO. *Rev Andaluza Patol Dig* [Internet]. 2019;42:125–31. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2019/42/4/01>
34. Perin RL, Damião AOMC, Flores C, Ludvig JC, Magro DO, Miranda EF, et al. Vedolizumab in the management of inflammatory bowel diseases: A Brazilian observational multicentric study. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2019;56(3):312–7. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000800008&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000800008&lng=es).
35. Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I, et al. Vedolizumab: Early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol*. 2017; 8(3):196–202.
36. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(12):2879–85.
37. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active

- inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(11–12):1199–212.
38. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(3):404–8.
39. Bennebroek Evertsz' F, Nieuwkerk PT, Stokkers PCF, Ponsioen CY, Bockting CLH, Sanderman R, et al. The Patient Simple Clinical Colitis Activity Index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: A comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *J Crohn's Colitis [Internet].* 2013 Dec 1 [citado 16 abril 2020];7(11):890–900. Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-icc/article-lookup/doi/10.1016/j.crohns.2012.11.007>
40. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohn's Colitis.* 2016; 10(4):402–9.
41. Tursi A, Mocci G, Faggiani R, Allegretta L, Valle N Della, de Medici A, et al. Vedolizumab is effective and safe in real-life treatment of inflammatory bowel diseases outpatients: A multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers. *Eur J Intern Med.* 2019; 66:85–91.
42. Lenti MV, Levison S, Eliadou E, Willert R, Kemp K, Carter A, et al. A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study. *Dig Liver Dis [Internet].* 2018; 50(12):1299–304. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.07.007>

## 8. Anexos

Anexo 1.- Resumen de los resultados de los estudios que evalúan el % de respuesta clínica obtenido en la enfermedad de Crohn.

Autor, Año	Semana	6	12	14	22	24	26	30	52	54	74	104
Dragoni et al. 2019 <sup>24</sup>				85%		85%			59%			
Amiot et al. 2016 <sup>25</sup>		57%		64%								
Amiot et al. 2017 <sup>26</sup>		56,6%		63,6%	61,3%			54,3%		47,4%		
Baumgart et al. 2016 <sup>27</sup>		66%		60,8%								
Biemans et al. 2019 <sup>28</sup>			49,3%			40,3%			28,5%			22,2%
Christensen et al. 2018 <sup>29</sup>				58%				73%	56%			
Cummings et al. 2019 <sup>30</sup>				79%								
De Vos et al. 2017 <sup>31</sup>				65%								
Eriksson et al. 2017 <sup>32</sup>			44%						53%		51%	
Jiménez et al. 2019 <sup>33</sup>							41%		35%			
Perin et al. 2019 <sup>34</sup>			48,97%				66,6%		50%			
Samaan et al. 2016 <sup>35</sup>				63%				50%				
Shelton et al. 2015 <sup>36</sup>		59,5%		48,9%								
Stallmach et al. 2016 <sup>37</sup>				34%						25%		
Kopylov et al. 2017 <sup>38</sup>				53,1%								

*Anexo 2.- Resumen de los resultados de los estudios que evalúan el % de respuesta clínica obtenido en la colitis ulcerosa.*

Autor, Año	Semana	6	10	12	14	22	24	26	30	52	54	74	104
Dragoni et al. 2019 <sup>24</sup>					50%		59%			25%			
Amiot et al. 2016 <sup>25</sup>		41%			57%								
Amiot et al. 2017 <sup>26</sup>		41,3%			57%	59,5%			53,7%		50,4%		
Baumgart et al. 2016 <sup>27</sup>		42,6%			57,4%								
Biemans et al. 2019 <sup>28</sup>				50,5%			41,9%			35,2%			28,9%
Christensen et al. 2018 <sup>29</sup>					63%				59%	52%			
Cummings et al. 2019 <sup>30</sup>			92%										
De Vos et al. 2017 <sup>31</sup>			59%										
Eriksson et al. 2017 <sup>32</sup>				54%						59%		66%	
Jiménez et al. 2019 <sup>33</sup>								45%		45,5%			
Perin et al. 2019 <sup>34</sup>				44,7%				50%		52,94%			
Samaan et al. 2016 <sup>35</sup>					55%				60%				
Shelton et al. 2015 <sup>36</sup>		45%			53,5%								
Stallmach et al. 2016 <sup>37</sup>					45%						38%		
Kopylov et al. 2017 <sup>38</sup>					43,2%								



*Anexo 3.- Resumen de los resultados de los estudios que evalúan el % de remisión clínica obtenido en la enfermedad de Crohn.*

Autor, Año	Semana	6	12	14	22	24	26	30	52	54	74	104
Dragoni et al. 2019 <sup>24</sup>				67%		59%			45%			
Amiot et al. 2016 <sup>25</sup>		31%		36%								
Amiot et al. 2017 <sup>26</sup>		31,2%		36,4%	37%			31,8%		30%		
Baumgart et al. 2016 <sup>27</sup>		15,5%		23,7%								
Biemans et al. 2019 <sup>28</sup>			34,6%			35,1%			30%			19,8%
Christensen et al. 2018 <sup>29</sup>				38%				62%	51%			
Cummings et al. 2019 <sup>30</sup>				68%								
De Vos et al. 2017 <sup>31</sup>				40%								
Eriksson et al. 2017 <sup>32</sup>			49%						60%		54%	
Jiménez et al. 2019 <sup>33</sup>								33,3%	40%			
Perin et al. 2019 <sup>34</sup>			42,89%					61,9%	46,15%			
Samaan et al. 2016 <sup>35</sup>				37%				50%				
Shelton et al. 2015 <sup>36</sup>		35,7%		23,9%								
Stallmach et al. 2016 <sup>37</sup>				19%						21%		
Kopylov et al. 2017 <sup>38</sup>				34,6%								

Anexo 4.- Resumen de los resultados de los estudios que evalúan el % de remisión clínica obtenido en la colitis ulcerosa.

Autor, Año	Semana	6	10	12	14	22	24	26	30	52	54	74	104
<b>Dragoni et al. 2019</b> <sup>24</sup>					32%		32%			20%			
<b>Amiot et al. 2016</b> <sup>25</sup>		32%			39%								
<b>Amiot et al. 2017</b> <sup>26</sup>		32,2%			38,8%	41,3%			42,1%		42,1%		
<b>Baumgart et al. 2016</b> <sup>27</sup>		11,3%			23,5%								
<b>Biemans et al. 2019</b> <sup>28</sup>				36,6%			36,6%			28,4%			27,7%
<b>Christensen et al. 2018</b> <sup>29</sup>					51%				50%	45%			
<b>Cummings et al. 2019</b> <sup>30</sup>			67%										
<b>De Vos et al. 2017</b> <sup>31</sup>			10%										
<b>Eriksson et al. 2017</b> <sup>32</sup>				41%						64%		64%	
<b>Jiménez et al. 2019</b> <sup>33</sup>								35%		36,4%			
<b>Perin et al. 2019</b> <sup>34</sup>				28,94%				36,6%		41,17%			
<b>Samaan et al. 2016</b> <sup>35</sup>					39%				50%				
<b>Shelton et al. 2015</b> <sup>36</sup>		15%			29,3%								
<b>Stallmach et al. 2016</b> <sup>37</sup>					22%						25%		
<b>Kopylov et al. 2017</b> <sup>38</sup>					28,4%								