Vedolizumab como terapia primaria en colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn de moderada a grave: revisión y metaanálisis

Vedolizumab as primary therapy in ulcerative colitis and moderate to severe Crohn's disease: review and meta-analysis

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca^{1*}, Tomás Cortés-Espinoza², Brenda Maldonado-Arriaga³, Juan A. Suárez-Cuenca³, Sergio Sandoval-Jiménez⁴, Paul Mondragón-Terán⁵, Christian Navarro-Gerrard², Carlos Paredes-Amenábar², Korely Corazón-Trujillo de la Fuente², José A. Romero-Lozanía², Jesús G. López-Gómez² y Cuauhtémoc Licona-Cassani⁶

¹División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ²Servicio de Gastroenterología, Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ³Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ⁴Servicio de Endoscopia Gastrointestinal, Hospital General de 2A Troncoso, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁵Servicio de Coordinación de Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ⁶Laboratorio de Genómica Industrial, Centro de Biotecnología FEMSA, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Antecedentes: La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) tienen diferentes opciones de tratamiento, que incluyen aminosalicilatos, corticosteroides, tiopurinas, inhibidores de calcineurina y biológicos como anticitocinas y antiintegrinas. Y recientemente el uso de vedolizumab (VDZ), el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado selectivo para el intestino que se une a las integrinas $\alpha 4\beta 7$, bloqueando selectivamente el tráfico de linfocitos en el intestino. El objetivo de este metaanálisis fue estimar la eficacia y seguridad del fármaco VDZ en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes adultos no tratados previamente con terapia biológica y corticosteroides con CU y EC. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis para evaluar la efectividad y seguridad del VDZ en pacientes con CU y EC. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed/Medline sobre pacientes adultos con CU sin previo uso de terapia biológica y corticosteroides bajo tratamiento de VDZ en ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** Se seleccionaron cinco estudios que cumplieron los criterios de selección. Y se determinó que en la semana 14 de tratamiento, el 32% de los pacientes con CU estaban en remisión; y a los 12 meses, el 46% estaba en remisión clínica. Las tasas de remisión sin corticosteroides fueron del 26% en la semana 14 y del 42% en el mes 12. En el mes 12, del 33 al 77% de los pacientes con CU presentaron curación de la mucosa. El 9% de los pacientes informaron eventos adversos graves. **Conclusiones:** El VDZ demostró eficacia en pacientes con CU y EC activa de moderada a grave, logrando la remisión en el mes 12 de tratamiento. Estos hallazgos concuerdan con los datos y el apoyo de los ensayos clínicos aleatorizados muestran el perfil de riesgo-beneficio a largo plazo del VDZ.

Palabras clave: Metaanálisis. Vedolizumab. Colitis ulcerativa. Corticosteroides. Terapia biológica.

Correspondencia:

*Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca
E-mail: esderebk@gmail.com
2696-6867 / © 2021 Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-05-2021

Fecha de aceptación: 24-06-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000006

Disponible en internet: 01-09-2021

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(2):31-39

www.IMIDSMexico.com

Abstract

Background: *Ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD) has different treatment options including aminosalicylates, corticosteroids (CS), thiopurines, calcineurin inhibitors, and biological as anti-cytokines, and anti-integrins. And recently the use of vedolizumab (VDZ) which is a humanized monoclonal antibody selective for the intestine that binds to the $\alpha 4\beta 7$ integrins, selectively blocking the traffic of selective lymphocytes in the intestine. The objective of this meta-analysis was to estimate the efficacy and safety of the drug VDZ in randomized clinical trials in adult patients not previously treated with biological therapy and corticosteroids with UC and CD.* **Methodology:** *A systematic review of the literature and a meta-analysis were carried out to evaluate the effectiveness and safety of VDZ in patients with UC and CD. A search was carried out in the PubMed/Medline databases on adult patients with UC without previous use of biological therapy and corticosteroids under treatment of VDZ in randomized clinical trials.* **Results:** *Five studies were selected that met the selection criteria. And it was determined that at week 14 of treatment, 32% of UC patients were in remission; and at 12 months, 46% were in clinical remission. Corticosteroid-free remission rates were 26% at week 14 and 42% at month 12. At month 12, 33 to 77% of UC patients had mucosal healing. Nine percent of the patients reported serious adverse events.* **Conclusions:** *VDZ demonstrated efficacy in patients with moderate to severe active UC and CD, achieving remission in month 12 of treatment. These findings are consistent with data and support from randomized clinical trials demonstrating the long-term benefit-risk profile of VDZ.*

Key words: *Meta-analysis. Vedolizumab. Ulcerative colitis. Corticosteroids. Biological therapy.*

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) se consideran enfermedades de tipo inflamatorio crónico que involucran cualquier porción del tracto gastrointestinal. Son enfermedades de etiología multifactorial, destacando al factor hereditario, el factor ambiental y la microbiota intestinal. Se caracterizan por la presencia de inflamación crónica difusa en la mucosa colónica¹. El curso clínico de la CU se distingue por periodos de exacerbación y remisión, y su principal síntoma es la diarrea sanguinolenta asociada con urgencia y tenesmo rectal. Mientras que la EC causa daño estructural en el tracto gastrointestinal que resulta en complicaciones de estenosis, fístula y formación de abscesos².

El tratamiento consiste en manipulaciones dietéticas, diferentes fármacos y en ocasiones tratamiento quirúrgico, y debe adaptarse a la severidad, segmento intestinal afectado, historia evolutiva, estado nutricional y la existencia de potenciales complicaciones^{3,4}. Los objetivos principales de los tratamientos para estas patologías son inducir y mantener un estado de remisión clínica, y prevenir las recaídas⁵.

En el tratamiento farmacológico destaca el uso de aminosalicilatos como primera opción en la CU y en la EC de leve a moderada; se pueden utilizar en la etapa de inducción a la remisión, mantenimiento y recaída. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la vía de la lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico por medio de la producción del leucotrieno B4 y

actúa preferentemente sobre el colon y parcialmente sobre el íleon terminal⁶⁻⁸.

Recientemente, el uso de la terapia biológica se ha incrementado en los últimos años, debido a los nuevos hallazgos sobre los mecanismos de patogenicidad de la CU que están dirigidos directamente a mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citocinas y agentes de migración de membranas, entre otros⁹. Los anticuerpos monoclonales son la última opción farmacoterapéutica para los pacientes con CU y EC antes de que la cirugía sea inevitable. Entre los anticuerpos monoclonales más utilizados para la CU y la EC de moderada a grave destacan: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), ustekinumab (UST) y vedolizumab (VDZ) de manera reciente¹⁰.

El IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF- α , administrado por vía intravenosa a una dosis estándar de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. El tratamiento con IFX ha resultado ser eficaz en la inducción de la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación de la mucosa en la semana 8, así mismo se ha demostrado que se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento^{11,12}.

El ADA es un anticuerpo monoclonal contra TNF- α que se administra por vía subcutánea a una dosis de inducción estándar de 160 mg seguida de 80 mg después de 2 semanas y luego 40 mg cada 2 semanas. Se ha descrito que es eficaz para lograr la remisión clínica sin esteroides y la curación mucosa dependiente de corticosteroides. Sin embargo, el uso previo

de IFX es un factor predictivo de menor eficacia. Adicionalmente, el uso de ADA disminuye los niveles de la proteína C reactiva y de calprotectina fecal, reflejando, de forma indirecta, el control sobre la inflamación y la curación mucosa¹³.

El UST es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de la interleucina (IL) 12 y la IL-23, se administra por vía intravenosa a una dosis de 130 mg, como terapia de inducción de 8 semanas y terapia de mantenimiento de 44 semanas en pacientes con CU y EC de moderada a grave. Se ha descrito que el uso UST logra la cicatrización histológica y endoscópica de la mucosa después de la terapia de inducción y se asocia con una menor actividad de la enfermedad al final de la terapia de mantenimiento¹⁴.

Finalmente, el VDZ es un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente el heterodímero de integrina $\alpha 4\beta 7$ y bloquea selectivamente el tráfico de linfocitos intestinales sin interferir con el tráfico hacia el sistema nervioso central. Se ha demostrado su eficacia para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU y EC, en los que fracasó el tratamiento previo con corticosteroides, tiopurinas o agentes anti-TNF¹⁵. Sin embargo, es necesario determinar el uso de VDZ como terapia primaria en la CU y EC de moderada a grave, y si impacta de manera positiva en la recuperación de los pacientes con bajos efectos secundarios. Por lo que, en el presente estudio, el objetivo fue realizar una revisión y metaanálisis de la evidencia que existe respecto al uso del fármaco VDZ (inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$) como terapia primaria y su eficacia en el tratamiento de CU y EC de moderada a grave.

Metodología

El trabajo se realizó bajo las directrices del manual de Cochrane y la declaración PRISMA-NMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas que incorporan redes de metaanálisis.

Búsqueda y selección de estudios

Mediante la base de datos de PubMed/Medline se realizó la búsqueda de los siguientes términos: vedolizumab, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, moderada a grave, terapia primaria y ensayos clínicos aleatorizados. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos aleatorizados realizados en seres humanos. No se consideró restricción de idioma para la revisión de los estudios y los criterios de inclusión a detalle fueron: aquellos

estudios aleatorizados y controlados, con placebo, que evaluaran la eficacia o el daño de VDZ para el tratamiento de CU y la EC moderada a grave en adultos, sin previo uso de corticosteroides y anti TNF- α , sin importar el país y la fase del ensayo clínico aleatorizado. La CU moderada a grave se definió con base en la puntuación del índice Mayo (6 a 12 puntos), el cual representa la sumatoria de la frecuencia de deposiciones, hemorragia rectal, hallazgos endoscópicos y la evaluación general del médico especialista. Por otro lado, en la EC se definió como brote moderado (*Clinical Disease Activity Index* [CDAI]: 220-450) la presencia de dolor a la palpación abdominal, febrícula, anemia o pérdida de peso superior a 10%; y como brote grave (CDAI > 450) si el paciente requirió ser hospitalizado por caquexia, fiebre, vómitos, obstrucción intestinal, signos peritoneales o colección intraabdominal. Los criterios de exclusión fueron: comparación de VDZ con otros fármacos, pacientes con exposición previa a antagonista del TNF- α .

Extracción de datos

Dos autores extrajeron de forma independiente la siguiente información: apellido del primer autor, ubicación geográfica del estudio y año de publicación, diseño del estudio, número de participantes, características de la población, dosis y administración del fármaco. Los dos investigadores revisaron publicaciones relevantes de forma independiente, si no estaban satisfechos con la selección de los artículos, esto se resolvió mediante una discusión o un tercer revisor.

Adicionalmente, las diferentes dosis se trataron como diferentes intervenciones, y para las terapias biológicas solo se consideraron los datos de dosis y vía de administración. Por otro lado, se evaluó la eficacia la respuesta clínica, remisión clínica, curación de la mucosa, en la fase de inducción y en la fase de mantenimiento. La respuesta clínica se definió como una disminución del índice Mayo (3 puntos y una disminución del sangrado rectal), así como una disminución en el índice de actividad de la EC. La remisión clínica se definió como una disminución del índice Mayo y del índice de actividad de la EC. La curación de la mucosa se definió con un subpuntaje de endoscopia absoluta de 0 o 1. Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron mediante consenso.

Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron teniendo en cuenta el tamaño de muestra adecuado para cada resultado,

Tabla 1. Características de los estudios que evalúan la terapia con vedolizumab (VDZ) en pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC)

Estudio (CU)	Resultado	Conclusión
Lam, et al., 2014 ¹⁶ N = 885	Remisión: 52.5% Mejoría endoscópica: 51.6%	El VDZ es eficaz para inducción y mantenimiento de CU de moderada a grave en pacientes que no han recibido tratamiento previo
Loftus, et al., 2020 ¹⁷ N = 454	Remisión: 10.2%	Pacientes con CU tratados con VDZ lograron una remisión clínica sostenida
Motoya, et al., 2019 ¹⁸ N = 292	Remisión: 72.5% Mantenimiento: 56.1% Efectos adversos: 6.1%	El VDZ mostró eficacia como terapia de inducción y como terapia de mantenimiento en pacientes japoneses con CU. Y presenta seguridad y tolerabilidad favorable
Sandborn, et al., 2020 ¹⁹ N = 216	Remisión: 88.8% Mejoría endoscópica: 74.2% Efectos adversos: 12.2%	El VDZ es eficaz como terapia de mantenimiento en pacientes con CU activa de moderada a grave. Tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable
Sands, et al., 2019 ¹⁴ N = 383	Remisión: 31.3% Mejoría endoscópica: 39.7% Efectos adversos: 23.4%	El uso de VDZ en la CU logró la remisión clínica y la mejoría endoscópica
Estudio (EC)	Resultado	Conclusión
Sands, et al., 2017 ²⁰ N = 263	Remisión (respondedores): 48.9% Remisión (no respondedores): 27.7% Efectos adversos: 5.6%	El VDZ tuvo una mayor eficacia con EC independientemente del historial de tratamiento con antagonistas del TNF- α
Danese, et al., 2019 ²¹ N = 191	Remisión: 21.9% Mejoría endoscópica: 17.9% Efectos adversos: 8.4%	El tratamiento con VDZ induce la curación endoscópica, radiológica e histológica en pacientes con EC activa de moderada a grave
Watanabe, et al., 2020 ²² N = 157	Remisión: 41.7% Efectos adversos: 10.1%	El VDZ mostró eficacia como terapia de inducción y terapia de mantenimiento en pacientes con EC, y fue bien tolerado

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

ya que se informaron diferentes tamaños de muestra para los diversos resultados evaluados en los estudios incluidos en el metaanálisis, dado su diseño retrospectivo. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante I^2 y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Debido al escaso número de estudios incluidos en el metaanálisis, no se realizaron análisis de metarregresión y no se evaluó el sesgo de publicación. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete metafor para R (versión 3.4.2).

Resultados

De 48 publicaciones identificadas, se revisaron 13 publicaciones y 8 fueron seleccionadas para ser incluidas en el metaanálisis. La mayoría de los estudios fueron realizados en los EE.UU., seguido de Europa y Japón (Tabla 1). Los estudios del metaanálisis describieron una remisión clínica del 51.06%, y el 55.1% informaron la curación de la mucosa o mejoría endoscópica. Seis estudios informaron sobre seguridad del VDZ, reportando un 13.9% de esta.

De la totalidad de los estudios, la edad media de los pacientes fue de 41.4 años, la duración media de la enfermedad fue de 7.5 años y el porcentaje de pacientes con tratamiento previo anti-TNF- α /corticosteroides fue del 21.6%. Los datos demográficos de los pacientes se describen en la tabla 2.

Remisión clínica

La remisión clínica se logró en el 41% de los pacientes a la semana 6 (IC 95%: 13-41%) y en el 26% en la semana 14 (IC 95%: 27-39%), que aumentó al 48% a los 6 meses (IC 95%: 30-48%) y al 59% a los 12 meses (IC 95%: 37-56%) (Fig. 1). La heterogeneidad entre estudios fue evidente para todos los grupos incluidos en los análisis de remisión de CU y EC.

REMISIÓN CLÍNICA SIN ANTI-TNF- α /CORTICOSTEROIDES

Se evaluó la remisión clínica libre de anti-TNF- α /corticosteroides, se logró en el 14% en la semana 6

Tabla 2. Datos demográficos de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) que utilizaron como terapia primaria el vedolizumab (VDZ)

Estudio (CU)	Edad (años)	Sexo (M)%	Duración de la enfermedad (años)	Tratamiento previo anti-TNF- α y/o corticosteroides (%)
Lam, et al., 2014 ¹⁶ N = 885	41.0	45.3	7.1	21
Loftus, et al., 2020 ¹⁷ N = 454	40.6	56.8	6.5	32
Motoya, et al., 2019 ¹⁸ N = 292	43.0	51.5	8.6	23
Sandborn, et al., 2020 ¹⁹ N = 216	41.6	65.2	8.0	12
Sands, et al., 2019 ¹⁴ N = 383	40.8	60.8	7.3	20
Total	41.4 $\pm$ 2.7	55.9 $\pm$ 5.1	7.5 $\pm$ 1.2	21.6 $\pm$ 7.2
Estudio (CU)	Edad (años)	Sexo (M)%	Duración de la enfermedad (años)	Tratamiento previo anti-TNF- α y/o corticosteroides (%)
Sands, et al., 2017 ²⁰ N = 263	36.6	45.8	9.5	35.2
Danese, et al., 2019 ²¹ N = 191	38	43	11.4	75.5
Watanabe, et al., 2020 ²² N = 157	35.2	52	9.1	61
Total	36.6 $\pm$ 5.4	46.9 $\pm$ 4.3	10 $\pm$ 1.3	57.2 $\pm$ 8.2

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

(IC 95%: 6-32%), en el 26% en semana 14 (IC 95%: 20-34%) y en el 32% a los 6 meses (IC 95%: 21-45%), con una tasa que aumenta al 42% a los 12 meses (IC 95%: 31-53%) (Fig. 2). La heterogeneidad entre estudios fue evidente para todos los grupos.

Curación de la mucosa y mejora endoscópica

Las tasas de curación de la mucosa variaron del 24 al 55% en pacientes con CU en el sexto mes. En el doceavo mes, las tasas de curación de la mucosa variaron del 33 al 77% en pacientes con CU y la EC (Fig. 3).

Seguridad del vedolizumab

Los resultados de seguridad se informaron durante un periodo de exposición de 1 a 12 meses. Los eventos adversos más comunes fueron artralgia, dolor de cabeza y fatiga, entre otros. Adicionalmente, dos estudios presentaron infecciones por *Clostridium difficile*

y en menor proporción reportaron otras infecciones en el tracto respiratorio y en el tracto genitourinario (Tabla 3).

Discusión

El biológico VDZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con CU de moderada a grave que presentan respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a la terapia convencional o a la terapia anti-TNF- α tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, por lo que en este metaanálisis se evalúa la evidencia respecto a la eficacia y seguridad del VDZ como terapia primaria en la CU y en la EC de moderada a grave^{16,17}.

En los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados se logró la remisión clínica en aproximadamente un tercio de los pacientes a las 14 semanas y en aproximadamente la mitad de los pacientes a los 12 meses. Un objetivo importante del tratamiento en los pacientes con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es lograr el mantenimiento y una remisión clínica

Figura 1. Metaanálisis de las tasas de remisión clínica entre pacientes con colitis ulcerosa y pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron vedolizumab en diferentes tiempos. **A:** remisión semana 6. **B:** remisión semana 14. **C:** remisión 6 meses. **D:** remisión 12 meses. El tamaño de cada cuadrado representa el peso asignado a cada estudio según el tamaño de la muestra. Las barras de error representan el intervalo de confianza (IC) del 95%. Los diamantes representan la estimación puntual de las tasas de estudio promediadas; las puntas laterales de los diamantes representan el IC del 95%.

sin el uso de corticosteroides¹⁸⁻²⁰. Aproximadamente el 42% de los pacientes con CU y EC lograron una remisión clínica sin corticosteroides a la semana 14. Por tanto, la remisión clínica en la semana 14 puede ser un factor de predicción de la remisión clínica sostenida con VDZ. Es importante mencionar que los pacientes que componen la cohorte presentaban una fase grave y refractaria al tratamiento, y puntualizar que la mayoría no había tenido éxito con el tratamiento anti-TNF- α . Con base en los ensayos clínicos aleatorizados, se debe lograr una mayor efectividad

en pacientes sin experiencia biológica. En un entorno del mundo real, esta tendencia podría inducir tasas de eficacia más altas con el uso continuo y temprano del fármaco^{21,22}. Además, en nuestro estudio, hasta aproximadamente un tercio de los pacientes con CU y EC lograron la remisión clínica después de la semana 14, lo que sugiere posibles beneficios de la monitorización terapéutica más allá de este punto de tiempo^{23,24}.

Estos resultados refuerzan aún más la evidencia de que el VDZ muestra una mayor eficacia en pacientes

Figura 2. A: tasas de remisión clínica bajo el tratamiento de vedolizumab en la semana 14 y **B:** el mes 12 en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn sin tratamiento previo de anti-factor de necrosis tumoral alfa/ corticosteroides.

Figura 3. Tasas de la mejora endoscópica del paciente con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) bajo el tratamiento de vedolizumab.

Tabla 3. Seguridad del tratamiento con vedolizumab en los diferentes estudios

Evento adverso (EA)	Pacientes con EA a los 6 meses (%)	Pacientes con EA a los 12 meses (%)	Estudios
Artralgia	10	15	Lam, et al., 2014 ¹⁶ ; Sandborn, et al., 2020 ¹⁹ ; Sands, et al., 2019 ¹⁴
Dolor de cabeza	8	12	Loftus, et al., 2020 ¹⁷ ; Motoya, et al., 2019 ¹⁸
Fatiga	15	22	Lam, et al., 2014 ¹⁶ ; Sandborn, et al., 2020 ¹⁹ ; Sands, et al., 2019 ¹⁴ ; Loftus, et al., 2020 ¹⁷ ; Motoya, et al., 2019 ¹⁸
Exacerbación	4	8	Lam, et al., 2014 ¹⁶
Fiebre	1	4	Motoya, et al., 2019 ¹⁸ ; Danese, et al., 2019 ²¹ ; Sandborn, et al., 2020 ¹⁹
Náuseas	5	8	Loftus, et al., 2020 ¹⁷
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	8	10	Motoya, et al., 2019 ¹⁸ ; Sandborn, et al., 2020 ¹⁹
Otras infecciones gastrointestinales	5	5	Sands, et al., 2019 ¹⁴ ; Danese, et al., 2019 ²¹
Infecciones respiratorias	2	4	Loftus, et al., 2020 ¹⁷ ; Watanabe, et al., 2020 ²²
Infecciones del tracto genitourinario	1	1	Loftus, et al., 2020 ¹⁷

sin tratamiento previo con anti-TNF- α . Los análisis *post hoc* de los datos de GEMINI indicaron mayores tasas de remisión a los 12 meses en pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF- α en comparación con los fracasos de la terapia anti-TNF- α ²⁵. Varios estudios han demostrado mejores resultados con VDZ en pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF- α vs. pacientes tratados con anti-TNF- α ²⁶⁻³⁰. Los resultados del estudio actual son consistentes con estos hallazgos.

Por otro lado, la curación de la mucosa es un objetivo importante en el tratamiento de la EII asociado con una remisión clínica sostenida³¹⁻³³. Las recientes directrices clínicas de tratamiento establecen que solo los pacientes con cicatrización de la mucosa, es decir, ausencia de signos macroscópicos de inflamación activa, sin signos o síntomas muy leves o sin signos y síntomas deben considerarse remitidos³³. Seis de los estudios seleccionados indican que más de la mitad de los pacientes con EII lograron la curación de la mucosa a los 12 meses³⁴. Aunque los datos se limitaron a seis estudios, las tasas observadas de curación de la mucosa durante 12 meses fueron mayores que las tasas combinadas de remisión clínica, lo que respalda los informes anteriores de una falta de correlación clara entre las medidas de los síntomas clínicos y el daño intestinal evaluado por endoscopia³⁵⁻³⁷.

Adicionalmente, en estudios previos se ha demostrado la eficacia y seguridad del VDZ en la CU y la EC; los resultados obtenidos en el presente análisis

corroboran que el uso de VDZ tiene un perfil de seguridad favorable en los pacientes con EII. La artralgia y la fatiga estuvieron entre los eventos adversos más comunes. Este perfil de tolerabilidad puede ayudar a mejorar la persistencia del tratamiento³⁸⁻⁴¹, afectando así potencialmente de forma positiva los resultados a largo plazo, aunque la infección por *C. difficile* y el dolor de cabeza también deben tenerse en cuenta al momento de la medicación, así como el monitoreo de la respuesta, una farmacovigilancia continua.

Conclusiones

Los resultados obtenidos de este metaanálisis confirman la eficacia del VDZ para inducir la respuesta clínica a largo plazo, la remisión clínica sin corticosteroides o sin uso previo con anti-TNF- α y la curación de la mucosa en pacientes con CU y la EC activa de moderada a grave. Los datos de seguridad presentados aquí respaldan el perfil beneficioso a largo plazo del VDZ en el tratamiento de la CU y la EC.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses para la presentación de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380(9853):1606-19.
- Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458-67.
- Fudman DJ, Sattler L, Feuerstein JD. Inpatient management of acute severe ulcerative colitis. *J Hosp Med*. 2019;14(12):766-73.
- Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut*. 2010;59(12):1652-61.
- Wehkamp J, Stange EF. Recent advances and emerging therapies in the non-surgical management of ulcerative colitis. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1207.
- Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):363-78.
- Salice M, Rizzello F, Calabrese C, Privitera Hrustemovic H, Gionchetti P. Budesonide MMX: efficacy and safety profile in the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(7):607-13.
- Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
- Pugliese D, Felice C, Papa A, Gasbarrini A, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):223-33.
- Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(2):203-13.
- Guo C, Wu K, Liang X, Liang Y, Li R. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;148:104455.
- Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Avalos D, Luther J, et al. Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: A retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):502-509.e1.
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
- Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
- Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-71.
- Loftus EV Jr, Sands BE, Colombel JF, Dotan I, Khalid JM, Tudor D, et al. Sustained corticosteroid-free clinical remission during vedolizumab maintenance therapy in patients with ulcerative colitis on stable concomitant corticosteroids during induction therapy: A post hoc analysis of GEMINI 1. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:211-20.
- Motoya S, Watanabe K, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PloS One*. 2019;14(2):e0212989.
- Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):562-72.e12.
- Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97-106.
- Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1007-18.e7.
- Watanabe K, Motoya S, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):291-306.
- Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26.
- Berends SE, Strik AS, Löwenberg M, D'Haens GR, Mathôt RAA. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):15-37.
- Favale A, Onali S, Caprioli F, Pugliese D, Armuzzi A, Macaluso FS, et al. Comparative efficacy of vedolizumab and adalimumab in ulcerative colitis patients previously treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1805-12.
- Feagan BG, Schreiber S, Wolf DC, Axler JL, Kaviya A, James A, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 4;25(6):1028-35.
- Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2457-67.
- Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-11.
- Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):501-7.
- Takatsu N, Hisabe T, Higashi D, Ueki T, Matsui T. Vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis: An evidence-based review of safety, efficacy, and place of therapy. *Core Evid*. 2020;15:7-20.
- Lukin D, Falek D, Xu R, Zhang Y, Weiss A, Aniwan S, et al. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumor necrosis factor antagonist therapy for ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)31388-4.
- Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: A comprehensive review. *Drugs*. 2017;77(2):159-73.
- Shahidi N, Bressler B, Panaccione R. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(1):129-35.
- Battat R, Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG. Benefit-risk assessment of vedolizumab in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Drug Saf*. 2019;42(5):617-32.
- McLean LP, Cross RK. Pharmacodynamic assessment of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(7):833-42.
- Hernandez L, Kuwabara H, Shah A, Yamabe K, Burnett H, Fahrback K, et al. Cost-effectiveness analysis of vedolizumab compared with other biologics in anti-TNF-naïve patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in Japan. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(1):69-84.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.e3.
- Vermeire S, Lukáš M, Magro F, Adsul S, Lindner D, Rosario M, et al. Vedolizumab efficacy, safety, and pharmacokinetics with reduced frequency of dosing from every 4 weeks to every 8 weeks in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1066-73.
- Dart RJ, Saman MA, Powel N, Irving PM. Vedolizumab: toward a personalized therapy paradigm for people with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:57-66.
- O'Connor DB, Lahiff C. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2020;382(1):92-3.
- Rietdijk ST, D'Haens GR. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(4):423-30.