



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa

Relationship between vedolizumab serum concentrations in the induction phase and early and sustained response in the first year of treatment in patients with ulcerative colitis

José Germán Sánchez-Hernández¹, Noemí Rebollo¹, Fernando Muñoz²,
Nuria Padullés-Zamora³, Marta Miarons⁴, Nerea Martín Gutiérrez¹,
Marcos Martín Gil¹, María José Otero¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Vall'Hebron, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Noemí Rebollo Díaz
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente, 58
37007 Salamanca. España.

Correo electrónico:
noemirebollo@gmail.com

Recibido el 1 de julio de 2021;
aceptado el 30 de agosto de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11779

Cómo citar este trabajo

Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Muñoz F, Padullés-Zamora N, Miarons M, Martín Gutiérrez N, Martín Gil M, Otero MJ. Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en fase de inducción y respuesta temprana y mantenida en el primer año de tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa. *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S38-44

Resumen

Objetivo: La evidencia sobre la utilidad de la monitorización proactiva de las concentraciones séricas de vedolizumab en la fase de inducción del tratamiento es limitada. El objetivo del estudio ha sido evaluar la capacidad de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en esta fase para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de establecer si los pacientes se beneficiarían clínicamente de una monitorización precoz.

Método: Estudio descriptivo, prospectivo, realizado en tres hospitales generales públicos. Incluyó a los pacientes adultos con colitis ulcerosa, que iniciaron tratamiento con vedolizumab en los centros participantes desde junio de 2019 a junio de 2020. Se determinaron las concentraciones séri-

Abstract

Objective: Evidence on the usefulness of proactive monitoring of vedolizumab serum concentrations during the induction phase of treatment is limited. The objective of our study was to evaluate the effectiveness of measuring such concentrations during this phase in predicting response to treatment in patients with ulcerative colitis with a view to determining whether patients would benefit from early monitoring of vedolizumab serum concentrations.

Method: This was a prospective descriptive study carried out at three public general hospitals. It included adult patients with ulcerative colitis who were initiated on vedolizumab at the participating hospitals from June 2019 to June 2020. Vedolizumab serum concentrations were determined

PALABRAS CLAVE

Vedolizumab; Relación dosis-respuesta, fármacos;
Colitis ulcerosa/terapia farmacológica; Anticuerpos
monoclonales humanizados/farmacocinética;
Monitorización de fármacos/métodos.

KEYWORDS

Vedolizumab; Dose-response relationship, drug;
Ulcerative colitis, drug therapy; Humanized monoclonal
antibodies, pharmacokinetics; Therapeutic drug
monitoring, methods.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

cas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 de tratamiento. La respuesta bioquímica, clínica y endoscópica se evaluó en las semanas 6, 14 y 52. Se estudió la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento, así como la relación de las concentraciones séricas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 con la persistencia de respuesta al año de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes, de los que 22 (49%) se consideraron no respondedores al cabo de un año y necesitaron intensificar el tratamiento. Las medianas (rango intercuartílico) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 fueron superiores, tanto en los pacientes que presentaron respuesta temprana como en los que mantuvieron respuesta al cabo de un año, comparadas con las de los pacientes que no respondieron a vedolizumab [27,4 (19,0-40,8) µg/ml vs 15,6 (13,4-28,5) µg/ml; $p = 0,018$] y [29,9 (19,2-43,2) µg/ml vs 18,2 (15,4-26,9) µg/ml; $p = 0,022$], respectivamente. Las concentraciones séricas de vedolizumab $\geq 17,3$ µg/ml en la semana 6 predijeron una buena respuesta temprana, y concentraciones séricas de vedolizumab $\geq 26,1$ µg/ml en la semana 6 predijeron una respuesta mantenida al cabo de un año. No se encontró relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 14 y la respuesta mantenida.

Conclusiones: Se ha observado una relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab determinadas en la semana 6 y la respuesta temprana y mantenida a la terapia en pacientes con colitis ulcerosa, lo que avala la monitorización precoz durante la fase de inducción, para individualizar el tratamiento y aumentar su eficacia.

Introducción

El desarrollo de fármacos biológicos ha supuesto un importante avance en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su uso se ha relacionado con una menor aparición de brotes de actividad, una menor necesidad de hospitalizaciones, una reducción de las intervenciones quirúrgicas y un aumento de la calidad de vida de los pacientes¹.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, con efecto predominante a nivel intestinal, indicado como segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que no han respondido o son intolerantes a líneas farmacológicas previas, incluyendo los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral- α (anti-TNF)². El hecho de que actúe específicamente a nivel intestinal hace que presente un buen perfil de seguridad y que represente la única alternativa farmacológica posible a la cirugía para algunos pacientes, especialmente para aquellos con colitis ulcerosa, en los que su eficacia parece ser similar a la de los anti-TNF^{3,4}. Por ello, en estos casos es necesario optimizar su uso, con el fin de mejorar los resultados clínicos y aumentar el tiempo de permanencia con esta línea de tratamiento.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a vedolizumab, que parece estar asociada, al menos parcialmente, con la alta variabilidad en la exposición al fármaco⁵. De hecho, se ha demostrado que las concentraciones séricas de vedolizumab (CSV) se relacionan con la respuesta al tratamiento⁶⁻¹³. La variabilidad en las CSV se atribuye al desarrollo de anticuerpos anti-vedolizumab (AAV), capaces de formar inmunocomplejos que son rápidamente eliminados, con el consiguiente aumento del aclaramiento plasmático del fármaco y la disminución del efecto terapéutico¹⁴. También se han identificado otros factores, como la concentración de albúmina, el peso corporal y los niveles de proteína C reactiva (PCR), que determinan dicha variabilidad en las CSV^{12,15}.

La monitorización terapéutica de las CSV se ha propuesto como una herramienta de utilidad para individualizar la posología en cada paciente y optimizar la respuesta al tratamiento¹⁴⁻¹⁸. Sin embargo, en el momento actual, la evidencia disponible es reducida y existen todavía algunos aspectos por definir sobre la forma más efectiva de implementar esta herramienta en la práctica clínica, como es la selección del tiempo óptimo de muestreo para determinar las CSV y ajustar la dosis en el curso del tratamiento. En este sentido, parece haber un mayor acuerdo sobre su utilización en la fase de mantenimiento cuando los pacientes no presentan una respuesta satisfactoria al tratamiento, para diferenciar aquellos pacientes con bajas CSV que se beneficiarían de un ajuste posológico, de los que no responden a pesar de una exposición adecuada. Esto es lo que se conoce como monitorización reactiva¹⁹. Por el contrario, existe más controversia sobre la conveniencia de

at weeks 6 and 14. Response to treatment was biologically, clinically, and endoscopically evaluated at weeks 6, 14, and 52. An analysis was made of the relationship between vedolizumab serum concentrations at week 6 and early response to treatment, and of the relationship between the vedolizumab serum concentrations at weeks 6 and 14 and persistent response at one year.

Results: A total of 45 patients were included of whom 22 (49%) were considered non-responsive after one year and required intensification of treatment. The median (interquartile range) vedolizumab serum concentrations obtained at 6 weeks was higher in patients who obtained an early response and in those who maintained the response at one year than in those who did not respond to vedolizumab [27.4 (19.0-40.8) µg/ml vs 15.6 (13.4-28.5) µg/ml; $p = 0.018$] and [29.9 (19.2-43.2) µg/ml vs 18.2 (15.4-26.9) µg/ml; $p = 0.022$] respectively. Vedolizumab serum concentrations ≥ 17.3 µg/ml at week 6 were predictive of a good early response, and vedolizumab serum concentrations ≥ 26.1 µg/ml at week 6 predicted a sustained response at one year. No relationship was found between vedolizumab serum concentrations at week 14 and a sustained response.

Conclusions: We observed a relationship between vedolizumab serum concentrations determined at week 6, and early and maintained response to vedolizumab therapy in patients with ulcerative colitis, which supports early drug monitoring during the induction phase to individualize treatment and increase effectiveness.

llevar a cabo una monitorización proactiva en todos los pacientes, e incluso de forma temprana en la fase de inducción del tratamiento, para conseguir unas concentraciones óptimas de fármaco desde el inicio, aunque se han publicado algunos estudios al respecto⁸⁻¹¹.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la capacidad de las CSV determinadas en la fase de inducción para predecir la respuesta al tratamiento con este fármaco en pacientes con colitis ulcerosa, con el fin de establecer si los pacientes se beneficiarían clínicamente de una monitorización proactiva precoz de las CSV.

Métodos

Estudio descriptivo, prospectivo, de baja intervención, multicéntrico, llevado a cabo en tres hospitales generales públicos con más de 500 camas. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del centro de referencia (PI 2019/06/327) y contó también con la autorización de los otros centros implicados. Se obtuvo el consentimiento firmado de todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa moderada o grave, definida por un Índice Mayo parcial (IMp) > 4 ²⁰, que iniciaron tratamiento con vedolizumab en los centros participantes, desde junio de 2019 a junio de 2020, por pérdida de respuesta o intolerancia o contraindicación al tratamiento con anti-TNF. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento en las primeras 10 semanas de tratamiento, por falta de respuesta, o trasladados a otros centros.

En el momento de la inclusión en el estudio se registró la siguiente información para cada paciente: edad, sexo, altura, peso corporal total, índice de masa corporal, extensión de la enfermedad, edad al diagnóstico, tratamientos con anti-TNF previos y presencia o no de anticuerpos anti-TNF. La extensión de la colitis ulcerosa se definió según la clasificación de Montreal²¹.

La dosis inicial de vedolizumab se seleccionó de acuerdo con las directrices de dosificación recogidas en la ficha técnica. Posteriormente el prescriptor modificó el régimen posológico en función de la respuesta al tratamiento y/o de los resultados de la monitorización de las CSV.

Se determinaron las CSV en las semanas 6 y 14 de tratamiento, justo antes de la administración de una dosis. Las muestras se centrifugaron a 2.000 g durante 10 minutos y el suero obtenido se separó en dos alícuotas, que se conservaron en congelador entre -80 °C y -20 °C hasta su posterior análisis. Las CSV se analizaron mediante el ensayo ELISA anti-idiotipo RIDASCREEN®, desarrollado por R-Biopharm® y distribuido en España por Menarini Diagnósticos. El límite inferior de cuantificación de

este ensayo es de 0,15 µg/ml. Este tipo de técnica presenta el inconveniente de ser sensible a fármacos, por lo que no puede detectar de forma fiable los AAV cuando las CSV > 0,15 µg/ml. Debido, por tanto, a que esta técnica presenta una alta tasa de falsos negativos de anticuerpos, no se determinaron los AAV.

La respuesta al tratamiento se evaluó en las semanas 6, 14 y 52 del inicio del tratamiento, así como en cualquier momento durante el primer año en caso de pérdida de respuesta. Para ello, se recogieron las siguientes variables: a) Bioquímicas: albúmina sérica, calprotectina fecal (CF) y PCR; b) clínicas: IMp; y c) endoscópicas: Índice Mayo endoscópico (IME). Los pacientes fueron seguidos durante el primer año de tratamiento o, en caso de respuesta inadecuada, hasta el momento de la suspensión del mismo.

Se estudió la relación de las CSV determinadas en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento, así como la relación de las CSV determinadas en las semanas 6 y 14 con la persistencia de la respuesta al año de tratamiento. La variable principal fue la persistencia de respuesta al año de tratamiento. Se consideró como falta de respuesta temprana al tratamiento la necesidad de administrar una dosis adicional del fármaco en la semana 10 de inducción, cuando en la semana 6 se había observado una falta de respuesta clínica, con IMp > 2 puntos, junto con una CF > 200 mg/kg, sin normalización de la PCR respecto al valor basal. Adicionalmente, se definió como pérdida de respuesta en el primer año la necesidad de intensificar el tratamiento por empeoramiento o recaída de los síntomas, con IMp > 2, actividad bioquímica (CF > 100 mg/kg o aumento de la PCR respecto a la basal) o presencia de hallazgos endoscópicos o radiológicos de enfermedad activa, con IMe > 1 o según criterio del endoscopista.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante la mediana y rango intercuartílico (RIQ) o media y desviación estándar (DE), y las variables categóricas se describieron mediante frecuencia y porcentajes. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t o la prueba de Wilcoxon, y las variables categóricas mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Se compararon las medias y medianas de las CSV que presentaron los pacientes que mostraron una respuesta temprana y de los pacientes que mostraron una respuesta persistente al cabo del año de tratamiento frente a los que no. También se efectuó un análisis por cuartiles de las CSV y su relación con las respuestas. Para establecer el punto de corte de las CSV que predecía los resultados terapéuticos alcanzados se realizó un análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic*).

Por último, se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la posible existencia de otras variables diferentes a la CSV que influyeran en la

respuesta tanto temprana como mantenida. Para ello, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria univariante y, cuando en este análisis se obtuvo para alguna de las variables un valor de $p < 0,01$, se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante.

Todos los valores de p se basaron en una hipótesis bilateral y los $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados con el entorno y lenguaje de programación R versión 4.1 (*Comprehensive R Network*, <http://cran.r-project.org>).

Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 47 pacientes que iniciaron tratamiento con vedolizumab. Dos pacientes tuvieron que ser excluidos del análisis al retirar el tratamiento en las primeras 10 semanas, debido a brotes graves de la enfermedad por falta de respuesta al fármaco. Un total de 45 pacientes completaron el periodo de seguimiento de un año, de los que 22 (49%) se consideraron no respondedores, por presentar una pérdida o falta de respuesta en el primer año y necesitaron intensificar el tratamiento. De estos, 15 pacientes (33%) precisaron una administración adicional en la semana 10, al detectarse una falta de respuesta temprana. Durante el periodo de seguimiento, se suspendió el tratamiento a un total de 11 pacientes (24%) por pérdida de respuesta a pesar de la intensificación.

La tabla 1 muestra las principales características demográficas y clínicas en el momento del inicio del tratamiento con vedolizumab de los pacientes que respondieron y de los pacientes con falta o pérdida de respuesta al cabo del primer año. Los pacientes no respondedores presentaban antes de iniciar el tratamiento unos valores basales [mediana (RIC)] de PCR más elevados [0,39 (0,26-2,56) mg/dl vs 0,18 (0,06-1,39) mg/dl; $p = 0,181$] y de CF [390 (220-1.270) mg/kg vs 302 (42-737) mg/kg; $p = 0,123$], aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo con anti-TNF fue superior en el grupo de pacientes no respondedores (55% vs 35%), aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0,301$).

Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 con la respuesta temprana al tratamiento

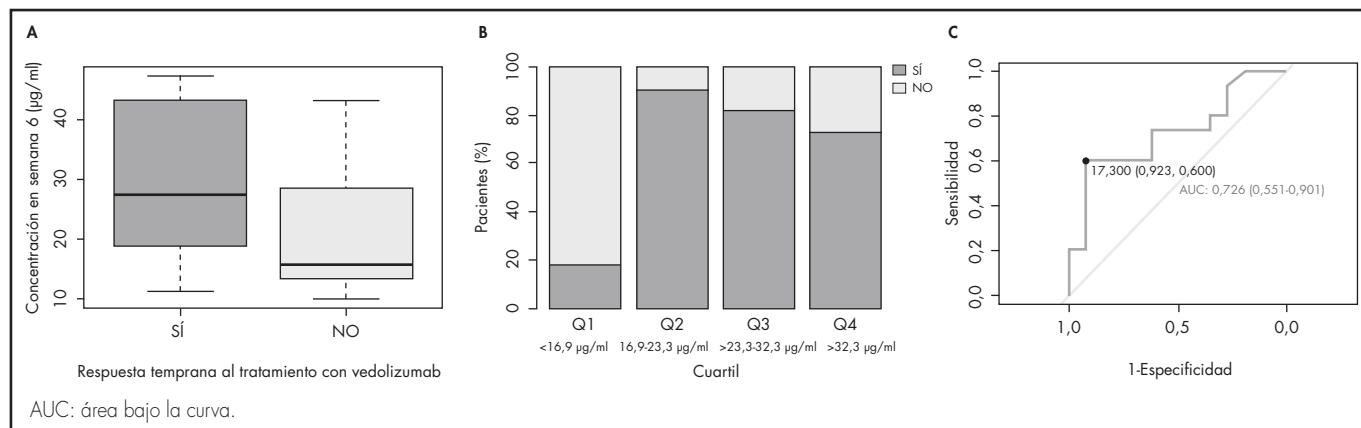
La figura 1 recoge el análisis de la relación entre las CSV en la semana 6 y la respuesta temprana al tratamiento. La figura 1A representa el diagrama de cajas de la distribución de las CSV obtenidas en la semana 6 en los pacientes que respondieron y en aquellos con falta de respuesta tem-

Tabla 1. Principales características demográficas y clínicas en el momento de inclusión en el estudio de los pacientes que respondieron y de los pacientes con falta de respuesta a vedolizumab durante el primer año de tratamiento

	Total (n = 45)	Respondedores (n = 23)	No respondedores (n = 22)	Valor P
Mujeres [n (%)]	20 (44)	11 (48)	9 (41)	0,75
Edad al inicio de vedolizumab, años [mediana (RIC)]	62 (48-72)	66 (48-73)	57 (42-71)	0,18
Edad al diagnóstico, años [mediana (RIC)]	50 (33-66)	55 (41-66)	48 (29-66)	0,51
Peso corporal, kg [media (DE)]	72,93 (15,44)	73,02 (11,60)	72,71 (18,84)	0,94
Talla, cm [media (DE)]	168 (9)	167 (9)	168 (9)	0,70
Índice de masa corporal, kg/m ² [media (DE)]	25,91 (5,43)	26,08 (3,20)	25,83 (7,07)	0,88
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento, mg/dl [mediana (RIC)]	0,36 (0,12-1,45)	0,18 (0,06-1,39)	0,39 (0,26-2,56)	0,18
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento, mg/kg [mediana (RIC)]	322 (157-812)	302 (42-737)	390 (220-1.270)	0,12
Proctitis [n (%)]	5 (12)	4 (17)	1 (5)	
Extensión CU				
Colitis izquierda [n (%)]	20 (44)	10 (43)	10 (45)	0,37
Colitis extensa [n (%)]	20 (44)	9 (40)	11 (50)	
Tratamiento con anti-TNF previo [n (%)]	20 (44)	8 (35)	12 (55)	0,30
Anticuerpos anti-TNF positivos [n (%)]	3 (7)	1 (4)	2 (9)	0,97

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Figura 1. Análisis de la relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y la respuesta temprana al tratamiento. **A.** Diagrama de cajas de la distribución de las concentraciones séricas de vedolizumab obtenidas en la semana 6. **B.** Porcentaje de pacientes con respuesta temprana al tratamiento con vedolizumab para cada cuartil de concentraciones en la semana 6. **C.** Curva ROC (receiver operating characteristic) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y respuesta temprana al tratamiento con el fármaco.



prana al tratamiento. La mediana (RIQ) de las CSV en la semana 6 de los pacientes que respondieron fue más alta que la de los pacientes no respondedores [27,4 (19,0-40,8) µg/ml vs 15,6 (13,4-28,5) µg/ml, $p = 0,018$]. Por otro lado, la distribución de las CSV en cuartiles (Figura 1B) mostró que el porcentaje de pacientes con respuesta temprana fue inferior en el primer cuartil (18%), mientras que para el resto de los cuartiles fue similar (91%, 82% y 73%, respectivamente).

El análisis de curvas ROC de las CSV determinadas en la semana 6 para predecir respuesta temprana al tratamiento mostró un punto de corte de 17,3 µg/ml, con un área bajo la curva (AUC) de 0,726 (IC 95%: 0,551-0,901; $p = 0,023$) (Figura 1C), que corresponde a una sensibilidad del 60% y una especificidad del 92%. Ello mostraría que las CSV > 17,3 µg/ml en la semana 6 son indicativas de respuesta durante la fase de inducción.

En el análisis de sensibilidad (Tabla 2) se observó que, además de las CSV < 17,3 µg/ml obtenidas en la semana 6 (*odds ratio* [OR] de 164,0; IC 95%: 11,0-12.088,4; $p = 0,002$), la presencia de valores elevados de CF al inicio del tratamiento se asoció con una mayor probabilidad de falta de respuesta temprana al tratamiento, aunque no representó relevancia clínica (OR de 1,0; IC 95%: 1,0-1,0; $p = 0,043$).

Relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en las semanas 6 y 14 con la persistencia en la respuesta al cabo de un año de tratamiento

En la tabla 3 se recogen las CSV en las semanas 6 y 14 en los pacientes con y sin respuesta al cabo de un año. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las CSV medias (DE) obtenidas en la semana 6 entre pacientes respondedores y aquellos con pérdida de respuesta en el primer año [30,0 (11,5) vs 22,2 (10,8); $p = 0,030$]. La figura 2A representa el diagrama de cajas de la distribución de CSV en la semana 6 de los dos grupos y la figura 2B la distribución de las CSV en cuartiles junto a la probabilidad de buena respuesta durante el primer año de tratamiento. El porcentaje de buena respuesta fue inferior en el primer cuartil (19%), mientras que para el resto de los cuartiles fue similar (62%). En el análisis de curvas ROC (Figura 2C) se observó un punto de corte de 26,1 µg/ml con un AUC de 0,711 (IC 95%: 0,549-0,872; $p = 0,002$), que corresponde a una sensibilidad del 65% y una especificidad del 71%.

Tabla 2. Variables asociadas con necesidad de intensificación temprana en la semana 10 de tratamiento con vedolizumab

Factor pronóstico	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	Valor P	OR	IC 95%	Valor P	OR	IC 95%
Sexo (ref. mujer)	0,671	-	-	-	-	-
Edad al inicio de vedolizumab	0,359	-	-	-	-	-
Edad al diagnóstico	0,728	-	-	-	-	-
Peso corporal	0,247	-	-	-	-	-
Índice de masa corporal	0,293	-	-	-	-	-
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento	0,353	-	-	-	-	-
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento	0,086	1,0	1,0-1,0	0,043	1,0	1,0-1,0
Extensión CU (ref. proctitis)	0,827	-	-	-	-	-
Tratamiento con anti-TNF previo	0,832	-	-	-	-	-
Anticuerpos anti-TNF positivos	0,239	-	-	-	-	-
Concentración de vedolizumab en semana 6 < 17,3 µg/ml	0,001	18,0	3,6-141,2	0,002	164,0	11,0-12.088,4

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las CSV obtenidas en la semana 14 en los pacientes que mantuvieron buena respuesta al tratamiento durante el primer año frente a aquellos que presentaron pérdida de respuesta y cuyo tratamiento fue intensificado [14,6 (7,0) vs 18,1 (7,0); $p = 0,138$] (Tabla 3). Excluyendo los pacientes con administra-

ciones adicionales en la semana 10 de inducción, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos [14,4 (5,8) vs 17,7 (6,3); $p = 0,292$].

En el análisis de sensibilidad (Tabla 4) no se identificó ninguna variable adicional con influencia en la respuesta sostenida en el primer año de tratamiento.

Tabla 3. Concentraciones séricas de vedolizumab en los pacientes que presentaban respuesta y en los que no la presentaban al año de tratamiento

	Total (n = 45)	Respondedores (n = 23)	No respondedores (n = 22)	Valor P
Concentraciones de vedolizumab en semana 6, µg/ml				
Mediana (RIC)	24,8 (16,8-33,8)	29,9 (19,2-43,2)	18,2 (15,4-26,9)	0,02
Media (DE)	26,0 (11,7)	30,0 (11,5)	22,2 (10,8)	0,03
Concentraciones de vedolizumab en semana 14, µg/ml				
Mediana (RIC)	14,6 (10,6-19,3)	13,5 (9,9-18,0)	18,2 (13,1-20,8)	0,12
Media (DE)	16,4 (7,1)	14,6 (7,0)	18,1 (7,0)	0,14

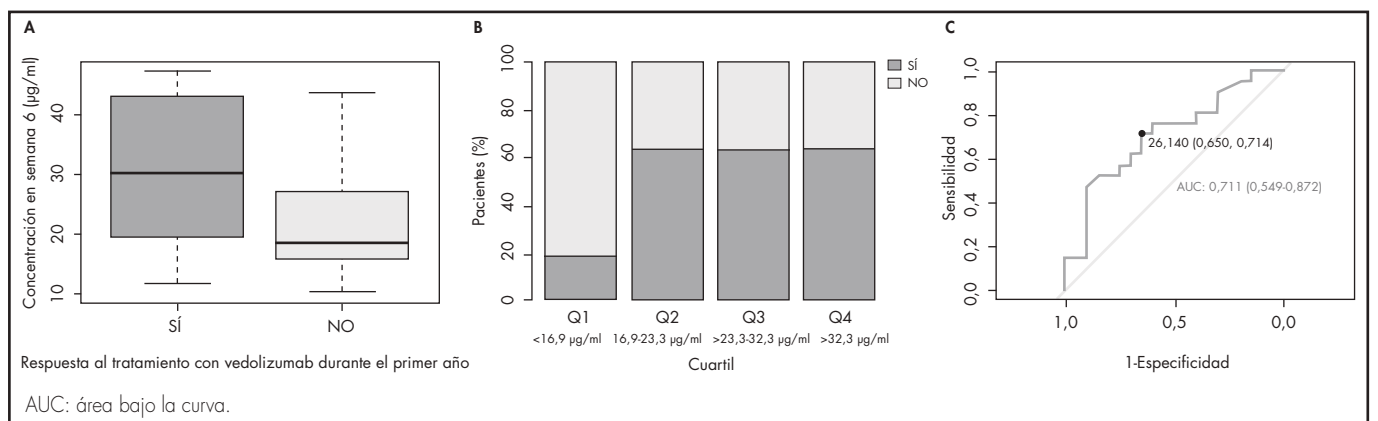
DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 4. Variables asociadas con pérdida de respuesta y necesidad de intensificación del tratamiento con vedolizumab durante el primer año de tratamiento

Factor pronóstico	Análisis univariante		
	Valor P	OR	IC 95%
Sexo (ref. mujer)	0,641	-	-
Edad al inicio de vedolizumab	0,183	-	-
Edad al diagnóstico	0,504	-	-
Peso corporal	0,936	-	-
Índice de masa corporal	0,871	-	-
Proteína C reactiva al inicio del tratamiento	0,213	-	-
Calprotectina fecal al inicio del tratamiento	0,268	-	-
Extensión CU (ref. proctitis)	0,239	-	-
Tratamiento con anti-TNF previo	0,185	-	-
Anticuerpos anti-TNF positivos	0,532	-	-
Concentración de vedolizumab en semana 6 < 26,1 µg/ml	0,010	5,9	1,6- 24,5
Concentración de vedolizumab en semana 14 < 14,6 µg/ml	0,143	-	-

Anti-TNF: fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral; CU: colitis ulcerosa; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Figura 2. Análisis de la relación entre las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y respuesta al cabo del primer año de tratamiento. **A.** Diagrama de cajas de la distribución de las concentraciones séricas de vedolizumab obtenidas en la semana 6. **B.** Porcentaje de pacientes con buena respuesta al tratamiento con vedolizumab durante el primer año para cada cuartil de concentraciones en la semana 6. **C.** Curva ROC (receiver operating characteristic) de las concentraciones séricas de vedolizumab en la semana 6 y buena respuesta al tratamiento con el fármaco durante el primer año.



Discusión

La evidencia disponible en relación con la utilidad de la monitorización de las CSV es aún limitada. Antes de que esta estrategia pueda recomendarse en la práctica clínica, se precisan estudios prospectivos que aporten información sobre los distintos aspectos prácticos de la monitorización. Uno de los puntos clave que queda aún por definir es el momento óptimo para efectuar la determinación de las CSV y ajustar la posología. En general, los grupos de expertos recomiendan utilizar la monitorización reactiva de fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento⁶. Sin embargo, existen dudas sobre la potencial utilidad de la monitorización proactiva, estrategia que consiste en determinar las concentraciones séricas de forma programada en un estadio de enfermedad quiescente, para asegurar una dosificación óptima y mantener unas concentraciones dentro de un intervalo terapéutico, y así poder prevenir los brotes de la enfermedad, evitando el fallo de la terapia. En este sentido, algunos autores⁸⁻¹¹ han propuesto realizar la monitorización de vedolizumab de forma temprana. Por ello, este estudio se planteó con la finalidad de evaluar la utilidad de la medida de las CSV durante la fase de inducción del tratamiento para predecir la respuesta inicial y mantenida a largo plazo.

Se seleccionó una cohorte de pacientes con colitis ulcerosa, ya que en esta patología la eficacia de vedolizumab parece ser similar a la de los fármacos anti-TNF, y además algunos autores señalan una mejor correlación entre las CSV y la respuesta en pacientes con colitis ulcerosa, en comparación con los pacientes con enfermedad de Crohn^{5,22}. Se llevó a cabo un seguimiento prospectivo durante un año. La primera monitorización se efectuó en la semana 6, encontrándose una relación entre las CVS determinadas en ese momento y la respuesta temprana al tratamiento. De hecho, se estableció un punto de corte de 17,3 mg/ml para la respuesta temprana, definida como la no necesidad de administrar una dosis extra de fármaco la semana 10 por falta de respuesta. Hasta la fecha, no se había evaluado la relación entre las CVS determinadas en la semana 6 y la respuesta precoz. No obstante, en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Francia⁸ se observó que la determinación de CSV < 18,5 mg/ml en la semana 6 se relacionaba con la necesidad de acortar el intervalo de dosificación a 4 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Por otra parte, en nuestro estudio se ha propuesto un punto de corte en la semana 6 de 26,1 mg/ml para la respuesta mantenida a largo plazo, definida como la no necesidad de intensificación del tratamiento a lo largo del primer año por pérdida de respuesta. Sin embargo, no fue posible establecer una relación entre las CVS determinadas en el segundo control, llevado a cabo en la semana 14, y la eficacia sostenida, probablemente debido a que un alto número de pacientes habían recibido una dosis extra de fármaco en la semana 10. El punto de corte determinado en nuestro caso para la respuesta a largo plazo es superior al propuesto por algunos autores. Guidi *et al.*¹⁰, en un estudio prospectivo llevado a cabo en 110 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en los que monitorizaron las CSV en las semanas 6 y 14, establecieron un punto de corte en la semana 14 de 16,6 mg/ml, a partir del cual indicaron que existiría una mayor probabilidad de mantener tanto la remisión clínica como la curación de la mucosa durante el primer año, pero no obtuvieron resultados concluyentes en la semana 6. Por el contrario, Yacoub *et al.*⁹, en otro estudio en 44 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal establecieron un punto de corte en la semana 6 de 18,0 mg/ml para la curación de la mucosa en el primer año.

Aunque el hecho de proponer en nuestro estudio un punto de corte superior, de 26,1 µg/ml, con el fin de mantener la respuesta a largo plazo podría plantear dudas en relación con la seguridad, estudios previos han demostrado que no existe un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios en pacien-

tes que alcanzan concentraciones mínimas elevadas²³. De hecho, otros autores han propuesto valores incluso superiores a nuestro punto de corte. Liefferinckx *et al.*¹¹ en un estudio realizado en 103 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con una mediana de seguimiento de 11 (3-27) meses, demostraron que CSV > 28 mg/ml en la semana 6 predecían una respuesta sostenida.

Entre las limitaciones de este estudio hay que destacar el bajo número de pacientes que ha sido posible incluir en el mismo, al haberse seleccionado únicamente una población con diagnóstico de colitis ulcerosa. Además, no se cuantificó el título de AAV en pacientes con bajas CSV, lo que podría haber evitado el cambio a otras líneas de tratamiento. Tampoco fue posible realizar un estudio genético de los polimorfismos relacionados con vedolizumab que podrían incluirse en el análisis de covariables. Por otra parte, la naturaleza prospectiva del estudio constituye uno de sus puntos fuertes. Adicionalmente, dado que los márgenes terapéuticos de los fármacos pueden variar en función de la patología, el hecho de seleccionar una población tan específica, que no incluye pacientes con enfermedad de Crohn, constituye una de las fortalezas del estudio. Sería necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados en cohortes mayores para confirmar la utilidad clínica de la monitorización reactiva frente a la ausencia de monitorización en las diferentes enfermedades inflamatorias.

En conclusión, se ha observado una relación entre las CSV determinadas en la semana 6 y la respuesta temprana y mantenida a la terapia en pacientes con colitis ulcerosa, lo que avala la monitorización temprana durante la fase de inducción, con el fin de individualizar la posología y aumentar la eficacia del tratamiento.

Financiación

Este trabajo se ha llevado a cabo con la ayuda de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) a través de las ayudas a la investigación e innovación en el ámbito de la farmacia hospitalaria, convocatoria 2018-2019.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a:

R. Fernández Caballero, A. Fernández Pordomingo, M. García Alvarado, M. C. Piñero Pérez y V. Prieto Vicente (Hospital Universitario de Salamanca).

N. Borruel Sainz, F. Casellas Jordá y M. Q. Gorgas Torner (Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona).

J. Guardiola Capón (Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona).

J. S. Pérez Blanco (Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca).

Conflicto de intereses

Fernando Muñoz ha prestado asesoría científica y ha impartido conferencias para Takeda.

Aportación a la literatura científica

La información sobre la utilidad de la monitorización de las concentraciones séricas de vedolizumab es aún limitada, especialmente al inicio del tratamiento.

El estudio pone de manifiesto que la determinación de las concentraciones en la semana 6 ayudaría a optimizar el tratamiento en pacientes con concentraciones < 17,3 µg/ml, y que una concentración ≥ 26,1 µg/ml predeciría una respuesta mantenida al año de tratamiento.

Bibliografía

1. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: a focus paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):216-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv190
2. European Medicines Agency. Ficha técnica Entyvio (vedolizumab) [Internet] [consultado 29/06/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
3. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437-44. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw092
4. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079
5. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, *et al.* A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1287-301. DOI: 10.1007/s40262-017-0546-0
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al.*; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734

7. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, *et al.*; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21. DOI: 10.1056/NEJMoal215739
8. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, *et al.* Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1750-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.023
9. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, Di-Bernado T, De Carvalho Bittencourt M, Nancey S, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):906-12. DOI: 10.1111/apt.14548
10. Guidi L, Pugliese D, PanicTonucci T, Bertani L, Costa F, Privitera G, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict treatment persistence over the first year in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(9):1189-97. DOI: 10.1177/2050640619873784
11. Liefferinckx C, Minsart C, Cremer A, Amininejad L, Tafciu V, Quertinmont E, *et al.* Early vedolizumab trough levels at induction in inflammatory bowel disease patients with treatment failure during maintenance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):478-85. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001356
12. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, De Bruyn M, Compennelle G, Tops S, *et al.* Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1937-46. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.040
13. Ungaro RC, Yarur A, Jossen J, Phan BL, Cheifetz E, Sehgal P, *et al.* Higher trough vedolizumab concentrations during maintenance therapy are associated with corticosteroid-free remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13(8):963-9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz041
14. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with ustekinumab, vedolizumab and tofacitinib in inflammatory bowel disease. *J Clin Med.* 2021;10(6):1242. DOI: 10.3390/jcm1006124
15. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, Fasanmade AA, Wyant T, Parikh A, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(2):188-202. DOI: 10.1111/apt.13243
16. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, *et al.* Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1655-68.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.037
17. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(8):837-48. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1630273
18. Pouillon L, Vermeire S, Bossuyt P. Vedolizumab trough level monitoring in inflammatory bowel disease: a state-of-the-art overview. *BMC Med.* 2019;17(1):89. DOI: 10.1186/s12916-019-1323-8
19. Ungar B, Malickova K, Hanžel J, Abu-Arisha M, Paul S, Rocha C, *et al.* Dose-optimization for loss-of-response to vedolizumab- pharmacokinetics and immune mechanisms. *J Crohns Colitis.* 2021;A10:ijab067. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijab067
20. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6. DOI: 10.1002/ibd.20520
21. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-70. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx008
22. Singh S, Dulai PS, Van de Casteele N, Battat R, Fumery M, Boland BS, *et al.* Systematic review with meta-analysis: association between vedolizumab trough concentration and clinical outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):848-57. DOI: 10.1111/apt.15484
23. Sengupta NK, Azizov A, Halder S, Xenodemetropoulos T, Armstrong D, Tse F, *et al.* Higher vedolizumab serum levels do not increase the risk of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(7):800-5. DOI: 10.1080/00365521.2020.1780470