TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



Pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y análisis de factores asociados

Nombre del Tutor Clínico: Ramón Pajares Villarroya

Servicio del Tutor: Digestivo

Nombre del Tutor Metodológico: Dr Gonzalo Saco Ledo

Nombre del Alumno: Sara Prats Castillo

Hospital: Hospital Universitario Infanta Sofía

Villaviciosa de Odón, Mayo 2026

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores, Ramón Pajares Villarroya y Gonzalo Saco Ledo, la oportunidad de realizar este trabajo, así como la entrega y cercanía que me han dedicado. Vuestros consejos e ilusión serán siempre una guía a la que volver.

A mis padres, Silvia y Xescu, y a mi hermano Paco: vuestra confianza, generosidad y amor constituyen un refugio al que regresar y el cimiento sobre el que seguir construyendo en el futuro. Sois y siempre seréis el mayor de los ejemplos.

A mis abuelos, Joan, Catalina y Camila, por devolverme a la infancia con cada gesto y por ser mi mayor fuente de orgullo y admiración.

A mis amigos, por las sonrisas de complicidad y los bastones en el camino; qué suerte haber podido compartirlo con vosotros.

Y, en especial, a mis tías, María y Belén, que, me lleve a dónde me lleve esta profesión, siempre le darán un objetivo esencial. Espero que os sintáis orgullosas.

En último lugar, a los pacientes, que son quienes realmente dan sentido a cada hora de estudio, a cada sonrisa y a cada lágrima. Para mí siempre será el mayor de los privilegios poder formar parte de vuestro proceso y prometo esforzarme por estar a la altura de esta oportunidad que me brinda la vida de ejercer lo que más me apasiona.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

ABSTRACT AND KEY WORDS

1. INTRODUCCIÓN……...1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS……...3
3. METODOLOGÍA…….…….…….4
   - 3.1. Diseño…….…….……...4
   - 3.2. Ámbito y Población de estudio…….……..4
   - 3.3. Cálculo del Tamaño Muestral…….....5
   - 3.4. Variables…… 5
   - 3.5. Recogida de datos.…… 5
   - 3.6. Análisis estadístico…….……6
   - 3.7. Aspectos éticos y legales……7
4. RESULTADOS…….... 7
   - 4.1. Análisis descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas…….….8
   - 4.2. Análisis de supervivencia……..…9
   - 4.3. Comparación de características según pérdida de respuesta a vedolizumab.……..…..10
   - 4.4. Tiempo hasta la pérdida de respuesta…….…..……..12
5. DISCUSIÓN…….…….……...12
6. CONCLUSIONES…….……..…..…15
7. BIBLIOGRAFÍA…….…….16
8. ANEXOS……..……19
   - 8.1. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramienta de IA……19
   - 8.2. Resolución positiva del CEIm o Comisión……..20
   - 8.3. Tabla de variables…….……22
9. CARTA AL EDITOR DERIVADA DEL TFG Y SOMETIDA AL SPANISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY…….……24
   - 9.1. Comprobante de sumisión…….…….24
   - 9.2. Versión sometida de la Letter to the Editor…….. 25

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción y objetivos: la enfermedad inflamatoria intestinal es una patología crónica que se caracteriza por presentar periodos de remisión intercalados con brotes de actividad. En su tratamiento, el uso de terapias biológicas ha supuesto un avance mayúsculo. Pese a ello, la pérdida de respuesta a uno de estos tratamientos, denominado vedolizumab, supone una limitación importante a su utilización. El objetivo de este estudio fue analizar la pérdida de respuesta a vedolizumab mediante un análisis de supervivencia, así como explorar factores sociodemográficos, clínicos y analíticos asociados.

Metodología*:* se trata de un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal en el Hospital Universitario Infanta Sofía, en el cual se incluyeron pacientes tratados con vedolizumab entre los años 2017 y 2022. Las variables sociodemográficas, clínicas y analíticas fueron recogidas con el objetivo de desarrollar un análisis descriptivo, bivariado y de supervivencia (Kaplan-Meier).

Resultados: de los 33 pacientes incluidos, un 87,9% presentó pérdida de respuesta a vedolizumab. No se identificaron factores sociodemográficos, clínicos o analíticos con una asociación significativa a dicha pérdida de respuesta, a excepción del tiempo de tratamiento. El análisis de supervivencia estimó una mediana de supervivencia libre de pérdida de respuesta de 41 meses.

Conclusiones: la pérdida de respuesta a vedolizumab es un hallazgo frecuente en la práctica clínica que tiene un componente multifactorial y de difícil predictibilidad. Es por ello que la implementación de estrategias de medicina personalizada que promuevan la anticipación de esta situación proporcionaría un gran valor para los pacientes y el sistema sanitario.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, vedolizumab, pérdida de respuesta, terapias biológicas, análisis de supervivencia.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction and objectives: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition characterized by periods of remission interspersed with flare-ups. The use of biologic therapies has represented a major advance in its treatment. However, loss of response to one of these treatments, vedolizumab, poses a significant limitation to its use. The objective of this study was to analyze the loss of response to vedolizumab through a survival analysis, as well as to explore possible associated sociodemographic, clinical, and biochemical factors.

Methodology: This was an observational, retrospective, and longitudinal study conducted at the Infanta Sofía University Hospital, which included patients treated with vedolizumab between 2017 and 2022. Sociodemographic, clinical, and analytical variables were collected to perform a descriptive, bivariate, and survival analysis (Kaplan-Meier).

Results: Of the 33 patients included, 87.9% experienced a loss of response to vedolizumab. No sociodemographic, clinical, or analytical factors were identified as significantly associated with loss of response, with the exception of treatment duration. Survival analysis estimated a median loss-of-response-free survival of 41 months.

Conclusions: Loss of response to vedolizumab is a frequent finding in clinical practice with a multifactorial component and is difficult to predict. Therefore, implementing personalized medicine strategies that promote anticipation of this situation would provide great value for patients and the healthcare system.

Keywords: inflammatory bowel disease, vedolizumab, loss of response, biologic therapies, survival analysis.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba dos patologías crónicas: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (1–3). Ambas se caracterizan por la presencia de periodos de remisión intercalados con brotes de actividad inflamatoria, lo que conlleva un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Su clínica puede oscilar desde diarrea crónica, dolor abdominal, sangrado rectal y pérdida de peso, hasta la aparición de manifestaciones extraintestinales, como eritema nodoso, uveítis, colangitis esclerosante primaria o espondilitis anquilosante, entre otras. Asimismo, no son despreciables sus complicaciones, entre las que destacan el aumento de riesgo cardiovascular (4) y neoplásico (5). Todo ello implica una importante repercusión tanto en la calidad de vida de los pacientes como en la carga asistencial y en el consumo de recursos sanitarios (6,7).

La fisiopatología de la EII es multifactorial y compleja, siendo el resultado de la interacción entre factores genéticos, ambientales, inmunitarios y relacionados con la microbiota intestinal (3). En este aspecto, se han identificado más de 260 loci asociados al riesgo de EII, la mayoría de ellos vinculados con alteraciones en la función inmunitaria (6). Es reseñable el gen NOD2, el primero descrito en relación con la EC, que codifica un receptor de reconocimiento. Su alteración se ha relacionado con un aumento de la carga bacteriana en la mucosa intestinal, provocando una respuesta inmune inadecuada frente a la microbiota (1). Además, el deterioro del epitelio intestinal supone el sustrato patológico fundamental de la EII, pues una barrera alterada incrementa la producción de citoquinas inflamatorias y la consiguiente desregulación inmunitaria clave en la génesis de esta patología (7).

En cuanto a los factores ambientales, algunos como la vida urbana, la apendicectomía, el uso de bebidas azucaradas y de antibióticos se relacionan con el desarrollo de EII, mientras que otros como la lactancia materna, la actividad física o la infección con Helicobacter pylori parecen reducirlo. En cuanto al tabaquismo, y a pesar de que su mecanismo no está completamente esclarecido, se ha descrito como un factor de riesgo para la EC, mientras que ejerce un efecto protector en la CU (2). Por otro lado, tradicionalmente, el objetivo del tratamiento de la EII se centraba en el alivio sintomático. Sin embargo, en la actualidad se reconoce la importancia del control de la inflamación como estrategia fundamental para prevenir complicaciones y modificar la historia natural de la enfermedad. En este contexto, el consenso STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) propone una serie de objetivos terapéuticos a largo plazo, basados en la remisión clínica, la normalización de biomarcadores y la cicatrización mucosa (la remisión endoscópica, aunque no un objetivo formal, resulta útil para valorar la profundidad de la misma) (8). Este enfoque se traduce en la estrategia “treat-to-target”, que implica una monitorización continua y una adaptación del tratamiento en función de la evolución del paciente, no limitándose únicamente a la mejoría de los síntomas (7,9).

Para evaluar la actividad clínica se emplean índices validados, como el índice de Harvey-Bradshaw en la EC o el índice de Mayo en la CU, que permiten establecer la remisión clínica en base a puntuaciones predeterminadas. Cuando el índice de Mayo no tiene en consideración el aspecto endoscópico de la mucosa se denomina índice de Mayo modificado (10). Por otro lado, la monitorización analítica mediante biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal constituyen herramientas clave, ya que su normalización se asocia con la ausencia de inflamación activa y, en determinadas ocasiones, permite evitar la realización de pruebas de imagen adicionales como método de monitorización de los pacientes (11–13). La calprotectina es una proteína de unión al calcio derivada de neutrófilos que actúa como un marcador sensible de inflamación intestinal. Valores en torno a 150 ± 50 μg/g permiten descartar de forma fiable la presencia de inflamación activa (14). Por su parte, la PCR, aunque menos específica, resulta útil para evaluar la actividad inflamatoria sistémica, que es posible descartar con valores de PCR ≤5 mg/L. En estudios comparativos, se ha observado que la calprotectina es más eficaz para detectar la cicatrización mucosa, mientras que la PCR resulta más útil para valorar la inflamación activa (13).

La introducción de las terapias biológicas ha supuesto un cambio significativo en el tratamiento de la EII. Entre ellas, vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana terapeútica es la integrina α4β7 (15), inhibe selectivamente la migración de linfocitos a nivel de la mucosa intestinal, reduciendo así la inflamación. Esta selectividad le confiere un perfil de seguridad favorable en comparación con otros biológicos (16,17). La eficacia clínica inicial de vedolizumab fue demostrada en ensayos como GEMINI I y II, y posteriormente confirmada en ensayos clínicos pivotales (15–19). A pesar de ello, un porcentaje no desdeñable de pacientes experimenta una pérdida de respuesta al mismo, limitando su efectividad a largo plazo. Entre los factores asociados a la pérdida de respuesta destacan el fracaso previo a anti TNF, ciertas características clínicas individuales (como la presencia de enfermedad perianal, la extensión o el comportamiento de la patología), o los valores analíticos (PCR, albúmina o presencia de anemia, entre otros) (20–24). Es por ello que algunos estudios han predicho una pérdida de respuesta en aquellos con antecedentes quirúrgicos, múltiples líneas de tratamiento con terapias biológicas previas (25–27), corticodependencia en la fase de inducción o una carga inflamatoria basal elevada (20–23,28). En contraste, una menor actividad clínica o inflamatoria, así como un tiempo de evolución más reducido, se han relacionado con una respuesta más óptima (20–22). También, factores asociados a un mayor aclaramiento del fármaco, como un mayor peso corporal o niveles bajos de albúmina, parecen influir en su eficacia (23,24).

Los pacientes que se encuentran en contextos de práctica clínica real con frecuencia presentan múltiples comorbilidades y tratamientos que les otorgan una mayor complejidad a la hora de predecir su evolución clínica o una posible pérdida de respuesta. En consecuencia, los estudios observacionales resultan de gran valor, pues reflejan de forma más fiel la efectividad del tratamiento en la situación asistencial habitual (28), aportando información complementaria acerca de la variabilidad de los

resultados. Desde esta perspectiva, la pérdida de respuesta a vedolizumab constituye un problema clínico trascendente, ya que condiciona la necesidad de modificaciones terapéuticas y puede comprometer su efectividad (7,18). Además, el análisis de supervivencia permite estudiar esta situación desde una perspectiva temporal, de modo que no solo se evalúe la pérdida de respuesta, sino también el momento en el que sucede. Esto puede aportar una visión más pormenorizada de la efectividad del tratamiento, así como del manejo terapeútico y, en consecuencia, de la preselección de los pacientes que se puedan beneficiar del mismo de forma más eficaz. Por lo tanto, resulta enriquecedor profundizar en el análisis de pérdida de respuesta en contextos clínicos reales con la intención de aportar evidencia que permita optimizar las decisiones clínicas y la evolución de la enfermedad de estos pacientes. En este contexto, es importante tener en cuenta los criterios STRIDE II modificados, que incluyen la remisión clínica y la normalización de los biomarcadores PCR y calprotectina fecal (7).

La pérdida de respuesta clínica a vedolizumab se puede evaluar mediante herramientas clínicas y analíticas validadas y ampliamente utilizadas como el índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn y el índice parcial de Mayo para la colitis ulcerosa (8,9). Además en este tipo de estudios, se puede estimar la pérdida de respuesta, e identificar posibles factores predictores que permitan anticiparla. Esto ayuda a optimizar el manejo terapéutico, acortar los tiempos hasta la toma de decisiones clave y mejorar los resultados clínicos. Este enfoque puede favorecer la personalización del tratamiento y el establecimiento de estrategias de seguimiento más precisas, con un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, el presente estudio se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (salud y bienestar), ya que se enfoca en la optimización del tratamiento de enfermedades crónicas, y con el ODS 10 (reducción de las desigualdades) al generar evidencia que pueda proporcionar una atención más equitativa y eficiente en el contexto del sistema sanitario español. Por lo tanto, el objetivo principal del presente estudio fue analizar la supervivencia de pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con EII.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Existe una pérdida de respuesta a vedolizumab clínicamente relevante en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal atendidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía, que puede ser evaluada mediante un análisis de supervivencia.

Se considerará pérdida de respuesta clínicamente relevante a la presencia de al menos uno de los siguientes criterios en un mínimo del 35% de los pacientes: ausencia de remisión clínica según los índices de Mayo y Harvey-Bradshaw, reaparición de alteraciones analíticas como la elevación de la proteína C reactiva (PCR), incremento de los niveles de calprotectina fecal o la presencia de signos de actividad inflamatoria en pruebas de imagen.

Objetivos

Objetivo principal

Estimar la supervivencia de la pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados en el Hospital Universitario Infanta Sofía.

Objetivos secundarios

- Describir las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes analizados.
- Explorar los factores asociados a la pérdida de respuesta a vedolizumab definidos en la tabla de variables.
- Estimar el tiempo hasta la pérdida de respuesta a vedolizumab en los pacientes que presentaron el evento.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional, descriptivo-analítico, longitudinal, retrospectivo, con un periodo de seguimiento de tres años.

3.2. Ámbito y Población de estudio

La muestra del estudio está constituida por pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, atendidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía, que hayan recibido tratamiento con vedolizumab entre los años 2017 y 2022. Se incluirán aquellos pacientes cuyo inicio de tratamiento se haya producido dentro de este periodo y que cuenten con un seguimiento mínimo de tres años, con controles clínicos y analíticos realizados cada seis meses.

Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado de más de 6 meses de EII mediante criterios clínicos, analíticos y radiológicos, siguiendo los criterios de Lennard Jones.
- Los pacientes deben estar en tratamiento con vedolizumab siguiendo el protocolo habitual, así como haber alcanzado la remisión clínica tras el tratamiento de inducción y mantenerla durante la fase de mantenimiento un mínimo de 12 meses.
- Seguimiento mínimo de 3 años con revisión cada 6 meses en base a la práctica clínica habitual, es decir, que incluya monitorización completa clínica y analítica de la respuesta al tratamiento.

Criterios de Exclusión

- Falta de datos clínicos o analíticos durante el diagnóstico o seguimiento.

- Pacientes tratados con vedolizumab que no siguen el protocolo habitual (por ejemplo, aquellos que solo han recibido una dosis y no completaron la inducción).
- Abandono de tratamiento por causas no asociadas a la pérdida de respuesta.

3.3. Cálculo del Tamaño Muestral

Se ha calculado empleando la fórmula de estimación de una proporción con la calculadora GRANMO (versión 8.0). Se ha considerado una proporción de pacientes con pérdida de respuesta a vedolizumab del 35% (18), un nivel de confianza del 80%, un error de precisión del 5% y una proporción de reposiciones del 0% y se estima que se necesita incluir al menos 150 pacientes. A pesar de ello, el número final de pacientes incluidos ha sido inferior al estimado debido a las limitaciones inherentes a un diseño observacional y retrospectivo. Específicamente, la disponibilidad de datos completos en las historias clínicas que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión limitó el tamaño muestral. Además, al tratarse de un estudio realizado en un único centro sanitario, la cantidad de pacientes potencialmente elegibles es limitada. Por tanto, la muestra finalmente incluida representa la totalidad de pacientes que cumplían los criterios previamente desarrollados, proporcionando una cohorte representativa de la práctica clínica real en este contexto asistencial.

3.4. Variables

Las variables recogidas han sido clasificadas en sociodemográficas, clínicas y analíticas, con el objetivo de caracterizar la muestra y evaluar su posible asociación con la pérdida de respuesta a vedolizumab. La variable principal es la pérdida de respuesta a vedolizumab, la cual se ha dicotomizado (sí/no), a partir de tres criterios: la actividad clínica (mediante los índices de Harvey-Bradshaw y Mayo modificado, ya desarrollados en la introducción), la elevación de la PCR y el aumento de la calprotectina fecal. Entre las variables sociodemográficas se han incluído la edad, el sexo y el hábito tabáquico. En lo que respecta a las variables clínicas y analíticas, se ha recogido el tipo y subtipo de enfermedad, el tiempo de evolución, los tratamientos previos recibidos (mesalazina, corticoides y anti TNF), la presencia de anemia, la existencia de enfermedad extraintestinal, el tratamiento quirúrgico previo y el tiempo en meses de tratamiento con vedolizumab. La variable principal y las variables secundarias del estudio, junto con su tipo y codificación, se detallan en la Tabla A1 del Anexo III.

3.5. Recogida de datos

La recogida de datos, que ha sido realizada bajo la supervisión directa del tutor clínico, se ha basado en la revisión de las historias clínicas electrónicas almacenadas en el programa SELENE del Hospital Universitario Infanta Sofía. El proceso se ha realizado de manera seudonimizada. Para ello, se han generado dos bases de datos vinculadas mediante un código de asignación único:

- Una primera base, custodiada exclusivamente por el tutor clínico, que contiene los datos identificativos del paciente junto con el código asignado.

- La segunda base incluye únicamente ese código y los datos clínicos necesarios para la investigación, de modo que carece de información personal de los pacientes. Esta es la única a que ha tenido acceso la estudiante para la elaboración del TFG, asegurando así la confidencialidad de la información.

El uso de los datos se ha realizado conforme a la legislación de la UE sobre datos personales.
Los datos se encuentran almacenados en los sistemas informáticos del hospital y han sido sometidos a su control, de modo que no se trasladarán a dispositivos móviles externos (como USB, discos duros o plataformas personales en la nube).

3.6. Análisis estadístico

Se describen las características sociodemográficas (edad, sexo, tabaquismo) y clínicas de la población del estudio: pérdida de respuesta a vedolizumab, subtipo de enfermedad, presencia de anemia, presencia de manifestaciones extraintestinales, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamientos previos (mesalazina, corticoides y anti-TNF), tiempo en meses de tratamiento con vedolizumab y antecedentes de tratamiento quirúrgico. Las variables continuas, como la edad o el tiempo de evolución de la enfermedad, se presentan mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables categóricas, como el sexo o los tratamientos previos, se expresan en frecuencias absolutas y relativas.

Se analizó la evolución de la respuesta al tratamiento comparando la situación inicial con la observada tras tres años de seguimiento. Dado que ambas mediciones pertenecen al mismo grupo de pacientes, se han empleado pruebas para muestras dependientes: t de Student para muestras pareadas si se cumplen los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, o la prueba de Wilcoxon en caso contrario. Además, se han analizado las posibles asociaciones entre la pérdida de respuesta a vedolizumab y las diversas variables secundarias citadas previamente. Para las variables cualitativas, como son el sexo o el tipo de EII, se ha aplicado la prueba de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre estas variables y la pérdida de respuesta a vedolizumab. Para las variables cuantitativas, como el número de tratamientos previos o el tiempo de evolución de la enfermedad, se ha comprobado si cumplen los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, mediante inspección gráfica con histogramas y las pruebas estadísticas correspondientes. Si ambos supuestos se cumplen, se ha aplicado la prueba t de Student para muestras independientes; en caso contrario, se ha utilizado una prueba no paramétrica alternativa (U de Mann–Whitney). También se realizó, mediante el método de Kaplan-Meier un análisis de supervivencia para estimar el tiempo hasta la pérdida de respuesta a vedolizumab. La variable evento se define como la pérdida de respuesta y el tiempo se explica en meses de seguimiento. Se calculan las probabilidades de supervivencia libre de pérdida de respuesta a distintos puntos temporales y la mediana de supervivencia, junto con su intervalo de confianza al 95%. Se consideró un valor p menor que 0,05 como estadísticamente significativo para todas las comparaciones o relaciones. El análisis se realiza con el software estadístico Jamovi v2.3.

3.7. Aspectos éticos y legales

Este proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Infanta Sofía y del Hospital Universitario de Getafe siguiendo la normativa vigente. La resolución de aprobación se adjunta como anexo a este documento. En este contexto, el manejo de los datos personales de los participantes se ha realizado cumpliendo de forma estricta la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (LOPD) y otras normativas relevantes, como la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Investigación Biomédica. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, la información se obtuvo de bases de datos anónimas. Por este motivo, se solicitó una exención del consentimiento informado al Comité de Ética, la cual fue concedida.

Para la redacción de este trabajo, no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (IA) como ChatGPT. Todo el contenido y las ideas reflejadas en este documento son de autoría propia (ver Anexo 8.1)

4. RESULTADOS

Se realizó una preselección de 71 pacientes que habían sido tratados con vedolizumab en algún momento entre los años 2017 y 2022. Tras la revisión de las historias clínicas, se excluyeron a aquellos que abandonaron el tratamiento previamente al año, presentaban datos incompletos o carecían de un seguimiento en base a los criterios de inclusión del estudio. Finalmente se incluyeron 33 pacientes (Figura 1).

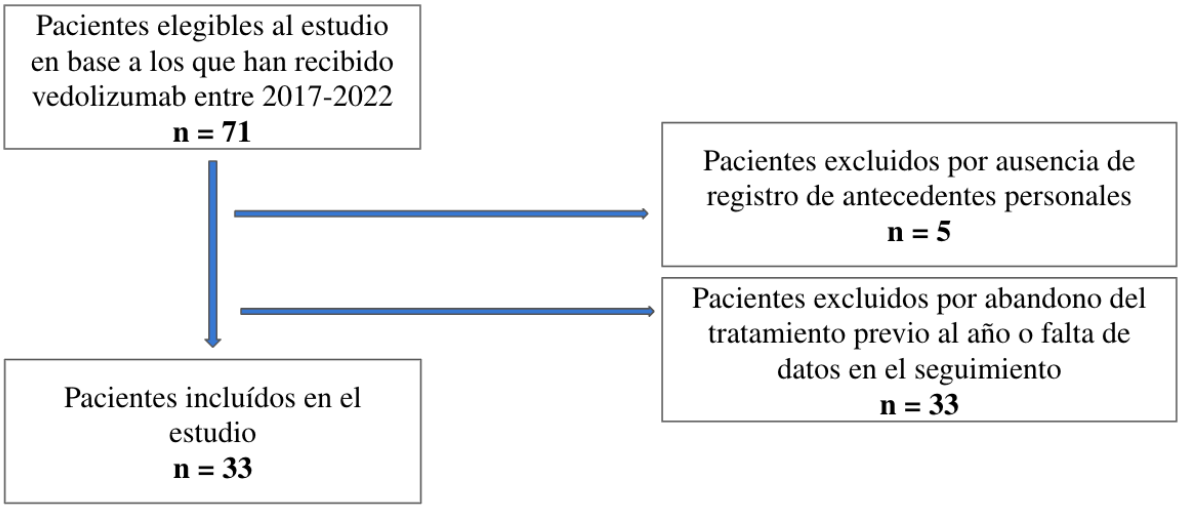


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la muestra.

4.1. Análisis descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas

En el presente estudio se incluyeron un total de 33 pacientes cuya media de edad fue de 57 ± 18,6 años. En cuanto al sexo, el 45,5% (15 pacientes) eran varones y el 54,5% (18 pacientes) mujeres (Tabla 1). Respecto al tabaquismo, el 21,2% (n=7) de los pacientes eran fumadores, frente a un 78,8% (n=26) de no fumadores. Además, en cuanto al subtipo de enfermedad, en aquellos pacientes con EC, predominó la afectación ileal (30,3%, n=10), seguida de la ileocólica (24,2%, n=8) y en último lugar de la exclusivamente cólica (9,1%, n=3); ninguno presentó afectación alta. Respecto a aquellos con CU, resultó mayoritaria la afectación pancolítica (24,2%, n=8), seguida de la colitis izquierda (9,1%, n=3) y en último lugar la proctitis (3,0%, n=1). La mediana de evolución de la enfermedad fue de 13 años (RIC 7-16).

En cuanto a los tratamientos previos recibidos, el 30,3% había recibido mesalazina, el 75,8% corticoides y el 63,6% anti TNF. Por otro lado, únicamente un paciente (3,0%) había sido intervenido quirúrgicamente de forma previa al inicio del tratamiento con vedolizumab. En último lugar, el tiempo medio de tratamiento fue de 41 meses (RIC 25-59).

Tabla 1. Características basales de la muestra

Variable	Valor
Edad (años)	57 ± 18,6
Sexo	
Masculino	15 (45,5%)
Femenino	18 (54,5%)
Tabaquismo	
Fumador	7 (21,2%)
No fumador	26 (78,8%)
Subtipo de enfermedad	
Ileal (EC)	10 (30,3%)
Cólica (EC)	3 (9,1%)
Ileocólica (EC)	8 (24,2%)
Afectación alta (EC)	0 (0,0%)
Proctitis (CU)	1 (3.0%)
Colitis izquierda (CU)	3 (9,1%)
Pancolitis (CU)	8 (24,2%)
Tiempo de evolución de la enfermedad	13 (7-16)

Variable	Valor
Tratamiento previo con mesalazina	
No ha recibido mesalazina	23 (69,7%)
Sí ha recibido mesalazina	10 (30,3%)
Tratamiento previo con corticoides	
No ha recibido corticoides	8 (24,2%)
Sí ha recibido corticoides	25 (75,8%)
Tratamiento previo con anti TNF	
No ha recibido anti TNF	12 (36,4%)
Sí ha recibido anti TNF	21 (63,6%)
Tratamiento quirúrgico previo	
No ha recibido tratamiento quirúrgico	32 (97,0%)
Sí ha recibido tratamiento quirúrgico	1 (3,0%)
Meses de tratamiento con vedolizumab	41 (25-59)

Los datos se expresan como media ± desviación estándar, mediana, rango intercuartílico, o n (%). EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; RIC: rango intercuartílico; anti TNF: anti factor de necrosis tumoral.

4.2. Análisis de supervivencia

Para analizar el tiempo transcurrido hasta la pérdida de respuesta a vedolizumab, se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, incluyendo 33 pacientes, de los cuales 29 presentaron el evento de pérdida de respuesta. La mediana de supervivencia libre de pérdida de respuesta fue de 41 meses (IC 95%: 32–59), lo que indica que el 50% de los pacientes mantuvieron la respuesta al tratamiento durante un periodo superior a dicho tiempo. Además, la probabilidad de mantener la respuesta fue del 97% a los 12 meses, descendiendo al 57,6% a los 36 meses y al 23,6% a los 60 meses (Tabla 2). Por otro lado, la curva de Kaplan-Meier muestra un descenso progresivo en la probabilidad de mantenimiento de respuesta a lo largo del tiempo (Figura 2).

Tabla 2. Estimaciones de supervivencia libre de pérdida de respuesta a vedolizumab

Tiempo (meses)	Pacientes en riesgo	Eventos	Supervivencia (%)	IC 95%
12	32	1	97,0	91-100
36	20	13	57,6	43-77
60	8	11	23,6	12-44

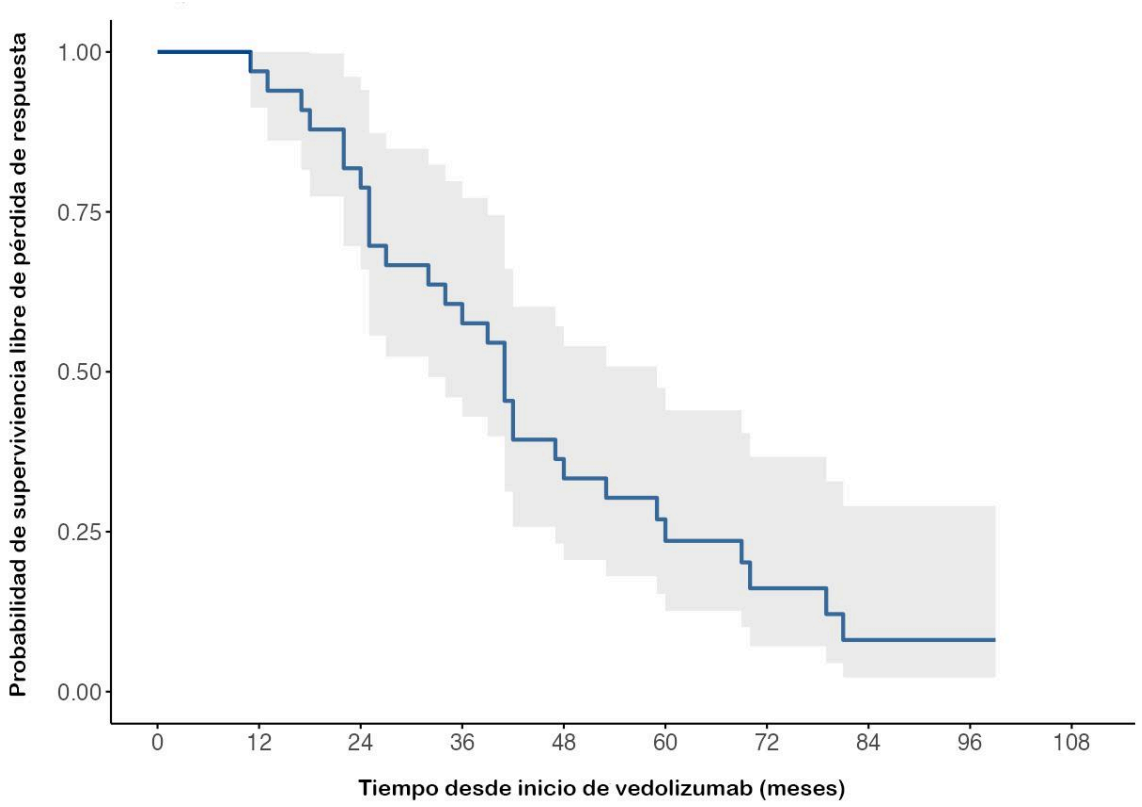


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de pérdida de respuesta a vedolizumab.

4.3. Comparación de características según pérdida de respuesta a vedolizumab

De los 33 pacientes incluidos en el estudio, 29 (87,9%) presentaron pérdida de respuesta, mientras que 4 (12,1%) se mantuvieron en remisión. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las variables clínicas y sociodemográficas utilizadas y la pérdida de respuesta al tratamiento (Tabla 3), las cuales incluyen la edad (p=0,497), sexo (p=0,846), tabaquismo (0,843), subtipo de enfermedad (p=0,813), tiempo de evolución de la enfermedad (p=0,803), tratamiento previo con mesalazina (0,806), tratamiento previo con corticoides (0,970) y tratamiento quirúrgico previo (p=0,706). Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en meses de tratamiento con vedolizumab, siendo menor en pacientes con pérdida de respuesta que en aquellos que no la presentaron (80 meses [RIC: 65,3–93,0] frente a 39 meses [RIC: 25–48]; p=0,008).

Tabla 3. Características clínicas y sociodemográficas según pérdida de respuesta a vedolizumab

Variable	Sin pérdida (n=4)	Con pérdida (n=29)	Valor de p
Edad (años)	63,0 ± 17,9	56,1 ± 18,8	0,497
Sexo			0,846
Masculino	2 (50%)	13 (44,8%)	
Femenino	2 (50%)	16 (55,2%)	
Tabaquismo			0,843
Fumador	1 (25,0%)	6 (20,7%)	
No fumador	3 (75,0%)	23 (79,3%)	
Subtipo de enfermedad			0,813
Ileal (EC)	1 (25,0%)	9 (31,0%)	
Cólica (EC)	0 (0,0%)	3 (10,3%)	
Ileocólica (EC)	1 (25,0%)	7 (24,1%)	
Afectación alta (EC)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Proctitis (CU)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
Colitis izquierda (CU)	0 (0,0%)	3 (10,3%)	
Pancolitis (CU)	2 (50,0%)	6 (20,7%)	
Tiempo de evolución de la enfermedad	12,5 (10,5–15,5)	14 (7–16)	0,803
Tratamiento previo con mesalazina			0,806
No ha recibido mesalazina	3 (75,0%)	20 (69,0%)	
Sí ha recibido mesalazina	1 (25,0%)	9 (31,0%)	
Tratamiento previo con corticoides			0,970
No ha recibido corticoides	1 (25%)	7 (24,1%)	
Sí ha recibido corticoides	3 (75%)	22 (75,9%)	
Tratamiento previo con anti TNF			0,545
No ha recibido anti TNF	2 (50,0%)	10 (34,5%)	
Sí ha recibido anti TNF	2 (50,0%)	19 (65,5%)	
Tratamiento quirúrgico previo			0,706
No ha recibido tratamiento quirúrgico	4 (100,0%)	28 (96,6%)	
Sí ha recibido tratamiento quirúrgico	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
Meses de tratamiento con vedolizumab	80 (65,3–93,0)	39 (25–48)	0,008

Los datos se expresan como n (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según corresponda. Se empleó la prueba de chi-cuadrado para variables cualitativas y la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; RIC: rango intercuartílico; anti TNF: anti factor de necrosis tumoral.

4.4. Tiempo hasta la pérdida de respuesta

En los pacientes que presentaron pérdida de respuesta, el tiempo medio hasta la misma fue de 39,4 meses, con una mediana de 39 meses (RIC: 25-48). Estos hallazgos se alinean con el análisis de supervivencia, que muestra una mediana de supervivencia libre de pérdida de respuesta de 41 meses, constatando una disminución progresiva en la probabilidad de mantenimiento de la respuesta a lo largo del tiempo.

En la Figura 3 se expone la evolución de los parámetros clínicos y analíticos (remisión clínica, niveles de PCR y calprotectina fecal) durante el seguimiento en los pacientes que presentaron pérdida de respuesta, presentando una disminución progresiva de la remisión clínica, así como fluctuaciones en los niveles de PCR y calprotectina fecal a lo largo del tiempo.

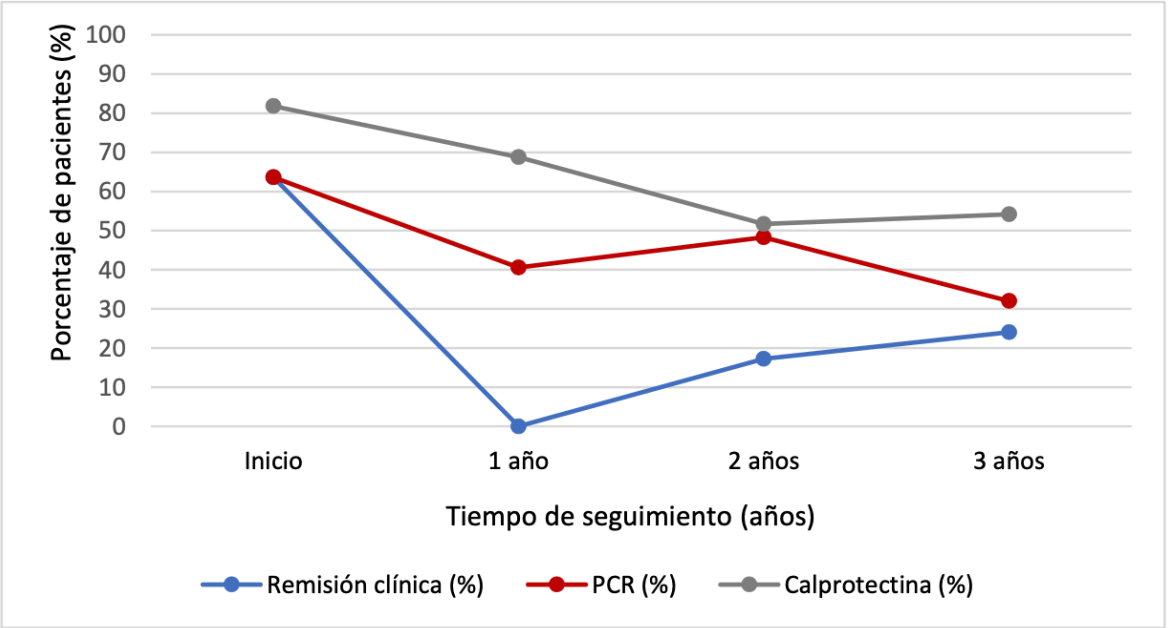


Figura 3. Evolución de la remisión clínica, PCR y calprotectina fecal durante el seguimiento

5. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue analizar la pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con EII en el contexto de la práctica clínica real del Hospital Universitario Infanta Sofía. Se realizó un análisis de supervivencia con el fin de evaluar el tiempo transcurrido hasta su aparición, así como explorar posibles factores clínicos, analíticos y sociodemográficos relacionados con dicha pérdida. El estudio permitió observar una elevada tasa de pérdida de respuesta (87,9%), sin identificarse diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables analizadas, a excepción del tiempo en meses de tratamiento con vedolizumab. Estos resultados sugieren que la pérdida de respuesta a vedolizumab supone un fenómeno frecuente y de difícil predicción en la práctica clínica habitual.

La tasa de pérdida de respuesta descrita en esta cohorte es superior a la reportada en otros estudios de práctica clínica real (7,18,28). El metaanálisis de Peyrin-Biroulet, mostró una pérdida de respuesta de 47,9 por cada 100 pacientes/año en EC y de 39,8 por cada 100 pacientes/año en CU (7,17), o el estudio de Schmidt, en el que se reportaron tasas acumuladas de pérdida de respuesta del 35% a los 12 meses (18). Por otro lado, en un estudio basado en el registro ENEIDA (España), se refirió una pérdida de respuesta del 29% al año de seguimiento (23). Estos estudios ponen de manifiesto la heterogeneidad entre estudios y la relevancia del contexto clínico en la interpretación de los resultados. En esta línea, una posible explicación de los resultados del presente estudio podría ser el mayor tiempo de seguimiento, sustancialmente superior al de otros como el registro ENEIDA, el cual tuvo una media de 10 meses. Por otro lado, el reducido tamaño muestral (n=33), puede magnificar las proporciones observadas, limitando considerablemente la potencia estadística, así como condicionando la capacidad para detectar asociaciones significativas. Esto enfatiza la importancia de la interpretación cautelosa de los resultados del estudio, especialmente en lo referente a la magnitud del efecto observado. Además, debe considerarse que los criterios empleados para definir la pérdida de respuesta en este estudio podrían ser más sensibles que los utilizados en otros, dado que la alteración de cualquiera de los parámetros clínicos o analíticos se consideró indicativa de pérdida de respuesta. Este enfoque podría haber favorecido una mayor detección de eventos y, en consecuencia, una mayor proporción de pérdida de respuesta en comparación con otras series. En cuanto a los estudios GEMINI I y II, aunque demostraron que vedolizumab es superior al placebo tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión, existe una diferencia entre la eficacia observada en ensayos controlados y la práctica clínica real (18,19). Esto sugiere que los pacientes de la práctica real presentan mayor complejidad, con múltiples comorbilidades y, con frecuencia, tratamientos biológicos previos, lo que otorga especial valor a estudios como el presente.

Con respecto a los factores de pérdida de respuesta, variables como el tratamiento previo con anti TNF, el tabaquismo, la elevación de ciertos reactantes de fase aguda, la cirugía previa o la gravedad inicial, entre otros, se han asociado a este fenómeno en múltiples investigaciones (18,28). En cambio, en el presente estudio, no se han observado asociaciones significativas. Este resultado probablemente sea consecuencia del reducido tamaño muestral, que disminuye su potencia y reduce la capacidad de detectar asociaciones relevantes. Aun así, también sugiere que la pérdida de respuesta podría depender de la interacción de múltiples factores, lo que dificulta su predicción mediante variables aisladas. Además, el tiempo de tratamiento con vedolizumab fue la única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor en los pacientes con mantenimiento de la respuesta (80 meses, RIC 65,3-93,0) frente a aquellos que la perdieron (39 meses, RIC 25-48; p=0,008), probablemente en relación con el propio seguimiento clínico. Esto es coherente con la práctica asistencial, pues sugiere que aquellos que pierden eficacia suelen ser candidatos a cambios terapéuticos precoces. El análisis de supervivencia mostró una mediana de supervivencia libre de

pérdida de respuesta de 41 meses; evidenciando un descenso progresivo en la probabilidad de mantenimiento de respuesta, siguiendo la línea de lo demostrado previamente en la literatura. Esta perspectiva temporal analiza la frecuencia de pérdida de respuesta de una forma más pormenorizada y completa.

Desde el punto de vista clínico, estos resultados tienen implicaciones notables, ya que ponen de manifiesto la necesidad de una monitorización integral que incluya parámetros clínicos (como los índices de Mayo y Harvey-Bradshaw), analíticos (PCR y calprotectina fecal) y, cuando está indicado, endoscópicos. La discordancia entre estos datos es un hallazgo frecuente y pone en valor su evaluación conjunta. Adicionalmente, subraya la necesidad de una monitorización estricta de los pacientes, ya que la pérdida de respuesta es un suceso frecuente y objetivable, lo que puede permitir la implementación de estrategias de optimización terapéutica antes de que se produzca un fracaso completo del tratamiento. Por ello, se propone un enfoque clínico basado en la evaluación secuencial de parámetros objetivos y la aplicación de estrategias de optimización. Todo ello enmarcado en un modelo de medicina personalizada, que permita adaptar el tratamiento a las características individuales de cada paciente y mejorar sus resultados clínicos.

Este estudio se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (salud y bienestar), ya que contribuye a mejorar la eficiencia en el uso de las terapias biológicas. Identificar precozmente a aquellos pacientes que pueden ser sub o no respondedores permite, no solo evitar la exposición innecesaria a fármacos potencialmente ineficaces, sino también un mejor uso de los recursos sanitarios y un acceso más temprano de aquellos pacientes que realmente se puedan beneficiar del tratamiento con vedolizumab. Asimismo, guarda relación con el ODS 10 (reducción de las desigualdades), al generar evidencia local que puede aportar información dirigida a la toma de decisiones en el contexto español. Este enfoque promueve la sostenibilidad del sistema sanitario y la equidad en el acceso a terapias biológicas.

Entre las fortalezas del estudio destacan su enfoque en práctica clínica real, el uso de variables clínicas y analíticas validadas y la incorporación de un análisis de supervivencia, que aporta una perspectiva temporal relevante. Además, el seguimiento prolongado permite una mejor caracterización de la evolución de la respuesta al tratamiento. A pesar de ello, este estudio presenta claras limitaciones que deben tomarse en consideración. En primer lugar, la naturaleza del estudio (diseño observacional y retrospectivo), implica un riesgo inherente de sesgos. Además, al tratarse de un estudio unicéntrico, la generalización de los resultados puede verse limitada. También, la recogida de datos mediante el análisis de historias clínicas puede introducir un sesgo de información, ya que las variables recogidas pueden resultar incompletas o incorrectas. Se ha tratado de minimizar este sesgo mediante criterios estandarizados de recogida de datos, así como de una revisión exhaustiva de la información reunida. Por otro lado, hay múltiples variables no registradas que podrían alterar la respuesta al tratamiento, como las características socioeconómicas, la pandemia del COVID 19 u

otros factores ambientales, cuya magnitud no ha podido ser controlada de forma completa en el presente estudio debido a las características de su diseño. Esto imposibilita descartar un posible sesgo de confusión. En cuanto a la duración del seguimiento, pese a reflejar la respuesta de los pacientes a medio plazo, podría ser más extendida. Por último, la limitación más evidente es el reducido tamaño muestral, cuya escasa potencia estadística disminuye la posibilidad de identificar asociaciones significativas.

Los hallazgos de este estudio sugieren nuevas líneas de investigación. Sería de interés realizar estudios con mayor tamaño muestral, diseño prospectivo y multicéntrico, así como incorporar biomarcadores adicionales y evaluar estrategias de optimización terapéutica en distintos puntos del tratamiento (no solo ante una pérdida de respuesta, sino también basados en los niveles objetivo de vedolizumab como medida preventiva). Todo ello permitiría avanzar hacia una estrategia de medicina personalizada, cuyo beneficio podría ser mayor tanto para los pacientes como para la eficiencia del sistema sanitario.

6. CONCLUSIONES

El presente estudio pone de manifiesto que la pérdida de respuesta a vedolizumab fue un fenómeno habitual en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal incluidos, observándose en el 87,9% de los casos. El análisis de supervivencia permitió estimar una mediana de supervivencia libre de pérdida de respuesta de 41 meses, evidenciándose un descenso progresivo en la probabilidad de mantenimiento de la respuesta al tratamiento a lo largo del seguimiento. Además, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas evaluadas, a excepción del tiempo de tratamiento, que fue mayor en los pacientes que mantuvieron una respuesta adecuada. En general, estos resultados sugieren que la pérdida de respuesta a vedolizumab podría estar influida por múltiples factores y ser difícil de anticipar mediante las variables analizadas en este estudio, lo que refuerza la importancia de un seguimiento individualizado y de estrategias de optimización terapéutica en pacientes tratados con vedolizumab.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JACC. 15 de diciembre de 2020;76(24):2895-905. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.027

2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 19 de noviembre de 2009;361(21):2066-78. doi:10.1056/NEJMra0804647

3. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. Mayo Clin Proc. 2019.

4. Nuñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. Gastroenterol Hepatol Engl Ed. marzo de 2021;44(3):236-42. doi:10.1016/j.gastre.2021.02.003

5. Wan Q, Zhao R, Xia L, Wu Y, Zhou Y, Wang Y, et al. Inflammatory bowel disease and risk of gastric, small bowel and colorectal cancer: a meta-analysis of 26 observational studies. J Cancer Res Clin Oncol. 1 de abril de 2021;147(4):1077-87. doi:10.1007/s00432-020-03496-0

6. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. Lancet. 2024 Mar 23;403(10432):1177-1191. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2.

7. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 1 de abril de 2021;160(5):1570-83. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031

8. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. Gastroenterology. 2022 Apr;162(5):1424-1438. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.076.

9. Dignass A, Rath S, Kleindienst T, Stallmach A. Review article: Translating STRIDE-II into clinical reality - Opportunities and challenges. Aliment Pharmacol Ther. septiembre de 2023;58(5):492-502. doi:10.1111/apt.17622

10. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 de abril de 2010;8(4):357-63. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.001

11. AGA Clinical Guidelines Committee, Ananthakrishnan AN, Adler J, Chachu KA, Nguyen NH, Siddique SM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. Gastroenterology. 1 de diciembre de 2023;165(6):1367-99. doi:10.1053/j.gastro.2023.09.029

12. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. Gastroenterology. marzo de 2023;164(3):344-72. doi:10.1053/j.gastro.2022.12.007

13. Ishida N, Takebe T, Takahashi K, Asai Y, Matsuura T, Yamade M, et al. Optimal positioning of biomarkers according to ulcerative colitis activity. Sci Rep. 6 de junio de 2025;15(1):19916. doi:10.1038/s41598-025-04908-2

14. Qiu B, Liang JX, Li C. Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 7 de octubre de 2022;101(40):e30590. doi:10.1097/MD.0000000000030590

15. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Barnes EL, Long MD. ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 3 de junio de 2025;120(6):1187-224. doi:10.14309/ajg.0000000000003463

16. Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, Aali G, Krishna A, Ding NS, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 17 de julio de 2023;7(7):CD013611. doi:10.1002/14651858.CD013611.pub2

17. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 de abril de 2019;17(5):838-846.e2. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.026

18. Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 12 de octubre de 2018;24(11):2461-7. doi:10.1093/ibd/izy171

19. Atreya R, Neurath MF. Mechanisms of molecular resistance and predictors of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 1 de noviembre de 2018;3(11):790-802. doi:10.1016/S2468-1253(18)30265-6

20. 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. 22 de agosto de 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734

21. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711–21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739

22. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 1 de mayo de 2004;126(6):1504-17. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063

23. Wils P, Altwegg R, Buisson A, Vuitton L, Nancey S, Richard N, et al. P0706 Dose intensification of subcutaneous vedolizumab is an effective and safe option in Inflammatory Bowel Disease

patients: Results from the multicentre OPTI-VEDO study. J Crohns Colitis. 1 de enero de 2025;19(Supplement_1):i1378. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae190.0880

24. Pudipeddi A, Chaemsupaphan T, Arzivian A, Kim YS, Paramsothy S, Kariyawasam V, et al. Vedolizumab in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics and the role of immunomodulator co-therapy. Ther Adv Gastroenterol. 19 de enero de 2026;19:17562848251414825. doi:10.1177/17562848251414825

25. Vaughn BP, Yarur AJ, Graziano E, Campbell JP, Bhattacharya A, Lee JY, et al. Vedolizumab Serum Trough Concentrations and Response to Dose Escalation in Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 28 de septiembre de 2020;9(10):3142. doi:10.3390/jcm9103142

26. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Bernado TD, Claudez P, Tedesco ED, 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. 1 de noviembre de 2017;15(11):1750-1757.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.11.023

27. Gergely M, Prado E, Deepak P. Management of refractory inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 1 de julio de 2022;38(4):347-57. doi:10.1097/MOG.0000000000000849

28. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F, Vera I, et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. octubre de 2018;48(8):839-51. doi:10.1111/apt.14930

8. ANEXOS

8.1. Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramienta de IA

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE CHATGPT Y HERRAMIENTAS DE IA

Declaración sobre el uso de ChatGPT y herramientas de IA

Yo, **Sara Prats Castillo**, estudiante del Grado en **Medicina**, y autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado: "**Pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y análisis de factores asociados**",

declaro que:

1. **Uso no permitido:**
    - No he utilizado ChatGPT ni otras herramientas de inteligencia artificial para realizar análisis estadísticos, procesar datos, ni para elaborar de forma automática el contenido principal del Protocolo.
    - El diseño metodológico, la recogida y análisis de los datos, así como la redacción científica del trabajo, son fruto de mi propio esfuerzo académico.
2. **Uso permitido:**
    - Reconozco que he podido emplear ChatGPT y/o herramientas similares exclusivamente como apoyo en:
        - Mejora de la redacción y claridad del texto.
        - Resolución de dudas conceptuales o terminológicas.
3. **Responsabilidad académica:**
    - Soy plenamente responsable de todo el contenido de este Trabajo Fin de Grado.
    - Garantizo que las ideas, aquí presentados reflejan mi propio trabajo, y que cualquier recurso bibliográfico utilizado ha sido adecuadamente citado siguiendo las normas de la universidad.

En Madrid, a **12** de **enero** de 202**6**.

8.2. Resolución positiva del CEIm o Comisión

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 18 de diciembre de 2025 (A12/25) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Sara Prats Castillo, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **"Pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y análisis de factores asociados".**

- **Protocolo:** *Sin versión*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Sara Prats Castillo, alumna del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora Principal y cuyo tutor es el Dr. Ramón Pajares Villarroya, del Hospital Universitario Infanta Sofía.

Lo que firmo en Getafe, a 18 de diciembre de 2025.

Hospital Universitario de Getafe

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **"Pérdida de respuesta a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y análisis de factores asociados".** *Sin versión*

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. Mª Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	Dña. Rocío Álvarez Nido Dña. Mercedes M. Cavanagh Dña. Marina Carbonero García Dña. Ana Isabel Castillo Varón Dña. Patricia Cuenca Gómez Dña. Irene Cuadrado Pérez Dña. Mª Concepción García Escudero Dña. Marta González Bocanegra Dña. Olga Laosa Zafra Dña. Teresa Molina García D. Alfonso Monereo Alonso Dña. Rocío Queipo Matas D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández Dña. Ana Rosa Solórzano Martín

8.3. Tabla de variables

Tabla A1. Descripción y codificación de la variable principal y las variables secundarias

Variables	Tipo de variable	Descripción
Variable principal		
Pérdida de respuesta a vedolizumab (que se evaluará por medio de las siguientes subvariables):	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
1. Actividad clínica de la enfermedad (criterios de Mayo y Harvey Bradshaw)	Cualitativa dicotómica	0: Remisión 1: Actividad
2. Elevación de PCR	Cualitativa dicotómica	0: No (≤5 mg/L) 1: Sí (>5 mg/L)
3. Elevación de calprotectina fecal	Cualitativa dicotómica	0: No (<200 µg/g) 1: Sí (≥200 µg/g)
Variables secundarias		
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa dicotómica	0: Mujer 1: Hombre
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	0: No fumador 1: Fumador
Subtipo de enfermedad	Cualitativa nominal politómica	0: Ileal (EC) 1: Cólica (EC) 2: Ileocólica (EC) 3: Afectación alta (EC) 4: Proctitis (CU) 5: Colitis izquierda (CU) 6: Pancolitis (CU)
Presencia de anemia	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Presencia de enfermedad extraintestinal	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Tiempo de evolución de la enfermedad	Cuantitativa continua	Años desde el diagnóstico de EII

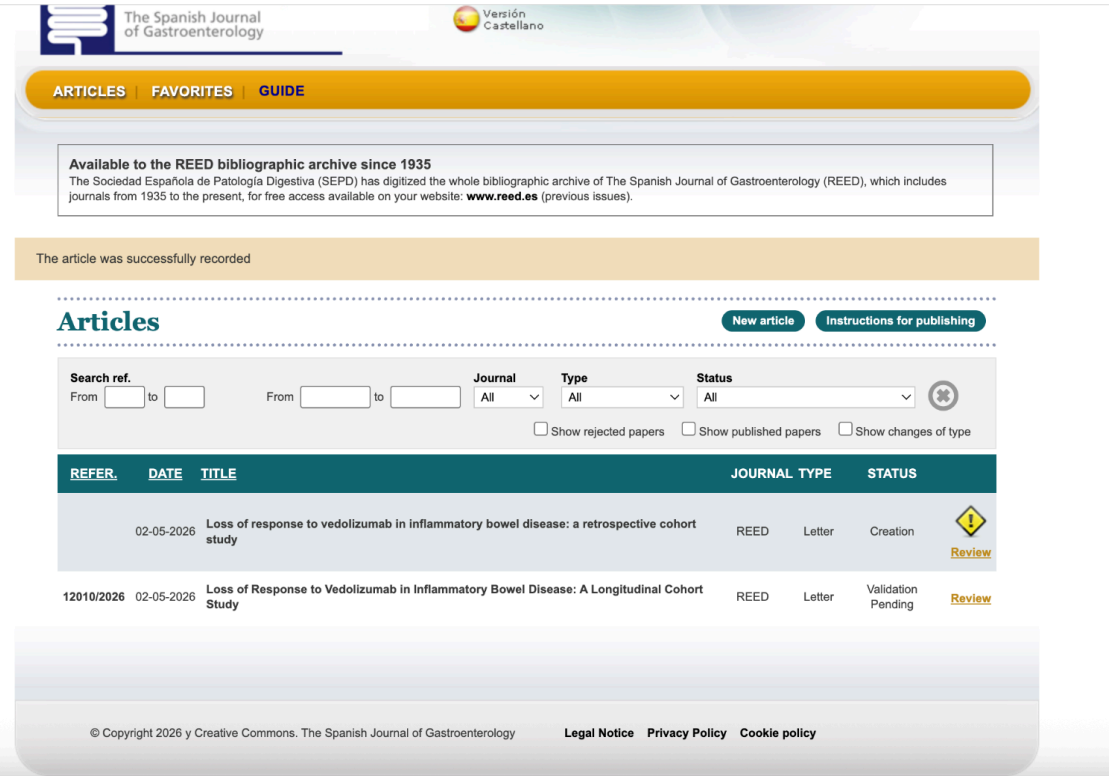
Variables	Tipo de variable	Descripción
Variables secundarias		
Tratamiento previo con mesalazina	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Tratamiento previo con corticoides	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Tratamiento previo con anti-TNF	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Tiempo en meses de tratamiento con vedolizumab	Cuantitativa continua	Meses cumplidos
Tratamiento quirúrgico previo	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí

9. CARTA AL EDITOR DERIVADA DEL TFG Y SOMETIDA AL *SPANISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*

Como resultado complementario del presente TFG, se sometió a evaluación editorial una *Letter to the Editor* titulada *Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Longitudinal Cohort Study* al *Spanish Journal of Gastroenterology*. En este momento, este documento se encuentra en proceso de revisión editorial, por lo que su envío no implica en ningún caso su aceptación ni publicación definitiva. El fin de incluir este anexo es documentar la transferencia científica de los resultados obtenidos.

9.1 Comprobante de sumisión

Se adjunta la captura del sistema editorial como comprobante de la sumisión de la *Letter to the Editor* al *Spanish Journal of Gastroenterology*. Referencia 12010/2026.



9.2. Versión sometida de la Letter to the Editor

A continuación, se incluye la versión del manuscrito derivado de los resultados obtenidos en el presente TFG y sometido a evaluación editorial al *Spanish Journal of Gastroenterology*,

Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Longitudinal Cohort Study

Authors: Sara Prats-Castillo[1‡] ; Ramón Pajares Villarroya [2], MD; Gonzalo Saco-Ledo[1], PhD

1. Department of Medicine. Faculty of Medicine, Health and Sports. Universidad Europea de Madrid, Madrid, Spain
2. Department of Gastroenterology. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Spain

‡ **Corresponding author:**

Sara Prats Castillo

e-mail: saraprats2002@gmail.com

The manuscript contains 554 words

Competing interests: No competing interests.

Funding: none.

Authors' contributions:

Sara Prats-Castillo: study design, statistical analysis, and writing the manuscript draft. Ramón Pajares Villarroya: study design, clinical data, and critical review of the manuscript. Gonzalo Saco-Ledo: contribution to manuscript draft.

Dear Editor,

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, is a chronic condition characterized by alternating periods of remission and flare-ups, with a significant impact on quality of life (1-3). The introduction of biologic therapies has shifted treatment goals towards sustained remission and mucosal healing (4-6). Vedolizumab, a gut-selective monoclonal antibody targeting the α4β7 integrin, has demonstrated efficacy in both induction and maintenance of remission (1-3). However, a considerable amount of patients experience loss of response (LOR), limiting its long-term effectiveness (3). The aim of this study was to evaluate LOR to vedolizumab using survival analysis and to analyze associated sociodemographic and clinical factors in a cohort of patients with IBD.

We conducted a retrospective, observational, longitudinal study including patients with IBD treated with vedolizumab between 2017 and 2022 at the Hospital Universitario Infanta Sofía. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario de Getafe (A12/25). Patients aged ≥18 years with confirmed IBD and at least 3 years of follow-up were included. Those with incomplete data or early discontinuation unrelated to LOR were excluded. The primary outcome was LOR to vedolizumab, defined by the presence of clinical activity (Harvey–Bradshaw Index or partial Mayo score), elevated C-reactive protein, or increased fecal calprotectin. Associations were analyzed using chi-square and t-test or non-parametric equivalents. Kaplan–Meier analysis was performed to estimate LOR-free survival. Statistical significance was set at $p<0.05$. A total of 33 patients were included in the study. The mean age was 57 ± 18.6 years, and 54.5% (n=18) were female. The median of disease evolution since receiving a diagnosis was 13 years (IQR 7–16). A majority of patients had received prior treatments: 30.3% had received mesalazine, 75.8% corticosteroids, and 63.6% anti-TNF therapy. Only one patient (3.0%) had undergone prior surgery. The median duration of vedolizumab treatment was 41 months (IQR 25–59). LOR occurred in 29 patients (87.9%), while in 4 (12.1%) remained. No significant associations were observed between LOR and baseline variables, including age, sex, smoking status, disease subtype, or prior treatments. However, treatment duration was significantly longer in patients who maintained response (80 vs 39 months; p=0.008). Regarding the Kaplan–Meier analysis, median LOR-free survival was 41 months (95% CI: 32–59). The probability of maintaining response was 97% at 12 months, 57.6% at 36 months, and 23.6% at 60 months (Figure 1).

This study demonstrates a high rate of LOR to vedolizumab and a progressive decline in treatment effectiveness over time. The observed rate is higher than that reported in previous studies (5,7,8), which may be explained by longer follow-up and broader LOR criteria. No clear predictors of LOR were identified, supporting the hypothesis that treatment response is multifactorial and difficult to anticipate based on singular variables. The only significant factor was treatment duration, likely

reflecting clinical decision-making and treatment adjustments. These findings highlight the importance of close monitoring using both clinical and biochemical markers, as well as the need for individualized therapeutic strategies. Limitations of the present study include the retrospective design, small sample size, and single-center setting. In conclusion, loss of response to vedolizumab is frequent and occurs progressively over time. Its prediction remains challenging, reinforcing the need for personalized approaches in the management of inflammatory bowel disease.

References

1. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JACC. 2020;76(24):2895-905. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.027

2. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2066-78. doi:10.1056/NEJMra0804647

3. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. Mayo Clin Proc. 2019.

4. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. Lancet. 2024 ;403(10432):1177-1191. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02586-2.

5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031

6. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. Gastroenterology. 2022 Apr;162(5):1424-1438. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.076.

7. Shmidt E, Kochhar G, Hartke J, Chilukuri P, Meserve J, Chaudrey K, et al. Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(11):2461-7. doi:10.1093/ibd/izy171

8. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F, Vera I, et al. Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(8):839-51. doi:10.1111/apt.14930

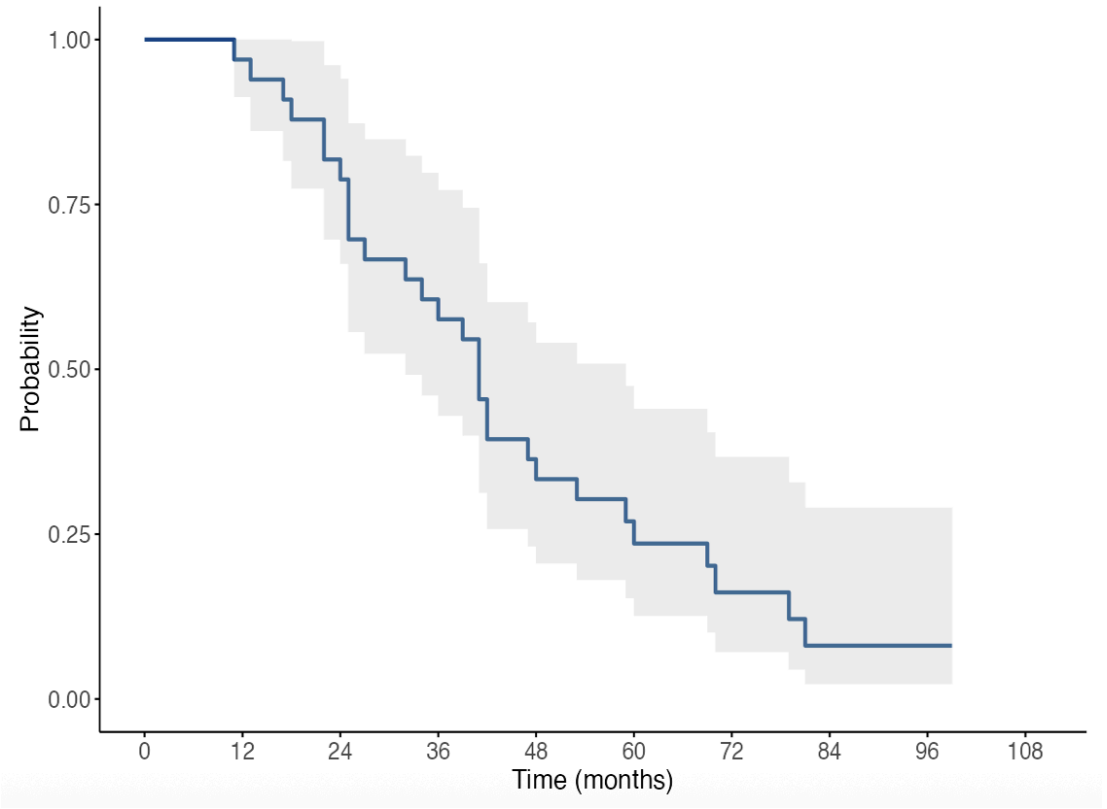


Figure 1. Kaplan–Meier curve showing loss-of-response-free survival during vedolizumab treatment