



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Predictores clínicos de fracaso a los
aminosalicilatos como tratamiento de
mantenimiento en la Colitis Ulcerosa**

Alumno: Martí Aguado, David

Tutor: Sergio Padilla Urrea

Resumen:

INTRODUCCIÓN: Los aminosalicilatos (5-ASA) suponen una opción como tratamiento de mantenimiento en la Colitis Ulcerosa (CU), siendo considerados eficaces cuando no se precisa de terapia adyuvante (fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos) en el curso de la enfermedad. La hipótesis principal del estudio postula que se puede predecir, mediante variables clínicas, la necesidad de terapia adyuvante además del 5-ASA, para el mantenimiento de la remisión. **OBJETIVO:** Evaluar, analizar y cuantificar el impacto de las diferencias fenotípicas entre ambos grupos de terapia de mantenimiento: 5-ASA en monoterapia versus terapia adyuvante. **MÉTODOS:** Estudio analítico de cohortes, observacional, retrospectivo, de una serie de 627 pacientes en tratamiento de mantenimiento con 5-ASA tras un primer brote de CU. Se analizó la expresión fenotípica en el momento del diagnóstico y a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. **RESULTADOS:** La media de edad al diagnóstico fue 38 años, siendo el 56% hombres. El tratamiento de mantenimiento con 5-ASA en monoterapia fue eficaz en el 64% de casos. Éstos pacientes presentaron una edad superior al diagnóstico ($p=0,01$) y un seguimiento más corto ($p=0,006$). Al diagnóstico, el grupo de terapia adyuvante mostró un mayor riesgo de padecer CU extensa ($OR=1.8$, $p=0,001$), historia familiar de cáncer colorrectal (CCR) ($OR=2.5$, $p=0,04$), y una mayor tendencia a ser hombres ($p=0,056$). Con el curso de la enfermedad, el grupo de terapia adyuvante mostró un mayor riesgo de padecer complicaciones ($OR=23$, $p=0,00$), manifestaciones extraintestinales ($OR=2,3$; $p=0,00$), CCR ($OR=2,5$; $p=0,04$) y hospitalizaciones ($OR=6,5$; $p=0,012$). Las variables independientes incluidas en el modelo multivariante alcanzaron una capacidad predictiva del 71%. **CONCLUSIONES:** Las variables fenotípicas son capaces de predecir la necesidad del tratamiento adyuvante, además del 5-ASA, para el mantenimiento de la remisión en la CU.

Abstract:

INTRODUCTION: The first line maintenance treatment in Ulcerative Colitis (UC) is 5-aminosalicylate (5-ASA), which is considered effective when patients do not need adjuvant therapy (immunomodulators, biologic therapies or surgical procedures) throughout the course of their disease. This study aims to predict, with phenotypic characteristics, the need of adjuvant therapy in addition to 5-ASA for maintenance of remission. **OBJECTIVE:** To evaluate, analyze and quantify the impact of phenotypic differences between both maintenance therapy groups: 5-ASA monotherapy vs adjuvant therapy. **METHODS:** Observational, analytical, retrospective, cohort study of all UC cases followed in a single center Inflammatory Bowel Disease Unit. The study analyzed the phenotypic expression at the time of diagnosis, and throughout the disease course. A multivariable analysis was performed to predict outcomes of maintenance therapy using only these phenotypic characteristics. **RESULTS:** The study cohort included 627 patients with a median follow-up of 6 years. Maintenance of remission was reported in 64% of 5-ASA monotherapy group. Monotherapy group had a higher median age at diagnosis ($p=0.01$) and a shorter follow-up duration ($p=0.006$). At diagnosis, the adjuvant therapy group showed a higher risk for extensive UC ($OR=1.8$, $p=0.001$), family history of CRC ($OR=2.5$, $p=0.04$), and gender tended to be male ($p=0.056$). With the course of the disease, the adjuvant therapy group had a higher proportion of patients with extraintestinal manifestations ($OR=2.3$, $p=0.00$), complications ($OR=23$, $p=0.00$), CRC ($OR=2.5$, $p=0.04$) and hospitalizations ($OR=6.5$, $p=0.012$). The multivariable logistic regression model reached a predictive capacity of 71%. **CONCLUSION:** Phenotypic variables can predict the need for adjuvant therapy, in addition to 5-ASA, for maintenance of remission in CU.

Palabras clave (DeCS):

Colitis Ulcerosa

Recurrencia

Mesalamina

Key words (MeSH):

Colitis, Ulcerative

Recurrence

Mesalamine

Abreviaturas:

CU: Colitis Ulcerosa.

EI: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

5-ASA: aminosalicilatos / mesalazina.

AF: antecedentes familiares.

CCR: cáncer colorrectal.

E1: Clasificación Monteral de extensión de la enfermedad con afectación proctosigmoidea.

E2: Clasificación Monteral de extensión de la enfermedad con afectación de colon izquierdo.

E3: Clasificación Monteral de extensión de la enfermedad con afectación de todo el colon.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

RIQ: rango intercuartílico.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

RR: riesgo relativo

OR: odds ratio

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

ÍNDICE

1. **Resumen: página 1**
2. **Palabras clave y abreviaturas: página 2**
3. **Índice: página 3**
4. **Introducción: páginas 4-5**
5. **Hipótesis y objetivos: página 6**
6. **Material y métodos: páginas 7-9**
7. **Plan de trabajo, marco estratégico, medios disponibles para la realización del proyecto y presupuesto del estudio: páginas 10-12**
8. **Resultados: páginas 13-19**
9. **Discusión: páginas 20-21**
10. **Conclusión: página 22**
11. **Bibliografía: páginas 23-24**
12. **Anexos: página 25**



Introducción

La Colitis Ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EII), de etiología multifactorial, que afecta a la mucosa y submucosa del colon y recto [1]. La historia natural de la CU alterna habitualmente periodos de inactividad o remisión con otros de exacerbación o brotes de actividad inflamatoria; lo que obliga a distinguir estrategias de tratamiento diferentes [2]. Se ha observado que determinados tratamientos de mantenimiento disminuyen la probabilidad de nuevos brotes de actividad [3]. La elección del tratamiento de mantenimiento en la CU está determinada por la extensión y la gravedad de la enfermedad, su curso (frecuencia de exacerbaciones), el fracaso al tratamiento de mantenimiento previo, el tratamiento utilizado para inducir la remisión, la seguridad del tratamiento de mantenimiento, la localización y el patrón de la enfermedad, la presencia de complicaciones, y la prevención del cáncer [4].

A pesar de que la definición de remisión varía entre estudios, lo cual hace que las comparaciones sean difíciles [5], el consenso europeo de la ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) declara que el objetivo de la terapia de mantenimiento es mantener la remisión libre de esteroides definida clínica y endoscópicamente. [4]. Los aminosalicilatos (ácido 5-aminosalicilato; 5-ASA) suponen una opción destacada como tratamiento de mantenimiento, siendo considerados como primera línea terapéutica tras la inducción de la remisión en brotes leves-moderados con mesalazina o corticosteroides [1]. El reciente meta-análisis Cochrane mostró que el fracaso para mantener la remisión clínica o endoscópica de 5-ASA oral vs placebo fue de 0.69 (IC del 95% 0,62-0,77) [6]. A pesar del perfil de eficacia y seguridad demostrado con los 5-ASA, su uso ha sido motivo de controversias dado que más de la mitad de los pacientes con CU tienen una recaída al año del brote de su enfermedad. La aparición de nuevas alternativas terapéuticas [7-9], justifican la necesidad de marcadores predictivos de respuesta terapéutica a los 5-ASA como tratamiento de mantenimiento. La corticorrefractariedad, la corticodependencia, la contraindicación para el uso de corticoides y la falta de eficacia e intolerancia a los aminosalicilatos suponen las principales indicaciones en la escalada terapéutica hacia fármacos inmunosupresores o biológicos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad.

La mayoría de los estudios de terapia de mantenimiento para la CU han reclutado pacientes en remisión clínica y endoscópica. En dichos estudios, los esteroides no están permitidos como terapia concomitante. El criterio de valoración es la ausencia de recaída después de 12 meses (definida como un aumento en la frecuencia defecatoria, con sangrado rectal, confirmado por endoscopia) [10]. Con este diseño de estudio se han estudiado marcadores clínicos, genéticos, endoscópicos, histológicos, serológicos y fecales; pero aún no se ha encontrado un predictor preciso y fiable, con fines pronósticos y terapéutico [11]. Predictores clínicos de recaída han sido probablemente los más estudiados [12-14]. La edad temprana al diagnóstico, el sexo femenino, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el estrés, se asocian con un mayor porcentaje de recaídas clínicas [15-17]. La colitis extensa al diagnóstico representa un predictor independiente de colectomía, se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR), y con un aumento de la mortalidad [18]. El tabaco y la apendicetomía previa son considerados factores protectores contra el desarrollo de una enfermedad grave [19-20].

Este estudio, pretende aportar un nuevo enfoque para la evaluación de la terapia de mantenimiento, valorando la eficacia de los aminosalicilatos y no en las recaídas.

Distinguiendo claramente entre los escenarios de remisión de la actividad (tratamiento de mantenimiento) y brote de actividad (tratamiento de remisión), los 5-ASA como tratamiento de mantenimiento en la CU, pueden ser considerados como eficaces cuando los pacientes no precisan de fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos a lo largo del curso de su enfermedad. La intensificación de aminosalicilatos o el uso intercurrente de corticoides debido a recaídas, no se considera ausencia de eficacia de los 5-ASA como tratamiento de mantenimiento. El impacto que pretende tener este estudio es considerar si se debe optar por “tratamientos más agresivos” en determinados pacientes para mantener el estado de remisión de la enfermedad, y evitar un curso evolutivo de mal pronóstico con exacerbaciones. A pesar de los numerosos estudios realizados para el tratamiento de mantenimiento en la CU, no hay ninguno que permita tipificar mediante variables clínicas qué pacientes fracasaran a los 5-ASA en monoterapia como tratamiento de mantenimiento.



Hipótesis

Hipótesis conceptual: Las características fenotípicas de los pacientes con Colitis Ulcerosa predicen la necesidad de terapia adyuvante (fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos) a los aminosalicilatos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad tras un primer brote de actividad inflamatoria.

Hipótesis operativa: Las variables fenotípicas ofrecen una capacidad predictiva superior al 75% en cuanto a la necesidad de alternativas terapéuticas a los aminosalicilatos para el mantenimiento de la remisión en pacientes con Colitis Ulcerosa. Se usa como punto de corte el 75% porque se toma como referencia los resultados de precisión en la predicción de recaída valorado mediante estudios endoscópicos.

Objetivos

El objetivo principal del estudio es determinar si las características clínicas de los pacientes con CU, tras alcanzar la fase de mantenimiento y quedar únicamente con monoterapia con aminosalicilatos, predicen la evolución de la enfermedad en términos de necesidad o no de intensificación terapéutica. Es decir, analizar mediante variables clínicas (sin hacer uso de variables analíticas, endoscópicas ni radiológicas) la capacidad de predicción de respuesta al uso de aminosalicilatos en monoterapia como tratamiento de mantenimiento de la CU.

Objetivos específicos:

- Estimar la incidencia de pacientes que requieren alternativas terapéuticas a los aminosalicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la Colitis Ulcerosa.
- Describir las características de la muestra.
- Evaluar, analizar y cuantificar el impacto de las diferencias fenotípicas entre ambos grupos de terapia de mantenimiento: 5-ASA en monoterapia versus terapia adyuvante.

Planteamiento de la pregunta de investigación (pregunta PICO):

¿Se puede predecir mediante variables clínicas qué pacientes con Colitis Ulcerosa necesitarán alternativas terapéuticas a los aminosalicilatos como tratamiento de mantenimiento en su enfermedad inflamatoria intestinal crónica?

P (población): pacientes con Colitis Ulcerosa diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 2006 y 2015, tras un primer brote agudo de enfermedad inflamatoria intestinal que, tras alcanzar el estado de remisión, requieren tratamiento de mantenimiento con aminosalicilatos.

I (intervención): características clínicas de los pacientes que requieren alternativas terapéuticas (fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos) a los aminosalicilatos como terapia de mantenimiento a lo largo del curso de su enfermedad.

C (comparación): características clínicas de pacientes que se mantienen en remisión de la enfermedad, únicamente con aminosalicilatos como terapia de mantenimiento.

O (outcome): análisis de variables clínicas que diferencian ambos grupos terapéuticos.

Material y métodos

Diseño y definiciones

Se realizó un estudio analítico observacional de cohortes, retrospectivo, de una serie de pacientes con CU en tratamiento de mantenimiento, controlados y seguidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 2006 y 2016. Los pacientes fueron diagnosticados de CU tras un primer brote de actividad, mediante criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos tipificados por Lennard-Jones [21]. Tras obtener la remisión del primer brote de enfermedad, aquellos pacientes que son tratados, en un primer momento, con 5-ASA en monoterapia (independientemente de la dosis y la forma de administración) como terapia de mantenimiento, representan la población diana del estudio. No se tuvo en consideración el tratamiento utilizado durante el brote de actividad según su gravedad de la enfermedad: aminosalicilatos o corticosteroides. Se consideró que un paciente ha alcanzado la fase de mantenimiento (remisión del brote) cuando cumplía los criterios establecidos en el índice de Mayo y Truelove-Witts [10]: normalización de deposiciones en número y ausencia de sangrado, ausencia de dolor abdominal, normalización de parámetros analíticos de inflamación (principalmente PCR y calprotectina) y anemia (hemoglobina por encima de 12), un índice de actividad clínica por debajo de 4 puntos y la ausencia de requerimientos de corticoides. Se considera fracaso al tratamiento de mantenimiento con 5-ASA en monoterapia cuando los pacientes precisen de fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos a lo largo del curso de su enfermedad. El aumento de dosis de 5-ASA, la combinación de formas de administración (oral y tópica) y el uso intercurrente de corticoides, no se considera fracaso terapéutico del tratamiento de mantenimiento, siempre y cuando no se requiera de la terapia adyuvante mencionada (fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos).

Criterios de inclusión

La población accesible del estudio incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CU entre 2006 y 2016, en seguimiento periódico en Consultas Externas del Servicio de Medicina Digestiva, y cuyos datos son registrados en la base de datos Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales (ENEIDA) de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Como criterios de inclusión se consideró: pacientes que, tras la resolución de un primer brote de actividad inflamatoria y alcanzar un estado de remisión de enfermedad, son tratados con 5-ASA en monoterapia como terapia de mantenimiento; tiempo de seguimiento en Consultas Externas de Digestivo de al menos un año, edad superior a los 18 años y firma del consentimiento informado. Como criterios de exclusión se consideró: colitis inflamatorias crónicas indeterminadas, enfermedad de Crohn, no pertenecer al área de atención del Hospital Clínico Universitario de Valencia (por dificultades de seguimiento) e imposibilidad para entender el consentimiento informado. Para el muestreo de los pacientes se llevó a cabo una estrategia consecutiva, no probabilística, incluyendo todos los pacientes disponibles en la base de datos ENEIDA. Se trata de un diseño secuencial con un periodo de reclutamiento largo. El manejo de los pacientes en Consultas Externas de Medicina Digestiva, permitieron un contacto periódico para monitorizar su evolución clínica. Para la realización de este estudio se solicitó la autorización en el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, siendo aprobada la propuesta.

Variables

Como variables del estudio, se analizó la expresión fenotípica en el momento del diagnóstico y a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad en ambas ramas terapéuticas:

- Al diagnóstico de la enfermedad, las variables analizadas fueron:
 - o Edad.
 - o El sexo.
 - o Clasificación de Montreal [22]. Clasificación según la extensión de la enfermedad distinguiendo entre proctitis ulcerosa (E1: limitada a recto, distal a unión rectosigmoidea), colitis izquierda (E2: compromiso distal hacia el ángulo esplénico) y colitis extensa (E3: se extiende de forma proximal desde el ángulo esplénico).
 - o Antecedentes familiares (AF) de enfermedad inflamatoria intestinal (tanto CU como Enfermedad de Crohn).
 - o Consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
 - o Consumo de tabaco, independientemente de la cantidad.

- A lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, las variables analizadas fueron:
 - o Complicaciones de la enfermedad: megacolon tóxico (definido por los criterios diagnósticos de Jalan et al [23]), absceso intraabdominal, hemorragia masiva (rectorragia que precisa de trasfusión de concentrados de hematíes) y perforación), manifestaciones extraintestinales (artropatía periférica, espondilitis anquilosante, colangitis esclerosante primaria, afectación cutánea (principalmente eritema nodoso y pioderma gangrenoso) y ocular (principalmente uveitis).
 - o Duración de seguimiento en Consultas Externas del Servicio de Medicina Digestiva.
 - o Desarrollo de cáncer colorrectal (CCR).
 - o Ingresos hospitalarios por brote de enfermedad inflamatoria.
 - o Mortalidad asociada a la CU.

Cálculo tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se ha usado la variable aminosalicilatos en la CU, debido a que es aquella para la que se necesita una estimación más precisa de los errores muestrales. Se han tomado como criterios: un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80%, una precisión de estimación del 5% y unos valores de variabilidad similares a los recogidos en estudios previos reverenciados en la bibliografía. De esta forma se ha obtenido un tamaño muestral de 150 pacientes.

Análisis estadístico

La recogida de las variables del estudio fue electrónica, a través de la base de datos ENEIDA. Toda la información clínica de los pacientes fue introducida en una base de datos SPSS v22. con la identificación anonimizada. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el test de Chi-cuadrado (variables cualitativas dicotómicas; aquellas variables que mostraron más del 25% de las categorías con un valor esperado menor que 5, se calculó el valor exacto con la prueba de Fisher), U de Mann-Whitney (ya que las variables

cuantitativas no seguían una distribución normal al comprobarlo con test Kolmogorov Smirnov), y un análisis multivariante mediante regresión logística (OR ajustado, IC 95%) para predecir el efecto de las distintas variables del estudio en los resultados de la terapia de mantenimiento (variable dependiente cualitativa dicotómica, éxito o fracaso). El análisis de la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se realizó con el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se expresaron utilizando la media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se expresaron utilizando la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias (%). Las medidas de asociación entre las variables cualitativas se informaron como odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Se consideró estadísticamente significativo un pvalor <0,05.

Sesgos y limitaciones

El estudio presenta algunas limitaciones y errores sistemáticos, derivados del tipo de estudio retrospectivo. A pesar de incluir en el estudio a todos los pacientes con CU seguidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, la menor posibilidad de seguimiento a formas leves de la enfermedad supone un sesgo de selección. Estas formas más leves de la enfermedad se pueden manejar por médicos de atención primaria sin requerir seguimiento en unidades de referencia de un hospital terciario. Además, existe un sesgo de seguimiento ya que la duración de seguimiento mínima que se consideró fue de un año. En el análisis del estudio, no todos los pacientes tienen el mismo tiempo de seguimiento desde el diagnóstico. Aquellos con más tiempo de seguimiento, pueden tener más probabilidad de fracaso terapéutico. Para combatir este sesgo, se ha intentado evaluar el tiempo a fracaso con una regresión de Cox, pero la falta de datos (no se recogió la fecha de cambio de tratamiento a adyuvancia terapéutica) no ha permitido llevar a cabo este análisis. El estudio presenta las siguientes limitaciones:

- No se tiene información sobre el uso de corticosteroides. No se sabe si el grupo de aminosalicilatos en monoterapia requirió ciclos de corticosteroides en algún momento del curso evolutivo de su enfermedad y, por ello, no tenemos información válida en términos de recaída de la enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con aminosalicilatos como terapia de mantenimiento. Recaídas que han sido manejadas con aumento de dosificación de aminosalicilatos es una variable que tampoco ha sido recogida. Este estudio no analiza la variable recaída de la enfermedad sino necesidad de terapia adyuvante como fracaso a los aminosalicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo, el criterio de causalidad no es preciso y fiable. La asociación variable fenotípica – grupo terapéutico carece de un hilo temporal.
- No se puede distinguir el motivo para requerir terapia adyuvante en el tratamiento de mantenimiento. Corticopendencia, corticorretractariedad, fracaso o intolerancia a los aminosalicilatos son las causas principales de escalada terapéutica. La falta de datos no permite distinguir entre estas condiciones.

Plan de trabajo

Inicio proyecto: enero 2016, elaboración del protocolo de investigación y aprobación del CEIC para iniciar el estudio.

Noviembre 2016: puesta en marcha del estudio “Predictores clínicos de fracaso a los aminosalicilatos como tratamiento de mantenimiento en la Colitis Ulcerosa.”

Meses 1º-2º: recogida de datos y elaboración de base de datos.

Meses 3º-6º: Interpretación de los resultados y preparación del manuscrito para su presentación como trabajo final de Master.

Final del proyecto: abril-mayo 2017.

Distribución de tareas: Investigador principal: David Martí Aguado, residente de Medicina Digestiva en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se encargará de la búsqueda bibliográfica, el muestreo de los pacientes, la recogida de datos, la elaboración de la base de datos, el análisis e interpretación de los resultados y la elaboración del trabajo final bajo la tutorización de Sergio Padilla Urrea. El manejo de los pacientes en Consultas Externas de Medicina Digestiva se llevó a cabo por el Dr. Mínguez, la Dra. Boscá-Watts y el Dr. Tosca. Ello ha maximizado las tasas de permanencia y seguimiento en el estudio de los pacientes. Se recogió información del paciente (teléfono, dirección domiciliaria y correo electrónico) que permitía su localización, y se estableció un contacto periódico para monitorizar su evolución clínica.

Experiencia del equipo investigador:

La Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia poseen una amplia experiencia en el campo de la Colitis Ulcerosa, con numerosas publicaciones, proyectos de investigación, y ensayos clínicos según las normas de Buena Práctica Clínica y acorde a la ICH (International Conference on Harmonization). La base de datos ENEIDA ha permitido la publicación de diversos estudios entre los que destaca la publicación: Ballester MP, Martí D, Tosca J, et al. Disease severity and treatment requirements in familial inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2017.

Cronograma de las actividades:

- Noviembre 2016: elaboración del protocolo de Investigación por David Martí. Se obtiene el visto bueno tras las modificaciones del tutor Sergio Padilla.
- Diciembre 2016: el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, autoriza la realización del estudio.
- Enero 2017: recogida de datos y elaboración de base de datos. David Martí.
- Febrero 2017: análisis e interpretación de los resultados. David Martí bajo la tutorización de Sergio Padilla.
- Marzo - mayo 2017: elaboración de Trabajo Final de Máster por David Martí. Corrección del trabajo por Sergio Padilla.



Figura 1. Diagrama metodológico

Marco estratégico

Utilidad y aplicabilidad del estudio en la práctica clínica habitual:

A pesar de que los aminosalicilatos se recomienda como primera línea de tratamiento de mantenimiento en pacientes que han respondido a 5-ASA o esteroides durante el brote de enfermedad, su uso ha sido motivo de controversias dado que más de la mitad de los pacientes con CU tienen una recaída al año del brote de su enfermedad. La aparición de nuevas alternativas terapéuticas, justifican la necesidad de marcadores predictivos de respuesta terapéutica a aminosalicilatos como tratamiento de mantenimiento. El impacto que pretende tener este estudio es considerar si se debe optar por “tratamientos más agresivos” en determinados pacientes para mantener el estado de remisión de la enfermedad por CU y evitar un curso de mal pronóstico con exacerbaciones. El objetivo del presente estudio consiste en evaluar si, tipificar este tipo de pacientes desde el diagnóstico, de manera precisa, fiable y sencilla (utilizando únicamente variables clínicas) puede suponer un cambio en el curso de la enfermedad y en su manejo en la práctica clínica habitual.

Capacidad del proyecto de abordar los objetivos, prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación:

El objetivo de este estudio se basa en la medicina personalizada, preventiva y mínimamente invasiva. La medicina avanza hacia una medicina de precisión y personalizada, pilares en los que se basa este proyecto. El uso de variables clínicas como predictores de respuesta a aminosalicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la CU, representa un método sencillo, individualizado, reproducible, preciso y fiable para discriminar aquellos pacientes que necesitará de adyuvancia terapéutica a lo largo del curso evolutivo de su enfermedad. La mejor tipificación de los pacientes y el pronóstico de su enfermedad avanza en la misma dirección que la medicina de prevención.

Medios disponibles para la realización del proyecto

- Ordenador
- Programa estadístico SPSS.
- Base de datos Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes genéticos y Ambientales (ENEIDA); https://www.perseiconsulting.com/securetrans/324reg9/440gtq8/eneida/main_page/index.asp.
- Seguimiento de los pacientes a través de las Consultas externas y sala de hospitalización del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Presupuesto del estudio:

Para la realización de este estudio no se ha requerido de una fuente de ingresos económicos externos. No existen gastos de personal ni de ejecución. Todos los procedimientos realizados para obtener las variables de interés analizadas, corresponden a la práctica clínica habitual médica del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Resultados

Entre 2006 y 2016 se identificaron 640 pacientes con CU en tratamiento de mantenimiento, controlados y seguidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (registro ENEIDA). Se excluyeron 3 casos por minoría de edad y 10 casos por no presentar un seguimiento superior a un año. De la muestra de 627 pacientes con un seguimiento global de 3098 años pacientes-año que finalmente fue incluida en el estudio, la media de edad al diagnóstico fue 38 (± 16) años y la mediana de seguimiento fue 6 años (± 5), siendo el 56% hombres y el 44% mujeres. Más de la mitad (56%) de los pacientes presentaron una pancolitis ulcerosa (E3 según la clasificación de Montreal) al diagnóstico de su enfermedad. En cuanto a los antecedentes familiares, el 13% de la muestra presentó antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal y el 3% de cáncer colorrectal. En el momento del diagnóstico de la CU, el 19% de la muestra era consumidora de AINEs y el 12% eran fumadores. A lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, el 30% presentó manifestaciones extraintestinales y el 3% complicaciones. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio están reflejadas en la tabla 1.

VARIABLE	
SEXO (n, %)	- Hombre: 346, 55% - Mujer: 281, 45%
Edad (media, RIQ)	38 años (± 16)
Duración seguimiento (mediana, RIQ)	6 años (± 5)
Extensión enfermedad (Clasificación Montreal, n, %)	- E1: 84, 13% - E2: 191, 31% - E3: 347, 56%
Antecedentes familiares (n, %)	- EII: 84, 13% - CCR: 19, 3%
Complicaciones (n, %)	21, 3%
Manifestaciones extraintestinales (n, %)	190, 30%
Consumidor de AINEs (n, %)	116, 19%
Fumadores (n, %)	74, 12%

Tabla 1: Análisis descriptivo de la muestra.

El tratamiento de mantenimiento con 5-ASA en monoterapia fue eficaz en el 64% de casos. Tras el periodo de seguimiento, 403 pacientes se mantuvieron con aminosalicilatos en monoterapia como tratamiento de mantenimiento (la mayoría de ellos con administración vía oral o combinada con tópica) y 224 requirieron de terapia adyuvante para mantener el estado de remisión (principalmente con el uso de inmunomoduladores combinados o no con fármacos biológicos anti-TNF). El diagrama de flujo, con los dos brazos de tratamiento del estudio, queda reflejado en la figura 2.

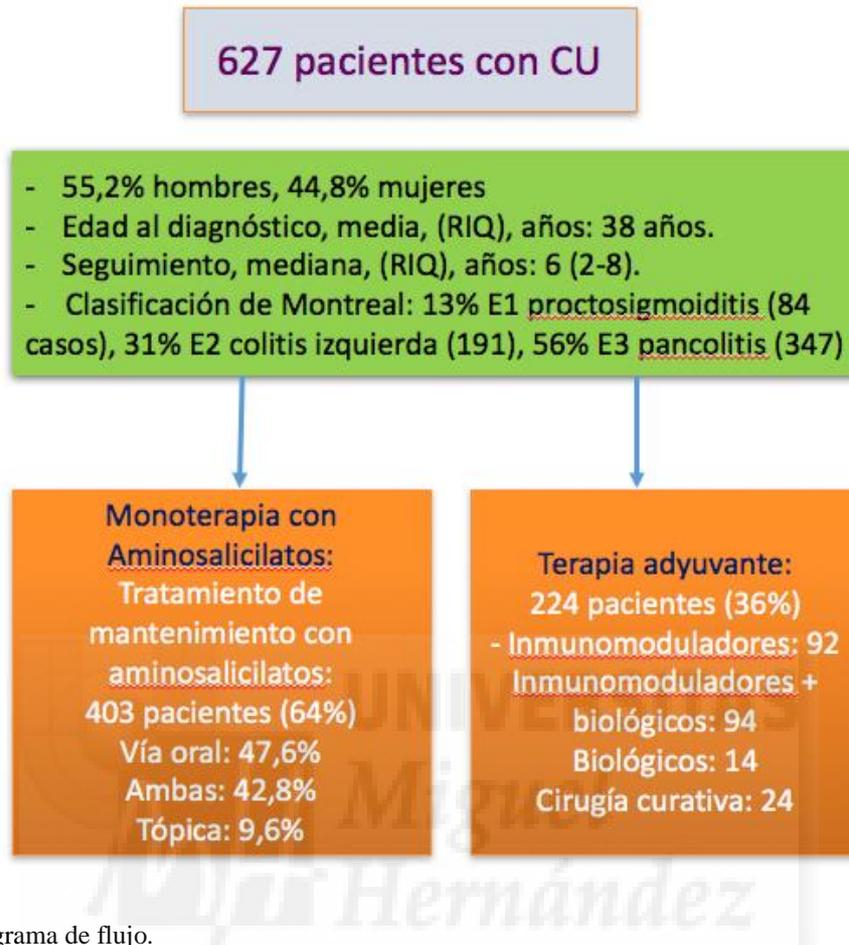


Figura 2. Diagrama de flujo.

El grupo de pacientes que respondió a los aminosalicilatos en monoterapia y se mantuvo en estado de remisión, presentó una edad superior al diagnóstico (40 ± 16 vs. 36 ± 16 ; $p=0,01$; figura 3) y una duración de seguimiento más corta (5 ± 3 vs. 6 ± 3 ; $p=0,006$). Al diagnóstico, el grupo de terapia adyuvante mostró un mayor riesgo de padecer CU extensa (OR=1.8, IC 95%=1,3-2,5; $p=0,001$; figura 4), historia familiar de CCR (OR=2.5, IC 95%=1,1-6,4; $p=0,04$), y una mayor tendencia a ser hombres (52% vs. 60.3% $p=0,056$). No existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a AF EII, consumo de AINE y tabaco. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las distintas formas de administración del 5-ASA (oral, rectal o combinada) entre ambos brazos terapéuticos ($p=0,14$). El análisis univariante entre ambos grupos de tratamiento de las variables de interés queda reflejado en la tabla 2.

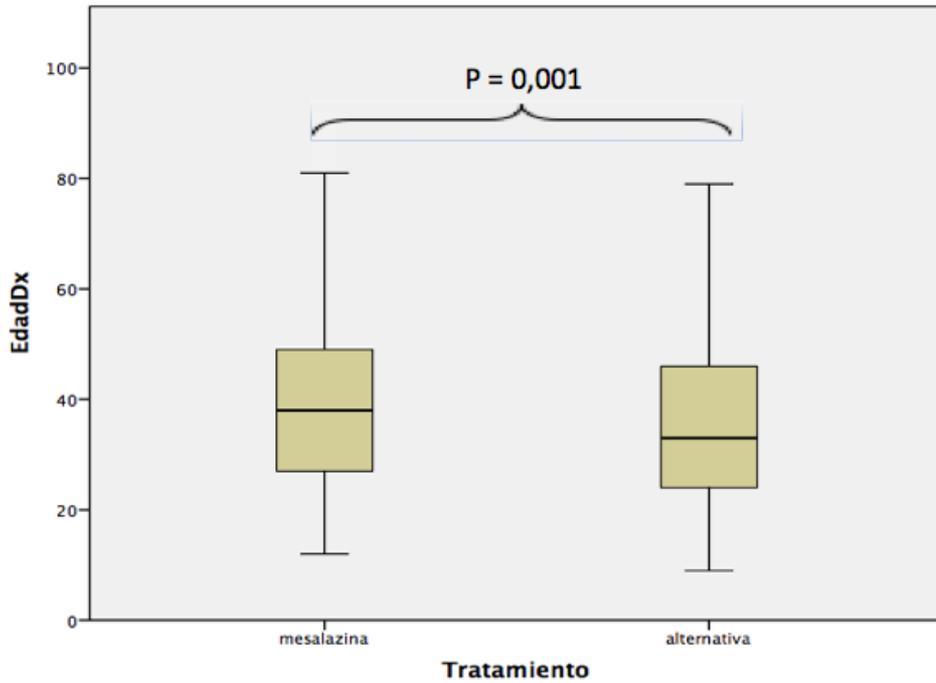
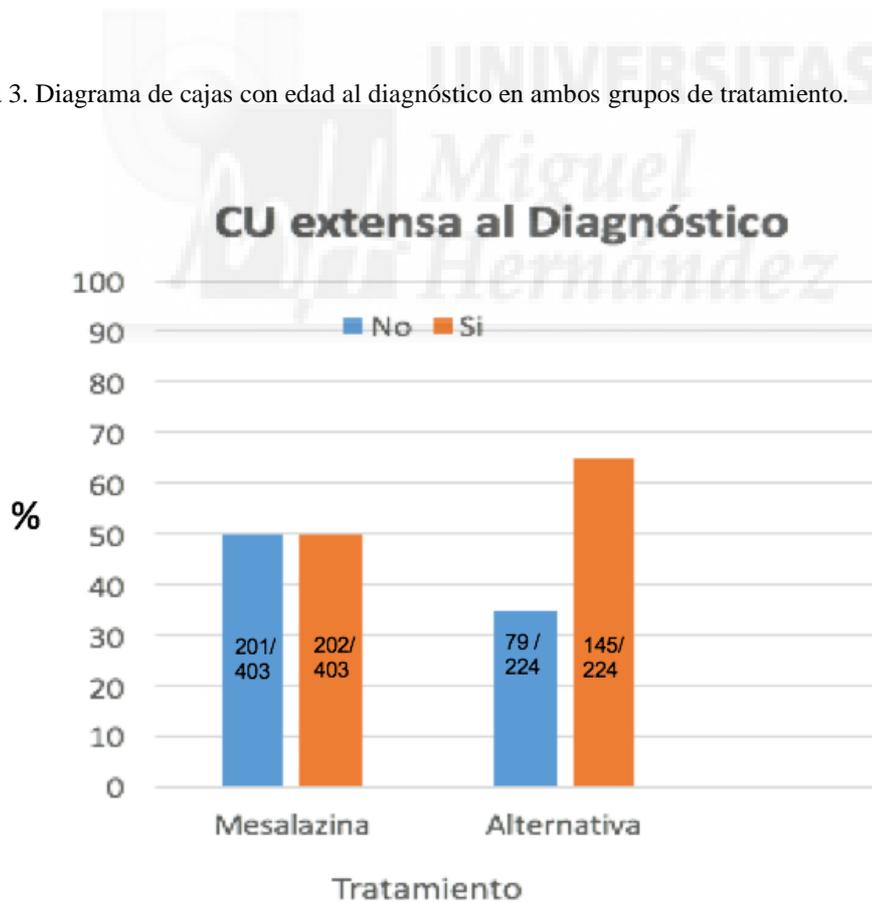


Figura 3. Diagrama de cajas con edad al diagnóstico en ambos grupos de tratamiento.



P= 0.001

Figura 4. Prevalencia de pancolitis ulcerosa (E3 según la Clasificación de Montreal) comparando ambos grupos terapéuticos

VARIABLE	MESALAZINA n (%)	ALTERNATIVA n (%)	SIGNIFICATIVIDAD (p ≤0,05)	OR (IC95%)
E1	63 (16 %)*	22 (10%)	p= 0,047	0,6 (0,35-0,98)
E2	137 (34 %)*	57 (25%)	p= 0,024	0,65 (0,45-0,95)
E3	203 (50%)	145 (65%)*	p=0,001	1,8 (1,3-2,5).
EDAD media al diagnóstico	40 años	36 años*	p= 0,001	
SEXO (hombres)	211 (52%)	135 (60,3%)	p= 0,056	0,7 (0,5-1,01)
AF EII	53 (13%)	31 (14%)	p= 0,8	1,06 (0,7-1,7)
AF CCR	8 (2%)	11 (5%)*	p= 0,04	2,5 (1,1-6,4)
AINE	79 (21%)	37 (17%)	p= 0,27	0,78 (0,5-1,2)
TABACO	51 (12%)	23 (10%)	p= 0,36	0,8 (0,5-1,3)
Complicaciones	2 (0,5%)	19 (8,6%)*	p= 0,00	18,5 (4-80)
Manifestaciones extraintestinales	94 (24%)	96 (43%)*	p= 0,00	2,5 (1,7-3,5)
DURACIÓN SEGUIMIENTO	5 ± 3 años	6 ± 3 años*	p=0,006	
CCR	8 (2%)	11 (5%)*	p= 0,04	2,5 (1,1-6,4)
INGRESOS	2 (0,5%)	7 (3%)*	P= 0,012	6,5 (1,3-31)
MORTALIDAD	0 (0%)	2 (0,9%)	p= 0,057	1,01 (0,9-1,02)

Tabla 2. Análisis univariante comparando ambos grupos terapéuticos.

* Resultados estadísticamente significativos

La tasa de complicaciones y manifestaciones extraintestinales (figura 5) fue mayor en el grupo de terapia adyuvante. Este grupo mostró un mayor riesgo de padecer megacolon tóxico (OR=23, IC 95%=3-176; p=0,00), abscesos intraabdominales (OR=1,02, IC 95%=1-1,1; p=0,00), hemorragia masiva (OR=1,02, IC 95%=1-1,03; p=0,045), artropatía periférica (OR=2,3, IC 95%=1,4-3,5; p=0,00) y espondilitis anquilosante (OR=1,05 IC 95%=1,02-1,09; p=0,00). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas para las variables perforación, colangitis esclerosante primaria, afectación cutánea y ocular. El análisis univariante entre ambos grupos de tratamiento comparando complicaciones y manifestaciones extraintestinales de la CU queda reflejado en la tabla 3.

Con el curso de la enfermedad, el grupo de terapia adyuvante mostró un mayor riesgo de padecer CRC (OR=2,5, IC 95%=1,01-6,4; p=0,04) y hospitalizaciones (OR=6,5, IC 95%=1,3-31; p=0,012). Es decir, La probabilidad de que un paciente, que ingresa por brote de actividad, requiera de tratamiento alternativo a la mesalazina (+/- corticoides). No existen diferencias en términos de mortalidad asociada a la propia enfermedad inflamatoria intestinal (OR=1,01, IC 95%= 0,9-1,02; p= 0,057). Las variables independientes incluidas en el modelo multivariante de regresión logística alcanzaron una capacidad predictiva del 72% empleando edad al diagnóstico, sexo, CU extensa, manifestaciones extraintestinales,

complicaciones, CCR e ingresos (tabla 4). Las variables AF CCR y duración de seguimiento, fue excluida del modelo por considerarse una variable de confusión.

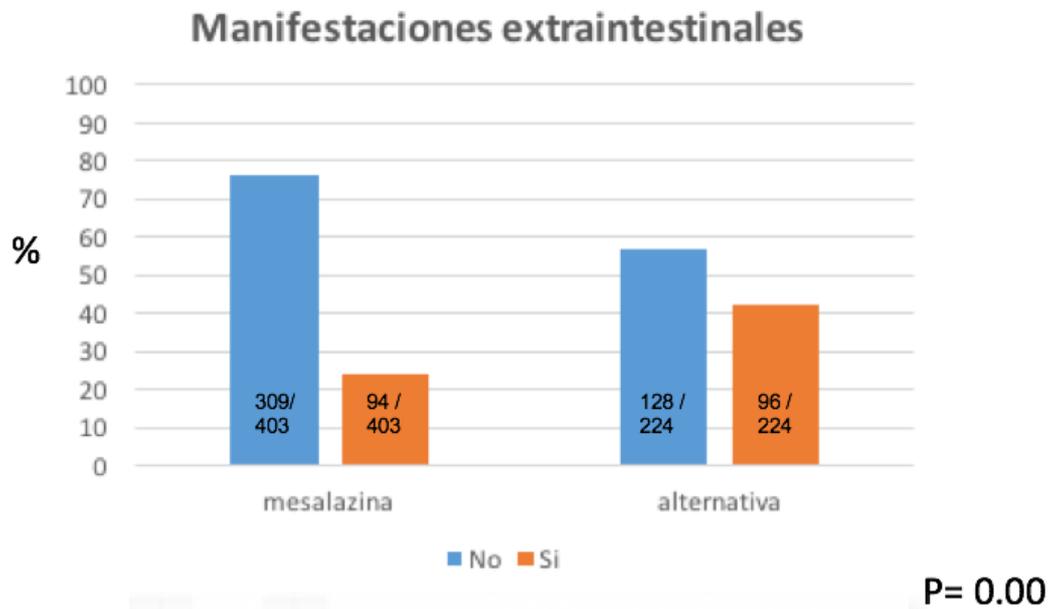
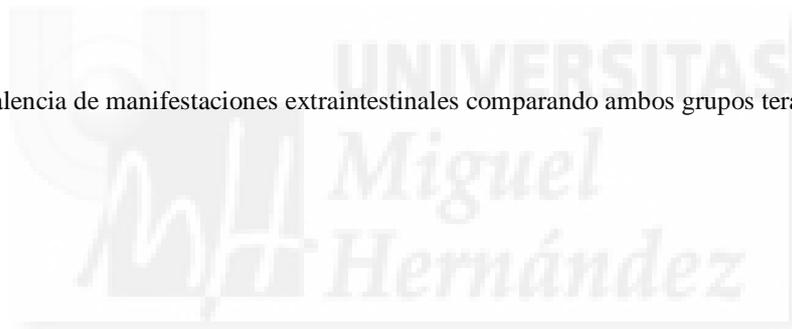


Figura 5. Prevalencia de manifestaciones extraintestinales comparando ambos grupos terapéuticos



VARIABLE	SUBTIPO	MESALAZINA n (%)	ALTERNATIVA n (%)	SIGNIFICAT IVIDAD (p ≤ 0,05)	OR (IC95 %)
Complicaciones		2 (0,5%)	19 (8,6%)*	p= 0,00	18,5 (4-80)
	Megacolon tóxico	1 (0,2%)	12 (5,4%)*	p= 0,00	23 (3- 176)
	Absceso intraabdomial	0 (0%)	4 (2%)*	p= 0,00	1,02 (1-1,1)
	Hemorragia masiva	0 (0%)	3 (1,3%)*	p= 0,045	1,02 (1- 1,03)
	perforación	0 (0%)	2 (0,9%)	p=0,13	1 (0,99- 1,02)
Manifestaciones extraintestinales		94 (24%)	96 (43%)*	p= 0,00	2,5 (1,7- 3,5).
	Artropatía periférica	46 (17%)	57 (31%)*	p= 0,00	2,3 (1,4- 3,5)
	Espondilitis anquilosante	0 (0%)	9 (5%)*	p= 0,00	1,05 (1,02- 1,09)
	Colangitis esclerosante primaria	5 (1,8%)	3 (1,6%)	p= 0,9	0,9 (0,2- 3,8)
	Afectación cutánea	8 (3,1%)	7 (4,1%)	p= 0,58	1,3 (0,5- 3,8)
	Afectación ocular	7 (2,5%)	5 (2,7%)	p= 0,9	1,1 (0,3- 3,4)

Tabla 3. Análisis univariante de complicaciones y manifestaciones extraintestinales, comparando ambos grupos terapéuticos.

* Resultados estadísticamente significativos

VARIABLE	Significatividad	IC 95% inferior	IC 95% superior	Capacidad predictiva
Montreal E3	0,04	1,2	2,4	
sexo	0,009	1,1	2,4	
complicaciones	0,00	3,8	80	
Manifestaciones extraintestinales	0,00	1,7	3,6	
Edad al diagnóstico	0,002	0,97	0,99	
AF CCR	0,08	0,9	6,5	
CCR	0,05	1	7,9	
Ingresos	0,03	1,2	33,4	
Porcentaje global				72%

Tabla 4. Análisis multivariante de regresión logística con tratamiento de mantenimiento como variable dependiente



Discusión

El tratamiento de mantenimiento con 5-ASA en monoterapia fue eficaz en el 64% de casos. Solamente el 36% de la muestra del estudio precisó de terapia adyuvante para mantener el estado de remisión a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Numerosos ensayos clínicos aleatorizados, han demostrado la eficacia de los 5-ASA en el mantenimiento de la remisión en la CU obteniendo resultados similares a los de nuestro estudio. Recientemente, Feagan et al. [6] analizaron en un meta-análisis la eficacia de los 5-ASA en el mantenimiento de la remisión, y observaron que los aminosalicilatos eran superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica. El 41% de los pacientes con 5-ASA recayeron en comparación con el 58% de los que recibieron placebo (RR = 0,69, IC 95%= 0,62-0,77). Este meta-análisis también encontró que no había diferencia entre las formulaciones de 5-ASA en términos de eficacia manteniendo de la remisión a largo plazo. En nuestro estudio, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las distintas formas de administración del 5-ASA (oral, rectal o combinada) entre ambos brazos terapéuticos (p= 0,14).

Predictores clínicos de recaída en la CU han sido documentados en numerosos estudios [12-14]. Este es el primer estudio de eficacia del tratamiento de mantenimiento en la CU que no analiza las recaídas sintomáticas, sino que se centra en predictores de fracaso a los 5-ASA, definiendo como fracaso el requerimiento de alternativas terapéuticas a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. A pesar del cambio de enfoque, los resultados obtenidos son comparables con los otros estudios ya que siguen la misma direccionalidad (el cambio de estrategia terapéutica en el mantenimiento de la remisión va precedido de un curso de recaídas sintomáticas). Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes varones jóvenes, con afectación extensa de su enfermedad al diagnóstico, se asocian con formas más graves de la enfermedad y predicen la necesidad de tratamiento adyuvante además del 5-ASA para el mantenimiento de la remisión. El estudio de C. Bello [24] obtiene resultados similares. A diferencia de este estudio, el análisis multivariante no incluyó la duración de la enfermedad como factor predictivo de fracaso a los 5-ASA (factor predictivo de recaída incluido en el estudio de C. Bello). Al excluir esta variable del análisis multivariante, se controla como factor de confusión la condición que plantea si la CU que responden a los 5-ASA son las que menos tiempo de seguimiento llevan y, por lo tanto, todavía no se ha manifestado la gravedad de la enfermedad. Con el curso evolutivo de la enfermedad, las manifestaciones extraintestinales, la presencia de complicaciones, el CCR y los ingresos por CU se asocian con una enfermedad de mayor gravedad y por lo tanto requieren de inmunomoduladores, terapia biológica o colectomía quirúrgica. El análisis multivariante tampoco incluyó en el modelo predictivo de fracaso a 5-ASA los AF CCR. Al excluir esta variable, se controla como posible factor de confusión la condición que plantea si se trata de manera más agresiva aquellos pacientes con doble riesgo de desarrollar CCR: AF y la CU; como medida médica preventiva no basada en la evidencia.

Con los resultados obtenidos podemos responder a la pregunta de investigación que se planteó al inicio del estudio:

¿Se puede predecir mediante variables clínicas qué pacientes con CU necesitarán alternativas terapéuticas a los aminosalicilatos como tratamiento de mantenimiento en su enfermedad inflamatoria intestinal crónica? Sí, con un valor predictivo positivo del 72%

las características clínicas de los pacientes con CU predicen el fracaso a los 5-ASA en monoterapia como tratamiento de mantenimiento.

P (población): pacientes con Colitis Ulcerosa diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 2006 y 2015, tras un primer brote agudo de enfermedad inflamatoria intestinal que, tras alcanzar el estado de remisión, requieren tratamiento de mantenimiento con aminosalicilatos. Se incluyeron 627 pacientes obteniendo, a diferencia de otros estudios, una población con elevado tamaño muestral.

I (intervención): características clínicas de los pacientes que requieren alternativas terapéuticas (fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos) a los aminosalicilatos como terapia de mantenimiento a lo largo del curso de su enfermedad. Los pacientes varones jóvenes, con afectación extensa de su enfermedad al diagnóstico, y la presencia de manifestaciones extraintestinales, complicaciones, CCR e ingresos durante el curso evolutivo de la enfermedad, se asocian con formas más graves de CU y requieren de tratamiento adyuvante para mantener el estado de remisión.

C (comparación): características clínicas de pacientes que se mantienen en remisión de la enfermedad, únicamente con aminosalicilatos como terapia de mantenimiento. El grupo de pacientes que respondió a los aminosalicilatos en monoterapia y se mantuvo en estado de remisión, presentó una edad superior al diagnóstico (40 ± 16 vs. 36 ± 16 ; $p=0,01$) y una duración de seguimiento más corta (5 ± 3 vs. 6 ± 3 ; $p=0,006$).

O (outcome): análisis de variables clínicas que diferencian ambos grupos terapéuticos. Las variables independientes incluidas en el modelo multivariante de regresión logística alcanzaron una capacidad predictiva del 72% empleando edad al diagnóstico, sexo, CU extensa, manifestaciones extraintestinales, complicaciones, CCR e ingresos. La variable AF CCR y duración de seguimiento, fueron excluidas del modelo, considerándose unas variables de confusión.

La validez externa de los resultados puede verse comprometida porque en nuestra muestra existe una elevada proporción de pancolitis ulcerosa (56%). Ello puede ser debido a que el estudio se realizó en un hospital terciario de referencia en la EII, donde se remiten casos graves de la enfermedad con difícil manejo en consultas ambulatorias. Esto puede sesgar la muestra y conferirle una naturaleza de mayor gravedad. El resto de características de las muestras presentan características homogéneas con las poblaciones de CU. Como limitaciones del estudio se ha de destacar el diseño del estudio (estudio de cohortes retrospectivo que dificulta la comprobación del criterio de causalidad) y la no inclusión en el análisis de variables como la gravedad del primer brote, adherencia a la mesalazina, y tratamiento corticoideo concomitante que podrían aumentar la capacidad discriminatoria entre ambos grupos de tratamiento.

Conclusión

La eficacia de los aminosalicilatos en monoterapia como tratamiento de mantenimiento para la CU en la práctica clínica habitual de un hospital terciario es del 64%. Se considera eficacia terapéutica, cuando no se precise de fármacos inmunosupresores, biológicos o procedimientos quirúrgicos a lo largo del curso de su enfermedad. Las variables clínicas son capaces de predecir los requerimientos terapéuticos en el tratamiento de mantenimiento de la CU. La colitis extensa, los pacientes varones jóvenes y la historia familiar de CCR son características fenotípicas en el momento del diagnóstico de la enfermedad, que predicen la necesidad de tratamiento adyuvante además del 5-ASA para el mantenimiento de la remisión. Con el curso de la enfermedad, es posible discriminar entre ambos grupos terapéuticos con mayor precisión y fiabilidad. La presencia de manifestaciones extraintestinales, complicaciones e ingresos hospitalarios se asocian con un aumento en la predicción de requerimientos terapéuticos.

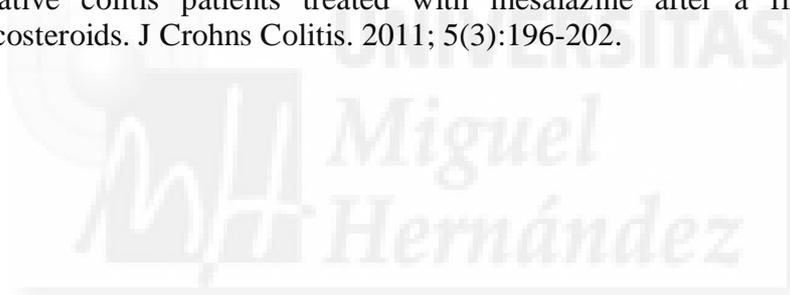
Recomendaciones futuras investigaciones

El estudio realizado solamente incluye las variables clínicas como predictores de fracaso a los aminosalicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la CU. Estas variables analizadas representan una “fotografía” del paciente, basándose en la medicina personalizada y de prevención. Se han de tener en cuenta en la práctica clínica habitual, para considerar qué pacientes se pueden beneficiar de tratamientos “más agresivos” en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad. Probablemente, el uso de variables no fenotípicas (analíticas, biomarcadores fecales, endoscópicas o radiológicas) permitiría discriminar con mayor precisión y fiabilidad entre ambos grupos de tratamiento. Un análisis más completo, combinando distintos tipos de variables, obtendría diferencias de mayor magnitud entre ambos grupos terapéuticos y mayor capacidad predictiva de discriminación. Una de las causas principales a la falta de eficacia de los aminosalicilatos es la falta de adherencia farmacéutica. En el hilo de esta línea de investigación, se plantea el futuro objetivo de analizar la adherencia a los aminosalicilatos, factores asociados, y su repercusión en cuanto a los brotes de enfermedad y los requerimientos terapéuticos para el mantenimiento de la remisión de la CU.

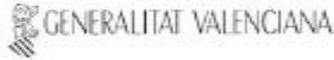
Bibliografía

1. Gomollón F, García López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la Metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(8):1-47.
2. Nos Mateu P, Aguas Peris M. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa. *Medicine*. 2012; 11(5):275-83.
3. Azad Khan AK, Howes DT, Piris J, Truelove SC. Optimum dose of sulphasalazine for maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut*. 1980; 21:232, 40.
4. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 991–1030.
5. Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, et al. Review article: Defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34:113-24.
6. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000544.
7. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000478.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEngl J Med*. 2005; 353:2462-76.
9. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142:257-65.
10. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-86.
11. Liverani E, Scaioli E, Digby RJ, Bellanova M, Belluzzi A. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1017-1033.
12. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3806-3813 [PMID: 22876031 DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3806].
13. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7: 652-659 [PMID: 22298958].
14. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2600-2603 [PMID: 20518080 DOI:10.3748/wjg.v16.i21.2600].
15. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, Ransil B, Wild G, Cohen A, Edwardes MD, Stevens AC. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20 [PMID: 11208709].
16. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 255-263 [PMID:25314574 DOI: 10.3109/00365521.2014.966753].
17. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A. Stress and exacerbation in ulcerative colitis:

- a prospective study of patients enrolled in remission. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1213-1220 [PMID: 10811330].*
18. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P, Vatn M, Stockbrügger RW, Moum B. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507-515 [PMID: 17258717].
 19. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1235-1242 [PMID:16534877 DOI: 10.3748/wjg.v12.i8.1235].
 20. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51: 803-807 [PMID: 12427780]].
 21. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6.
 22. Satsangi J, Siverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 1-15.
 23. Jalan KN, Circus W, Cord WI. An experience with ulcerative colitis: toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57:68-82.
 24. Bello C, Belaiche J, Louis E, et al. Evolution and predictive factors of relapse in ulcerative colitis patients treated with mesalazine after a first course of corticosteroids. *J Crohns Colitis*. 2011; 5(3):196-202.



Anexos:



Hospital Clínic Universitari



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Dña. Cristina Gomis Gozalbo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia.

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 28 de enero de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

Utilidad de los aminosalicilatos orales para mantener la colitis ulcerosa en remisión. Estudio piloto sobre uso de aminosalicilatos en el Hospital Clínic de Valencia.

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Medicina Digestiva y cuyo investigador principal es el Dr. Miguel Minguez Pérez, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la *Declaración de Helsinki* (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO* y los acuerdos del *Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina* (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos.

Valencia, 28 de enero de 2016.

Fdo.: Dra. Dña. Cristina Gomis Gozalbo
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica

Anexo 1. Aprobación del CEIC.