

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.

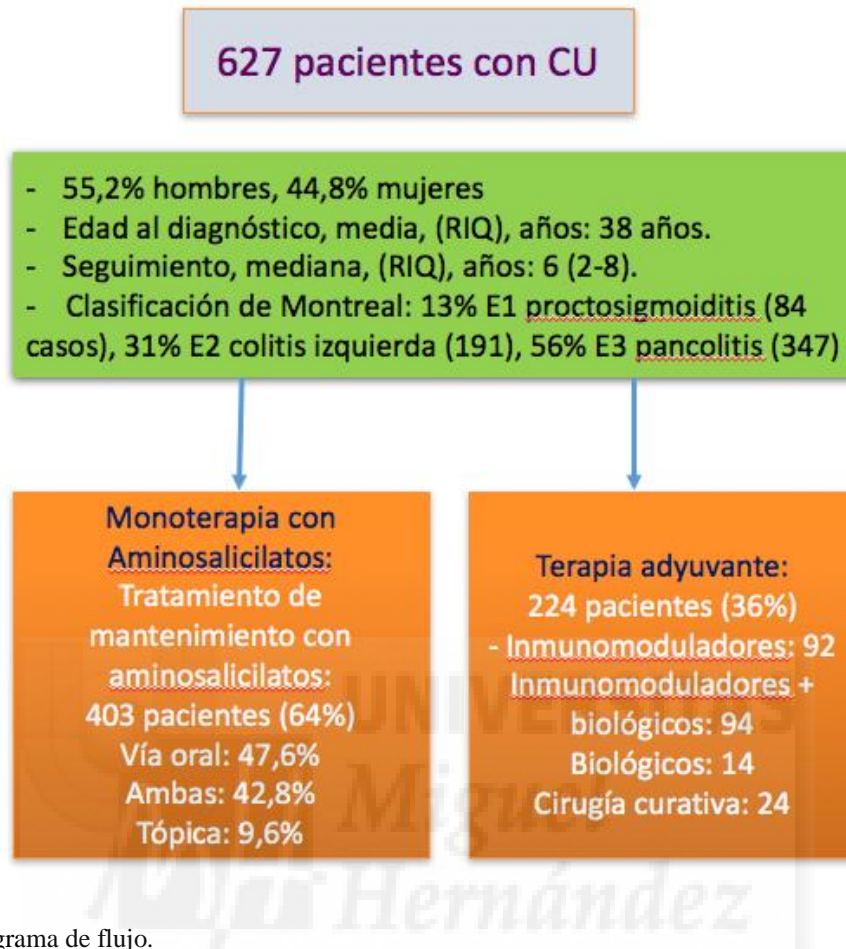


Figura 2. Diagrama de flujo.

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.

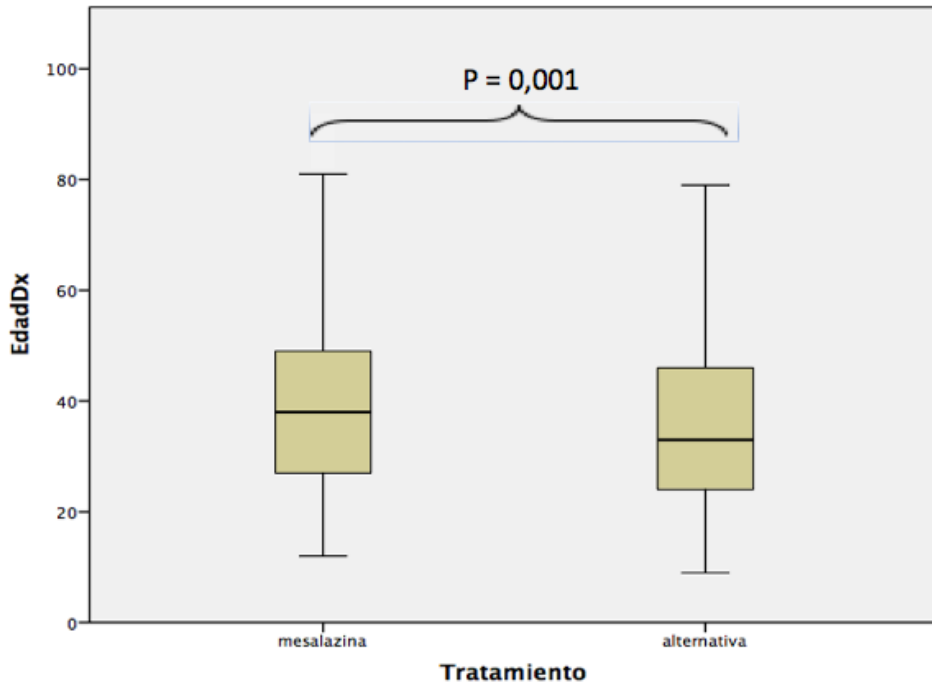
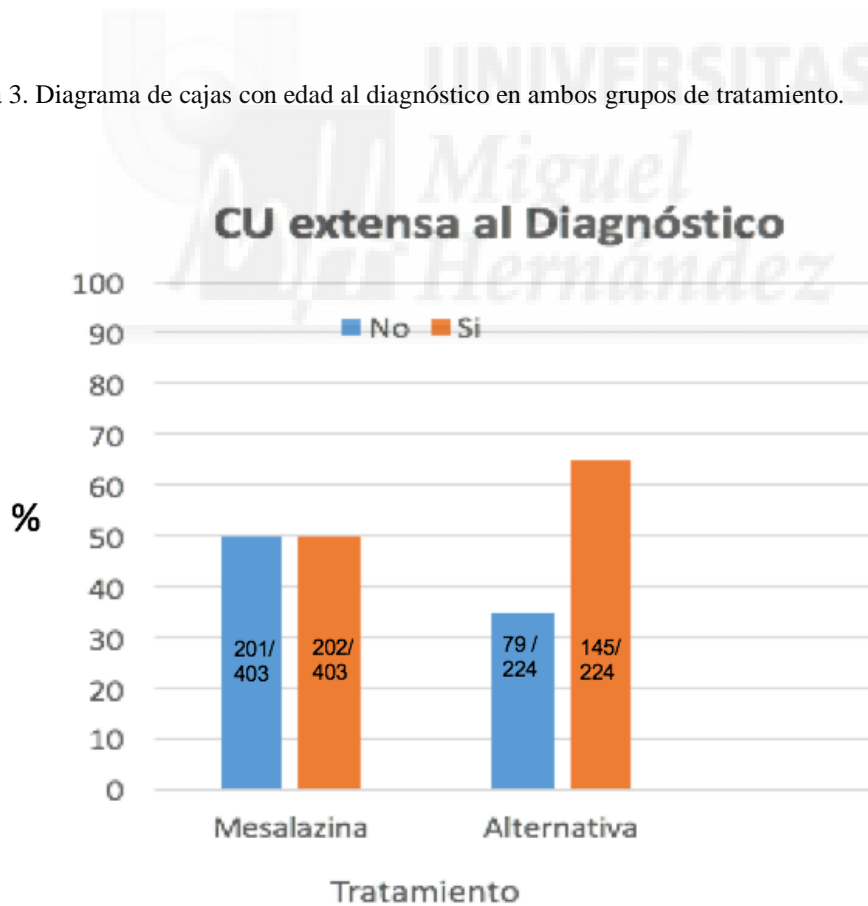


Figura 3. Diagrama de cajas con edad al diagnóstico en ambos grupos de tratamiento.



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.

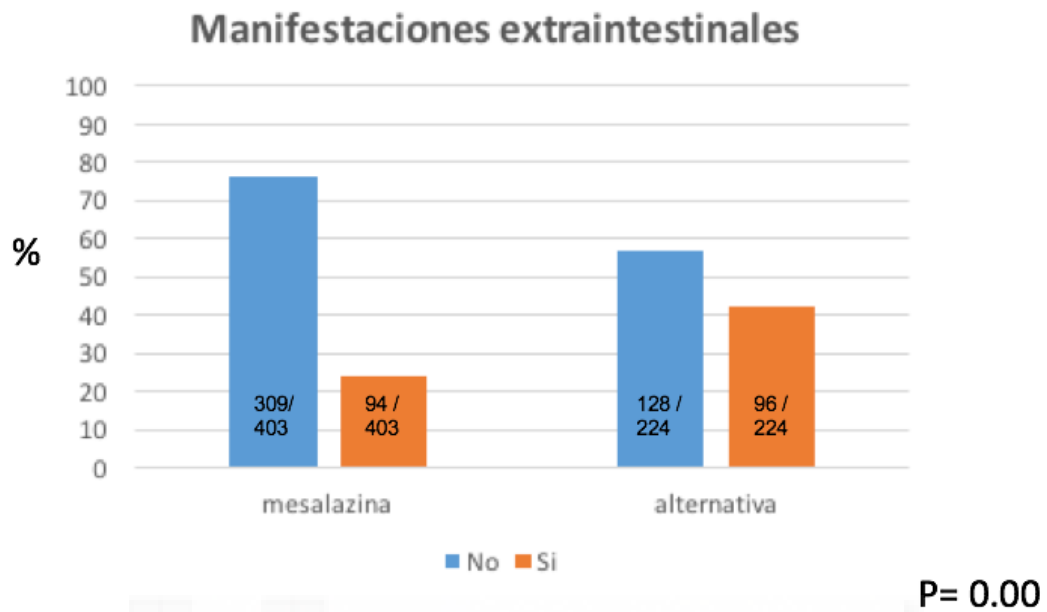
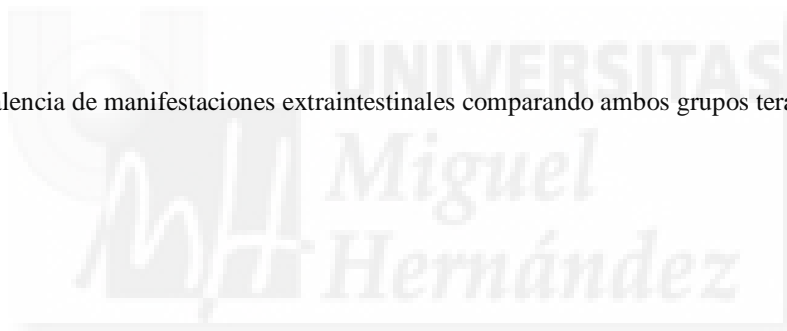


Figura 5. Prevalencia de manifestaciones extraintestinales comparando ambos grupos terapéuticos



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.

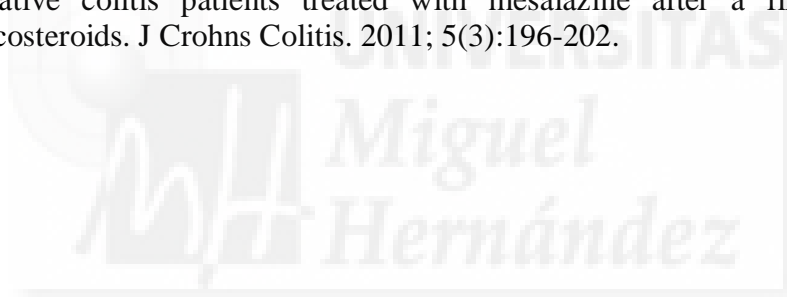
Recomendaciones futuras investigaciones

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 COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACIÓ CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNIC UNIVERSITARI DE VALÈNCIA

Dña. Cristina Gomis Gozalbo, Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Clínic Universitari de València.

CERTIFICA

Que en este Comitè, en su reunió 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 València.

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.

València, 28 de enero de 2016.

Fdo.: Dra. Dña. Cristina Gomis Gozalbo
Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica

UNIVERSITAT
Miguel
Hernández

Anexo 1. Aprobación del CEIC.