



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

**EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD
INTEROBSERVADOR DE LOS SCORES
ENDOSCÓPICOS QUE VALORAN LA ACTIVIDAD DE
LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON COLITIS
ULCEROSA**

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

María Inmaculada Belvis Jiménez
Sevilla, 2020

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

**EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS SCORES
ENDOSCÓPICOS QUE VALORAN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN
PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA**

TESIS DOCTORAL

María Inmaculada Belvis Jiménez

Director de la tesis

Dr. Federico Argüelles Arias

Tutor de la tesis

Dr. Miguel Ángel Muniaín Ezcurra

Sevilla, 2020

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

El Dr. Federico Argüelles Arias, Doctor en Medicina y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, certifica:

Que el presente trabajo de investigación titulado **"Evaluación de la variabilidad interobservador de los scores endoscópicos que valoran la actividad de la enfermedad en pacientes con colitis ulcerosa"** ha sido desarrollado bajo mi dirección por Dña. María Inmaculada Belvis Jiménez, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, a 23 de Febrero del año 2020

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

SERVICIO APARATO DIGESTIVO. ÁREA HOSPITALARIA VIRGEN
MACARENA. SEVILLA.
Av. Dr Fedriani s/n. Sevilla.
Tlf. +34 955008801/ FAX 955008805

*La mayoría de la gente dice
que el intelecto es lo que hace
a un gran científico.
Están equivocados: es el carácter.*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Juan Manuel y Purificación, quienes han puesto todos los medios y el cariño para que pudiera ir consiguiendo mis objetivos en todos estos años.

A Felipe, por el apoyo incondicional que siempre me ha otorgado, por despertar en mí una sonrisa cada día y darme la fuerza necesaria para llevar hacia delante mis proyectos.

A mis amigas, Rosario, Macarena, Inés, María, Julia, Virginia, Beatriz y Cristina, por la energía y alegría que me transmiten en cada rato que paso junto a ellas.

Al Dr. Gómez y al Dr. Hergueta, por la paciencia y el esfuerzo llevado a cabo, que han permitido sacar adelante este trabajo.

Al resto de compañeros de la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, por su entrega en mi formación. Más allá de haberme facilitado el poder llevar a cabo este trabajo, habéis hecho fácil el trabajo día a día, convirtiéndoos en una segunda familia. Gracias a la Dra. Morales, Dr. Romero Castro, Dra. Jiménez, Dra. Aparcero, Dr. Caunedo, Dr. Rodríguez-Téllez, Dra. Guerra, Dr. Garrido, Dra. Castro Márquez, Dra. Galván, Dra. Castro y Dr. Benítez, quienes han facilitado y han colaborado en la realización de este estudio.

A Dña. Antonia Pérez, quien sin su trabajo no podría haber conseguido este proyecto.

A la Dra. Maldonado, mi tutora en estos años de formación como especialista. Gracias por escucharme, apoyarme y animarme en este camino. Siempre seré tu "tutoranda".

A la Dra. Cordero, quien me apoyó desde un primer momento en este proyecto y luchó porque pudiera llevar a cabo un estudio de esta envergadura.

Al Dr. Muniaín, por facilitar este estudio.

Al Dr. Argüelles Arias, quien me ha transmitido la inquietud por la investigación, el tesón en el trabajo y el amor por esta profesión que nos une. Gracias por confiar en mí desde el primer momento y por todo el apoyo recibido en estos años.

A Dios, por ponerme a todas estas personas en mi camino, que hacen que la vida sea más sencilla.

ABREVIATURAS

EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
CU	Colitis Ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
PCR	Proteína C Reactiva
VSG	Velocidad de Sedimentación Glomerular
IME	Índice de Mayo Endoscópico
UCEIS	Índice Endoscópico de Severidad de la Colitis Ulcerosa
UCCIS	Índice Colonoscópico de Severidad en la Colitis Ulcerosa
PRO	Patient Reported Outcomes
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IL	Interleukina
OMS	Organización Mundial de la Salud
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
ECCO	Organización Europea del Crohn y Colitis
MMES	Índice de Mayo Endoscópico Modificado
lpm	Latidos por minutos
CCR	Cáncer colorrectal
SAES	Evaluación segmentaria de la severidad endoscópica
GAES	Índice de evaluación global de la gravedad endoscópica
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
CND	Cualitativa nominal dicotómica
CC	Cualitativa continua
DE	Desviación estándar
IC	Rango Intercuartílico

ÍNDICE

I.	RESUMEN	XXI
II.	INTRODUCCIÓN	1
	1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	3
	1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	4
	2. DEFINICIÓN DE COLITIS ULCEROSA	7
	3. DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA	8
	4. CLASIFICACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA	11
	5. TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA	17
	5.1. AMINOSALICILATOS Y DERIVADOS	18
	5.2. CORTICOIDES	18
	5.3. INMUNOSUPRESORES	19
	5.4. TERAPIA BIOLÓGICA	20
	5.5. INHIBIDORES DE LA JAK-KINASA	23
	6. COLONOSCOPIA EN LA COLITIS ULCEROSA	24
	6.1. ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA	24
	6.2. CRIBADO DE CÁNCER DE COLON	34
	6.3. ENDOSCOPIA TERAPÉUTICA	36
	7. INDICES ENDOSCÓPICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA.....	37
	8. CURACIÓN MUCOSA	46
III.	JUSTIFICACIÓN	49
IV.	HIPÓTESIS	53
V.	OBJETIVOS	57
VI.	MATERIAL Y MÉTODO	61
	1. Tipo de estudio	63
	2. Ámbito del estudio	63
	3. Periodo de estudio	63
	4. Muestra	63
	5. Tamaño muestral	64
	6. Metodología y grupo de estudio	64
	7. Fuente de información	65
	8. Calidad de la preparación de la colonoscopia	65
	9. Valoración de la clínica del paciente	67
	10. Análisis del tratamiento que recibe el paciente	67
	11. Variables	68

	12. Análisis de datos	70
VII.	ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS	73
VIII.	RESULTADOS	77
	1. Características demográficas de los pacientes	80
	2. Resultados de la correlación interobservador	82
	3. Correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente	89
	4. Correlación de los índices endoscópicos según la preparación catártica ...	92
	5. Cambios de tratamiento tras la colonoscopia	96
IX.	DISCUSIÓN	103
	1. Correlación interobservador de los diferentes índices endoscópicos	107
	2. Correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente	111
	3. Preparación catártica	112
	4. Cambios en el tratamiento	113
	5. Limitaciones	114
	6. Aplicabilidad	115
X.	CONCLUSIONES	117
XI.	BIBLIOGRAFÍA	121
XII.	ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS	137
XIII.	ANEXOS	141

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa.
- Tabla 2. Índice de Truelove-Witt.
- Tabla 3. Índice de Mayo.
- Tabla 4. Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI).
- Tabla 5. IBDQ-9 y equivalencia.
- Tabla 6. Características diferenciales de la endoscopia en la EII.
- Tabla 7. Formulaciones del azul de metileno.
- Tabla 8. Índice de Mayo Endoscópico.
- Tabla 9. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS).
- Tabla 10. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity (UCCIS).
- Tabla 11. Ejemplo para el cálculo del Índice de Mayo Modificado.
- Tabla 12. Escala de Boston.
- Tabla 13. Índice de Mayo clínico o Parcial.
- Tabla 14: Definición de variables utilizadas en el estudio.
- Tabla 15. Interpretación de los coeficientes de correlación.
- Tabla 16. Características demográficas de los pacientes.
- Tabla 17. Correlación del Índice Mayo Endoscópico global y dicotomizado según los distintos endoscopistas.
- Tabla 18. Relación del índice UCEIS global y dicotomizado según los distintos endoscopistas.
- Tabla 19. Relación del índice UCCIS global y dicotomizado según los distintos endoscopistas.
- Tabla 20. Ejemplo de índice endoscópico otorgado por cada endoscopista.
- Tabla 21. Correlación entre los índices endoscópicos y el Índice de Mayo clínico.
- Tabla 22. Diferencias en la correlación interobservador para el IME, el UCEIS y el UCCIS según la preparación colónica por la escala de Boston.
- Tabla 23. Relación entre el cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia y los hallazgos encontrados según el índice IME, UCEIS y UCCIS para los distintos endoscopistas.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Distribución del Índice de Mayo Endoscópico según los diferentes endoscopistas.
- Figura 2. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo del IME.
- Figura 3. Distribución del Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa según los diferentes endoscopistas.
- Figura 4. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo UCEIS.
- Figura 5. Distribución del Índice de Severidad Colonoscópico de la Colitis Ulcerosa según los diferentes endoscopistas.
- Figura 6. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo UCCIS.
- Figura 7. Correlación del IME con el índice de Mayo clínico.
- Figura 8. Correlación del UCEIS con el índice de Mayo clínico.
- Figura 9. Correlación del UCCIS con el índice de Mayo clínico.
- Figura 10. Distribución del IME según la preparación colónica.
- Figura 11. Distribución del UCEIS según la preparación colónica.
- Figura 12. Distribución del UCCIS según la preparación colónica.
- Figura 13. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el IME =3.
- Figura 14. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el UCEIS ≥ 3 .
- Figura 15. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el UCCIS ≥ 3 .

ÍNDICE DE IMÁGENES

- Imagen 1. Mucosa normal con patrón vascular normal.
- Imagen 2. Colon transverso.
- Imagen 3. Ángulo esplénico.
- Imagen 4. Ángulo hepático.
- Imagen 5. Ciego.
- Imagen 6. Fosita apendicular.
- Imagen 7. Válvula ileocecal.
- Imagen 8. Ileon.
- Imagen 9. Pérdida del patrón vascular.
- Imagen 10. Eritema.
- Imagen 11. Granularidad.
- Imagen 12. Friabilidad o sangrado.
- Imagen 13. Erosión.
- Imagen 14. Afta.
- Imagen15. Úlcera superficial.
- Imagen 16. Úlcera profunda.
- Imagen 17. Estenosis.
- Imagen 18. Pólipos inflamatorios.
- Imagen 19. Patrón en empedrado.
- Imagen 20: Imágenes de lesiones polipoides marcadas con cromoendoscopia.
- Imagen 21: Escala de Limpieza de Colon de Boston.

ÍNDICE DE ANEXOS

- Anexo 1: Informe favorable del comité de investigación clínica.
- Anexo 2. Hoja de Información para los pacientes y consentimiento Informado de participación en el estudio.
- Anexo 3: Certificado de comunicación presentada.
- Anexo 4: E-mail de aceptación de artículo relacionado con la tesis
- Anexo 5: Portada libro índices endoscópicos.

I. RESUMEN

Introducción: la colonoscopia tiene un papel fundamental en el manejo de los pacientes con Colitis Ulcerosa, ya que permite la visualización y evaluación de la gravedad de la enfermedad. No obstante, dicha evaluación no es siempre algo objetivo por lo que se han desarrollado diferentes escalas que pretenden homogeneizar los hallazgos.

Objetivos: el objetivo principal del estudio fue evaluar la variabilidad interobservador para el Índice de Mayo Endoscópico (IME), el Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa (UCEIS) y el Índice de Severidad Colonoscópica de la Colitis Ulcerosa (UCCIS), que analizan la gravedad de las lesiones endoscópicas en los pacientes con Colitis Ulcerosa. Los objetivos secundarios fueron observar si existe correlación entre la clínica del paciente y los índices endoscópicos, si la preparación de la colonoscopia influye en la evaluación de los hallazgos endoscópicos y si estos influyen en la decisión terapéutica posterior.

Material y método: se trata de un estudio observacional de una única cohorte de pacientes con Colitis Ulcerosa a los que se realizaba una colonoscopia bajo guía de práctica clínica habitual y las lesiones se estadificaban según el IME, el UCEIS y el UCCIS por tres endoscopistas expertos. Todas estas colonoscopias fueron grabadas y visualizadas por los tres endoscopistas, que no conocían la evaluación de los demás. Se utilizó el Índice de Mayo parcial para la valoración de la clínica del paciente y la escala de Boston para el análisis de la calidad de la preparación. El impacto terapéutico se analizó tras la realización de la colonoscopia.

Resultados: se incluyeron 67 pacientes, con edad media de 51 años (DE±16,7) e índice de Mayo clínico medio de 3,07 (DE±2,54).

El índice de Kappa Ponderado entre el endoscopista A y B para el IME fue de 0,80; entre el A y C de 0,52; y entre B y C de 0,49. El UCEIS presentó un coeficiente de correlación intraclase del 0,92 entre los tres endoscopistas (IC 95% 0,83-0,96). El UCCIS presentó un coeficiente de correlación intraclase del 0,96 entre los tres endoscopistas (IC 95% 0,94-0,97).

En cuanto a la correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente, el coeficiente de correlación de Spearman para el IME entre el endoscopista A y el Mayo clínico fue de 0,53; para el endoscopista B de 0,53; y para el endoscopista C de 0,60.

Se observó una mejor correlación interobservador cuando la preparación, según la escala de Boston, fue ≥ 8 . Por último, un 34,3% de los pacientes, sufrieron un cambio en el tratamiento en base a los resultados de la colonoscopia.

Conclusiones: existe una adecuada correlación, aunque mejorable, entre los endoscopistas para el IME, el UCEIS y el UCCIS, siendo superior en estos dos últimos. Esto nos hace considerar que a la hora de valorar la gravedad de las lesiones endoscópicas en pacientes con CU sigue existiendo subjetividad que debiera intentar minimizarse con formaciones específicas. Además, se ha observado una aceptable correlación entre todos los índices endoscópicos y la clínica del paciente, una correlación mayor cuando la preparación colónica es mejor y un impacto en el tratamiento en un tercio de los pacientes analizados.

II. INTRODUCCIÓN

1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología que agrupa una serie de trastornos gastrointestinales crónicos, de etiología multifactorial, desconocida, que se encuentran asociados a una respuesta inmune desproporcionada y que producen lesiones de profundidad y extensión variable afectando principalmente al intestino, aunque no de forma exclusiva (1). Se caracteriza por presentar una evolución clínica inconstante, con episodios de recaída y otros de remisión. Dentro de este grupo de trastornos, se reconoce a la Colitis Ulcerosa (CU), a la Enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis indeterminada como las entidades principales, con características clínicas y patológicas claramente diferenciadas, aunque hasta un 9% de los pacientes diagnosticados de EC o CU sufrirán un cambio de diagnóstico, dada la complejidad que supone (1,2). Aunque la etiología es incierta, se conoce que intervienen factores genéticos y ambientales tales como alteración de las bacterias luminales y aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo la activación crónica de la inmunidad intestinal (3,4). La activación anormal de los linfocitos T en individuos genéticamente predispuestos se propone como la teoría etiopatogénica más aceptada (5), aunque parece que otros factores ambientales contribuyen al desarrollo de la EII, entre estos: hábito tabáquico, infecciones bacterianas previas, apendicectomía, estrés, medicamentos (AINES, antibióticos, anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal) (6,7,8,9).

No existe un gold estándar para el diagnóstico de esta entidad. Éste se basa en la combinación de la historia clínica detallada, incluyendo los síntomas de alarma (dolor abdominal, diarrea, rectorragia, pérdida de peso, lesiones perianales y la presencia de síntomas extraintestinales), hallazgos biológicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos (10).

En cuanto al objetivo terapéutico, hace años bastaba que el paciente presentara mejora o remisión clínica con el tratamiento. Sin embargo, poco a poco, se están introduciendo objetivos más ambiciosos, como que exista respuesta biológica (analítica) y al menos, mejora en las lesiones observadas mediante endoscopia. Esto ha demostrado disminuir las recaídas, las hospitalizaciones, el cáncer colorrectal y las colectomías (11).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Desde que Wilks y Moxon describieran por primera vez la Colitis Ulcerosa en 1875 (12), la incidencia de esta enfermedad ha ido de forma global en aumento, aunque varía según la zona geográfica. Su mayor aumento se observó principalmente en zonas del mundo occidental sobre los años 1950, junto con los avances económicos e industriales que estas zonas sufrieron, quedando en la última década prácticamente estable. Sin embargo, es en estos últimos años cuando la incidencia de esta patología está aumentando en los países en vías de desarrollo, donde previamente la EII era prácticamente inexistente (6,9).

Molodecky et al, en su revisión sistemática del 2012 que incluían 167 estudios de epidemiología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, abarcando así el periodo comprendido entre 1930 a 2008, mostró un incremento de la incidencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el 60% de los estudios de Colitis Ulcerosa y el 75% de los estudios de Enfermedad de Crohn. De tal forma que la incidencia anual más alta de CU fue de 24.3 por 100.000 personas / año en Europa, para ser de 19.2 por 100.000 personas-año en América del Norte y 6.3 por 100.000 personas / año en Asia y Oriente Medio. La prevalencia de EII en Europa se mantiene en 505 por 100.000 en CU y 322 por 100.000 en la EC (13). Otra revisión sistemática más reciente, que incluía 147 estudios (119 estudios de incidencia, 103 en enfermedad de Crohn y 101 en Colitis Ulcerosa, y 69 estudios de prevalencia, 61 en enfermedad de Crohn y 60 en Colitis Ulcerosa), demostraba como la evolución de la Colitis Ulcerosa ha cambiado sustancialmente desde 1990, mostrando que en el 83,3% de los estudios la incidencia de la misma en el mundo occidental se mantiene estable o decreciente, y solo un 6.7% de los estudios mostraban una incidencia creciente en América del Norte o Europa (14). Sin embargo, la prevalencia estimada sigue aumentando en América del Norte, en muchos países de Europa, en Australia y en Nueva Zelanda, y por otro lado, en los países recientemente industrializados, aunque aún es baja, se espera que aumente en los próximos años (9,14).

En cuanto a la epidemiología en España, en un estudio reciente sobre la prevalencia de las enfermedades inmunomediadas, entre las que se encuentran la CU, mostraba una prevalencia de la misma de 390 por 100.000 habitantes, con el mayor punto de prevalencia en Asturias (0.97(-1.35-3.29)) y el menor en Aragón (0.00(-2.11-2.11)), Castilla y León (0.00 (-1.55-1.55)), Castilla y la Mancha (0.00(-1.71-

1.71)), Murcia (0.00(-2.03-2.03)), La Rioja (0.00(-4.32-4.32)) y Melilla (0.00(-4.55-4.55)), con unas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$) (15).

Actualmente, el Grupo Español de trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), liderado por Gisbert y Chaparro, está llevando a cabo un estudio de incidencia de EII del que pronto obtendremos resultados (16).

La edad más habitual de presentación de la enfermedad se encuentra entre los 15 y 30 años, produciéndose un segundo pico de debut entre los 60 y 80 años, siendo la proporción entre hombres y mujeres de 1:1 para la CU. Las zonas urbanas tienen una mayor prevalencia de la enfermedad que las rurales (17).

Se han identificado 200 loci de riesgo para el desarrollo de la EII, y la mayoría de los **genes** contribuyen tanto en el desarrollo de la CU como en el de la EC, además el 70% de ellos están implicados también en el desarrollo de otras enfermedades (18,19). Sin embargo, la genética solo explica el 7.5% de la varianza de la enfermedad, por lo que tiene poca capacidad predictiva y a día de hoy no es de utilidad clínica (20).

En distintos estudios se ha demostrado que el **tabaco** se comporta como un factor protector en la CU, y en el primer meta-análisis que valoraba la relación entre la EII y el tabaco, publicado en el año 2006, se evidenció este efecto protector del tabaco sobre el desarrollo de la CU, con una OR de 0,58; IC 95%, 0,45-0,75 (21). Por otro lado, el exfumador tiene hasta un 70% más de riesgo que el no fumador, con enfermedad más extensa, más diarreas, mayor número de brotes, más refractariedad al tratamiento y más necesidades de ingreso hospitalario (22).

Aunque parece que el uso de **antibióticos** durante la infancia está relacionado con el desarrollo de Enfermedad de Crohn, con un aumento del riesgo conforme aumenta la dosis recibida, este riesgo no está tan establecido en el desarrollo de Colitis Ulcerosa (23).

La toma de **anticonceptivos orales** también han demostrado su relación con respecto al desarrollo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tanto CU como EC, con un OR 1,28 (IC 95% 1,06-1,54) y 1,49 (IC 95% 1,26-1,70), respectivamente (8). Sin embargo, no ha demostrado el aumento del número de brotes una vez que la enfermedad está establecida (24).

Los **antiinflamatorios no esteroideos** (AINES) se han establecido también como factor de riesgo para el desarrollo de la EII, sin una clara relación con el aumento del número de brotes cuando la enfermedad ya está establecida (25).

La **lactancia materna** ha demostrado ser factor protector en el desarrollo de EII (OR = 0.69, IC 95% 0,51;0,94), pero se desconoce el tiempo que debe permanecer el recién nacido con la misma y el momento en el que se debe introducir otros alimentos en relación con el desarrollo de esta enfermedad (26).

La **apendicectomía** y la **linfadenitis mesentérica** se han descrito como factor protector cuando se realizan en la infancia y adolescencia. Sin embargo, se desconoce la implicación de la apendicetomía una vez desarrollada la CU (25).

Todos estos factores de riesgo y los cambios en la incidencia, en tiempo y localización geográfica, junto a su relación con la industrialización, son los que traducen la importancia del factor ambiental modulador del genoma para el desarrollo de la enfermedad (9). Además, esta carga global cada vez mayor de la enfermedad intestinal inflamatoria traerá desafíos importantes para los sistemas de atención de salud en todo el mundo e importantes costes.

2. DEFINICIÓN DE COLITIS ULCEROSA

La Colitis Ulcerosa es un tipo de EII que afecta a la mucosa del colon de manera continua, comenzando en el recto y extendiéndose de forma proximal, de manera confluyente y concéntrica, para afectar una extensión variable del colon hasta poder alcanzar toda la superficie mucosa, sin presentar granulomas en el estudio histológico y con un curso recurrente-remitente (4).

Aunque los síntomas clínicos y la intensidad de los mismos varían en función de la extensión de la enfermedad, más del 90% de los pacientes presentan rectorragias. Otros síntomas son la diarrea diurna y/o nocturna, diarrea sanguinolenta, exudado mucopurulento, urgencia defecatoria, incontinencia defecatoria y tenesmo rectal (4). El aumento de la frecuencia deposicional, el dolor abdominal, la anorexia y la fiebre sugieren colitis severa. Un 15% de los pacientes presentan un brote grave como forma de debut de la enfermedad (10), y hasta un 10% de los pacientes las manifestaciones extraintestinales (artropatía axial-periférica, episcleritis) pueden preceder a los síntomas intestinales. Por otro lado, aunque ocasionalmente se pueden presentar fístulas, éstas suelen ser simples, y la presencia de fístulas perianales recurrentes o complejas debe plantear siempre el diagnóstico diferencial de colitis de Crohn.

3. DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA

No existe una prueba específica para el diagnóstico de esta entidad, sino que se basa en la combinación de parámetros clínicos, marcadores biológicos y analíticos, pruebas de imagen radiológicas, pruebas endoscópicas y hallazgos histopatológicos (10).

De esta forma, resulta importante realizar una buena **anamnesis**, y descartar otras posibles causas de colitis como la etiología infecciosas o aquellas inducidas por fármacos. Por ello, además de preguntar por la sintomatología que presenta el paciente, hay que dejar recogida en la historia clínica viajes recientes, el posible contacto con enfermedades infecciosas entéricas, los medicamentos (incluidos los antibióticos y los AINEs), el comportamiento sexual y los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer colorrectal. Además se debe realizar un estudio de las heces, específicamente para la toxina de *Clostridium difficile* y estudio para Citomegalovirus (10).

Los **marcadores biológicos** de inflamación crónica pueden ser normales en la CU leve o moderada. En el hemograma se puede observar trombocitosis como resultado de la respuesta inflamatoria crónica; anemia que indica enfermedad activa grave o crónica; y leucocitosis, lo que aumenta el riesgo de una complicación infecciosa. Exceptuando la proctitis, la Proteína C Reactiva (PCR) se relaciona con la gravedad clínica, de tal forma que pacientes con actividad clínica severa generalmente presentan una PCR elevada, una Velocidad de Sedimentación Glomerular elevada, anemia e hipoalbuminemia (10). Estos parámetros se han utilizado como biomarcadores predictivos para evaluar la necesidad de una colectomía en la colitis aguda grave. Además, una PCR por encima de 10 mg / l después de un año de colitis extensa predijo un mayor riesgo de cirugía (28). Por otro lado, disponemos de un marcador de inflamación en las heces, la calprotectina fecal, cada vez más utilizado y más estudiado en los últimos años. Se trata de un marcador preciso de la inflamación colónica, cuya presencia en heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia la luz intestinal (29) y se puede utilizar como un marcador de recaída de la enfermedad (30). Aunque a día de hoy no existe consenso sobre el punto de corte para la monitorización de la enfermedad, en el análisis post-hoc de Sandborn (31), una calprotectina fecal de 150 mg / kg fue el mejor nivel para la correlación con la remisión endoscópica (sensibilidad de 0,79 y especificidad de 0,75). Sin embargo, se

debe enfatizar que ninguno de estos marcadores es específico para la CU, ya que representan una inflamación activa del colon inespecífica.

En cuanto a las **pruebas de imagen radiológicas**, éstas se usan principalmente para descartar complicaciones o cuando el diagnóstico diferencial es difícil, como puede ser en presencia de preservación rectal o síntomas atípicos. Se ha descrito una preservación rectal macroscópica y microscópica en niños con CU no tratados (32), sin embargo es atípico que esto ocurra en los adultos a no ser que estén en tratamiento (33).

En los últimos años cada vez es más frecuente el uso de la ecografía en el diagnóstico y manejo de la EII, ya que puede visualizar fácilmente la mayor parte del colon así como las partes principales del intestino delgado, aunque el recto y el yeyuno proximal a veces pueden ser difíciles de evaluar debido a las estructuras superpuestas. Se trata de una herramienta no invasiva, barata, ampliamente disponible y que no requiere el uso de radiación ionizante; además, es bien aceptada y tolerada por los pacientes. Las ventajas que presenta incluyen la evaluación rápida del grosor de la pared intestinal, así como la estratificación de ésta que refleja alteraciones en la histopatología en la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa; la visualización de la vascularización del intestino mediante ecografía Doppler; y un gran valor añadido con respecto a las otras pruebas de imagen como es la visualización directa de la motilidad. Sin embargo, el valor de la ecografía en el diagnóstico primario y el seguimiento de la CU, en comparación con la EC, ha sido mucho menos evaluado. Esto puede ser debido al hecho de que durante los brotes leves, solo se afecta la mucosa, por lo que se detectan pocos hallazgos sonográficos, ya que no se produce engrosamiento de la pared intestinal, siendo éste el hallazgo más característico que se puede encontrar ecográficamente en la CU, produciéndose de forma proporcional y manteniéndose la estratificación de la pared. No obstante, también se puede producir un engrosamiento de la submucosa visualizada como una banda hiperecogénica que refleja el edema durante la inflamación activa en la CU (34,35)

Distintos estudios sugieren que la ecografía Doppler de las arterias mesentéricas superior e inferior podría utilizarse para evaluar la actividad de la enfermedad en la CU, así como para determinar el riesgo de recaída. Sin embargo, se necesitan más estudios al respecto (34,35,36).

De esta forma, las indicaciones actuales del uso de la ecografía incluyen el diagnóstico primario de EC y UC, así como la detección de complicaciones

extramurales, detección y evaluación de estenosis y seguimiento del curso de la enfermedad (34,37).

El papel de la **endoscopia** en el diagnóstico de esta enfermedad se desarrollará con posterioridad. Es a través de ella como se van a poder conseguir las biopsias para realizar el **estudio histológico**. En él se observa un infiltrado inflamatorio limitado a la mucosa, de forma continua con extensión homogénea por toda la lámina propia. Además presenta alteraciones en la arquitectura de la mucosa, con erosiones superficiales, distorsión, atrofia o disminución de las criptas, metaplasia de células de Paneth en el colon distal, agotamiento grave de la mucina, y aumento de la celularidad en la lámina propia (38). Hasta un 41% de los pacientes pueden presentar abscesos de las criptas (10). Para una correcta valoración anatomopatológica resulta fundamental realizar una buena recogida de muestras durante la endoscopia. Deben tomarse múltiples biopsias de los seis segmentos (íleon terminal, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, sigma y recto) para el diagnóstico anatomopatológico tanto en la CU como en la EC, con un mínimo de 2 muestras representativas de cada segmento, incluyendo segmentos macroscópicamente normales. Además, deben realizarse biopsias dirigidas de todas las lesiones sospechosas, de áreas de estenosis y de cualquier lesión polipoide inusual (20,38). Por último, es importante que junto con las muestras se envíe un informe clínico detallado que ayude al patólogo a definir con la mayor precisión el diagnóstico (edad, duración enfermedad, duración y tipo de tratamiento, comorbilidades) (38,39).

4. CLASIFICACIÓN DE LA COLITIS ULCEROSA

Para intentar homogeneizar la actividad y el grado de afectación del paciente con CU, se han desarrollado diferentes índices que pretenden hacer de las distintas medidas (clínicas, biológicas, endoscópicas, radiológicas o histológicas) algo objetivable y medible. Estas medidas pueden expresarse de forma individual o combinadas, conformando así los diferentes índices de actividad. De forma general, en la CU se han definido cuatro grados de actividad: remisión, leve, moderada y grave; para lo cual se cuenta como decimos, con varios índices. La **clasificación de Montreal** (40,41) es una de las más utilizadas para el diagnóstico clínico, la cual define la extensión (E) y la gravedad (S, de su sigla en inglés “severity”) de la actividad. (Tabla 1)

Extensión (E)	E1: proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto E2: colitis izquierda o CU distal. Afectación distal al Angulo esplénico. E3: CU extensa/pancolitis. Afectación proximal al Angulo esplénico.
Gravedad (S)	S0: remisión clínica, asintomático. S1: leve. Cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales. S2: moderada. Cinco o más deposiciones diarias, pero con mínimos signos de afectación sistémica. S3: grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90lpm. Temperatura de más de 37,5° C. hemoglobina menor de 10.5 g/ml y VSG mayor de 30 mm/h.

Tabla 1. Clasificación de Montreal de la Colitis Ulcerosa (40)

Otros scores aceptados para definir actividad son:

- **El Índice de Truelove-Witt** (42) (Tabla 2) que define, según variables clínicas y resultados analíticos, la severidad. Se ha utilizado para definir la necesidad de ingreso hospitalario y el uso de corticoides intravenosos (10). Actualmente se usa más el Truelove modificado que divide puntuación en: enfermedad inactiva (9-10), leve (11-15), moderada (16-21) y grave (22-27).

- El **Índice de Mayo** (43) (Tabla 3) que define, según criterios clínicos (3 variables) y endoscópicos (1 variable), la actividad en leve de 3 a 5 puntos, moderado de 6 a 10 puntos y grave, de 10 a 12 puntos. También se ha desarrollado un índice de Mayo parcial, en el cual se excluye la valoración endoscópica.
- El **Simple Clinical Colitis Activity Index** (SCCAI o índice de Walmsley) (44) evalúa mediante parámetros clínicos la actividad de la CU a través de 6 variables con un total de 19 puntos (Tabla 4). Se considera remisión de la enfermedad un SCCAI.

Variable	Actividad Leve	Actividad grave
Número de deposiciones	< 4	>6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura	Normal (afebril)	>37,8
Pulso (latidos/minut0)	Normal	>90 lpm
Hemoglobina	Normal	<75% del valor normal
VSG (mm/h)	<30	>30

Tabla 2. Índice de Truelove-Witt (42)

Variable	Score
Frecuencia defecatoria	Normal 0 1-2 deposiciones más de lo habitual 1 3-4 deposiciones al día más de lo habitual 2 > de 4 deposiciones más de lo habitual 3
Sangrado rectal	Ninguno 0 Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones 1 Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones 2 Rectorragia sin heces 3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva 0 Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve) 1 Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones) 2 Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración) 3
Valoración médica	Normal 0 Leve 1 Moderado 2 Grave 3

Tabla 3. Índice de Mayo (43)

Variable	Puntuación
Número diario de deposiciones	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Número de deposiciones nocturnas	
0	0
1-3	1
4-6	2
Urgencia deposicional	
No	0
Rápido	1
Inmediatez	2
Incontinencia	3
Sangre en heces	
No	0
Ocasional	1
Franca	2
Estado general	
Excelente	0
Bueno	1
Regular	2
Malo	3
Muy malo	4
Manifestaciones extradigestivas	
Cada manifestación (artritis, uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)	1

Tabla 4. Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) (44)

Otras medidas se basan en la interpretación subjetiva del propio paciente, llamados PROs (de sus siglas en inglés Patient Reported Outcomes). Para la CU son considerados PROs, la rectorragia y el aumento de las deposiciones.

Si bien, como se describe en la EMA, los PROs incluyen cualquier valoración hecha por el propio paciente basándose en su percepción de enfermedad y su tratamiento. Así, los índices de calidad de vida también se utilizan para considerar el estado de salud del paciente desde un punto de vista más subjetivo.

El IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire de sus siglas en inglés), es un cuestionario que rellena el propio paciente y que presenta 32 ítems distribuyendo sus puntos en síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función social y función emocional. Ésta evidencia el impacto de la enfermedad y constituye un objetivo terapéutico específico, el regreso a la normalidad de vida del paciente (45).

Este índice ha sido validado en español y ha demostrado ser discriminativo como medida de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EII (46). Existe un IBDQ reducido de 9 parámetros que también se utiliza con mucha frecuencia.

Cuestionario IBDQ-9

1. ¿ Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las últimas semanas?

1. Más frecuentemente que nunca.
2. Extremada frecuencia.
3. Con mucha frecuencia.
4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación.
5. Ligero aumento de la frecuencia de defecación.
6. Aumento mínimo de la frecuencia de defecación.
7. Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación.

2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

3. ¿Cuánta energía ha tenido durante las últimas dos semanas?

1. Ninguna energía.
2. Muy poca energía.
3. Poca energía.
4. Cierta energía.
5. Bastante energía.
6. Mucha energía.
7. Rebosante de energía.

4.¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

5. Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las dos últimas semanas?

1. Siempre.
2. Casi nunca.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca

7.¿Con qué frecuencia ha tenido nauseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

8.En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?

1. Un gran problema
2. Un problema importante.
3. Bastante problemático.
4. Algo problemático.
5. Muy poco problemático.
6. Casi ningún problema.
7. Ningún problema.

9.¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz.
2. Bastante insatisfecho, infeliz.
3. Algo insatisfecho, descontento.
4. Algo satisfecho, contento.
5. Bastante satisfecho, contento.
6. Muy satisfecho, feliz.
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz.

DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)	DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)
63	100	33	54.2
62	93.1	32	53.5
61	86.3	31	52.9
60	82.3	30	52.2
59	79.4	29	51.6
58	77.1	28	50.9
57	75.2	27	50.2
56	73.6	26	49.5
55	72.1	25	48.7
54	70.8	24	48.0
53	69.6	23	47.2
52	68.5	22	46.3
51	67.5	21	45.4
50	66.5	20	44.4
49	65.6	19	43.3
48	64.7	18	42.0
47	63.9	17	40.6
46	63.1	16	38.9
45	62.3	15	36.7
44	61.5	14	34.0
43	60.8	13	30.3
42	60.1	12	25.1
41	59.4	11	18.2
40	58.7	10	8.3
39	58.0	9	0.0
38	57.4		
37	56.7		
36	56.1		
35	55.4		
34	54.8		

Tabla 5. IBDQ-9 y equivalencia.

5. TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

El tratamiento de elección de la Colitis Ulcerosa depende de la severidad del cuadro, su extensión y el patrón de la enfermedad, que incluye la frecuencia de recaída, el curso de la enfermedad, la respuesta a tratamientos anteriores, efectos secundarios de la medicación y las manifestaciones extraintestinales. La edad de inicio y la duración de la enfermedad también son factores importantes (47). Actualmente disponemos de los siguientes fármacos para el tratamiento que desarrollaremos posteriormente:

- Aminosalicilatos
- Corticoides
- Inmunosupresores:
 - Azatioprina
 - Metotrexate
 - Inhibidores de la calcineurina
- Terapia biológica
 - Terapias Anti factor de Necrosis Tumoral Alfa
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Golimumab
 - Terapias dirigidas contra las moléculas de adhesión
 - Vedolizumab
 - Tratamiento Anti-interleukina
 - Ustekinumab
- Inhibidores de la Jak-kinasa:
 - Tofacitinib

5.1 AMINOSALICILATOS Y DERIVADOS

En la CU leve a moderada se utiliza la sulfasalazina y los demás fármacos derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) (3). El 5-ASA es el componente activo que ejerce la acción antiinflamatoria una vez liberado en el intestino. Se recomienda su uso tópico a dosis de 1g/día como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada (47). Marshall et al (48), realizó un metaanálisis en el que incluía 38 estudios de paciente con CU leve a moderada. En él demostró que los fármacos tópicos 5-ASA son más efectivos que placebo, con una OR para la remisión clínica de 8,30 (8 estudios, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,28;16,12; $p < 0,00001$) y una OR para la remisión endoscópica de 5,31 (7 estudios, IC 95%: 3,15;8,92; $p < 0,00001$). El 5-ASA tópico es más efectivo que 5-ASA por vía oral para la proctitis ulcerosa (4). En los casos de proctitis se recomienda supositorios, mientras que en la proctosigmoiditis ulcerosa y colitis izquierda activa se recomiendan los enemas o espuma. Además, en cualquier extensión más allá del recto, con actividad leve a moderada se aconseja administrar 5-ASA orales en dosis entre 3,0 y 4,8 g al día, bien solos o en combinación con 5-ASA tópico. Para el mantenimiento de la remisión la dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso, pero se recomienda al menos 2g/día (47). Su uso ha demostrado además ser un factor protector en el desarrollo de cáncer colorrectal en los pacientes con CU (38).

5.2. CORTICOIDES

Los corticoesteroides son potentes agentes antiinflamatorios, sin embargo, estos no se pueden administrar como terapia de mantenimiento. Se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica en pacientes con CU moderada severa o aquellos con actividad leve que son resistentes a los aminosalicilatos u otros fármacos (47). Su administración intravenosa se recomienda en pacientes con actividad severa a dosis de 1 mg/kg de metilprednisolona o sus equivalentes (4). En caso de no respuesta al tratamiento con 5-ASA tópica, se puede emplear corticoides tópicos, con buenos resultados.

El dipropionato de beclometasona oral a dosis de 5 mg / día tiene un perfil de eficacia y seguridad similar al de la prednisona oral en pacientes con CU de leve a moderada. La budesonida a dosis de 9 mg / día puede considerarse en pacientes con enfermedad leve a moderada que son intolerantes o refractarios a los Aminosalicilatos (47).

5.3. INMUNOSUPRESORES

a) Tiopurinas

La Azatioprina y la 6-mercaptopurina son análogos de purinas que actúan inhibiendo la síntesis de ribonucleótidos de purina, inhibiendo de esta forma la proliferación celular. Además, también inhiben la respuesta inmunitaria y son fármacos que han demostrado su utilidad para el mantenimiento de la remisión de la CU (4, 49). La Azatioprina ha demostrado lograr la remisión hasta en el 65% de los pacientes que reciben este tratamiento (50).

b) Metotrexate

El Metotrexate inhibe la enzima hidrofolato reductasa lo que provoca una alteración en la síntesis del DNA y además se cree que su propiedad antiinflamatoria puede estar relacionada con la disminución de la producción de interleukina 1 (IL-1). Aunque este fármaco ha sido ampliamente estudiado en la enfermedad de Crohn, hay pocos estudios que lo abalen en la CU (47). En el año 2016, se publicó un ensayo clínico, doble ciego, en el que se comparaba la administración de metotrexate frente a la administración de placebo, que incluyó a 111 pacientes de 26 centros de Europa (Ensayo METEOR). Este estudio demostró que aunque el metotrexato parenteral no fue superior al placebo para la inducción de remisión endoscópica sin corticoides (35% versus 25,5%, $p = 0,28$), fue superior a placebo para la inducción de remisión clínica sin corticoides (41,7%% frente a 23,5%, $p = 0,04$) a las 16 semanas (51). Sin embargo, a día de hoy no hay estudios suficientes para recomendar el metotrexate como fármaco de mantenimiento para la remisión en la CU (47).

c) Inhibidores de la calcineurina

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina que altera la respuesta inmunitaria al inhibir la respuesta mediada por las células T, disminuyendo principalmente la producción de IL2 por parte de los linfocitos T colaboradores. Además también disminuye el reclutamiento de las células T citotóxicas y bloquea la acción de otras citocinas como IL3, IL4, INF γ y TNF. La ciclosporina administrada vía IV puede ser eficaz en CU grave resistente a glucocorticoides. Su uso está limitado por su toxicidad y su pérdida de eficacia a largo plazo, por lo que se utiliza como terapia puente, debiéndose discontinuar dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Se recomienda introducir Azatioprina o mercaptopurina mientras esté recibiendo el fármaco, sin embargo, pacientes con CU refractaria al tratamiento con tiopurina no son buenos candidatos para realizar terapia puente con ciclosporina, por lo que habría que utilizar otra línea terapéutica (47).

El tacrólimus es una alternativa terapéutica segura en pacientes con CU refractarios o dependientes al tratamiento con corticoides, demostrando su eficacia tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión a largo plazo (52).

5.4. TERAPIA BIOLÓGICA

Un medicamento biológico se define por la OMS como aquel “obtenido”, “sintetizado” o “extraído” a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, que requiere para su caracterización y determinación de calidad de ensayos fisicoquímicos y biológicos, así como el control de un proceso de producción.

En España los biológicos o biofármacos se definen según el Real Decreto 1345 del año 2007, como: “medicamentos elaborado con materiales de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos (incluido sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias)”.

Dentro de este grupo de fármacos encontramos: los inhibidores de citoquinas proinflamatorias como los anti factor de necrosis tumoral alfa (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab), inhibidores de moléculas de adhesión selectivas, las

integrinas $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab) y el anticuerpo monoclonal anti IL-12/23 (Ustekinumab).

a) Terapias Anti factor de Necrosis Tumoral Alfa (anti-TNF α)

El uso del primer biológico para la Colitis Ulcerosa, se aprobó por primera vez en 2006 por la Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos (FDA) y la EMA (Agencia de Medicamentos Europea). Actualmente, los agentes anti-TNF autorizados por la EMA son: Infliximab (IFX) (53), Adalimumab (ADA) (54) y Golimumab (55). Estos fármacos se autorizaron para el tratamiento de la CU moderada-severa resistente a los tratamientos convencionales.

- **Infliximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico del tipo IgG1 de origen 75% humano y 25% murino, con alta especificidad y afinidad por el TNF- α soluble y el presente en las membranas celulares, que actúa neutralizando el TNF- α e induciendo la apoptosis. Se trata de un fármaco de administración intravenosa, con una vida media de 10 días, cuya posología de administración es a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas a dosis de 5 mg/kg (53). Este fármaco ha demostrado en distintos estudios su superioridad frente a placebo tanto para la inducción como el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU de actividad moderada o severa (56).

- **Adalimumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1, 100% humanizada, dirigido contra el TNF- α , que induce la apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y se administra por vía subcutánea a dosis de 160/80 mg u 80/40 mg cada dos semanas (54). El estudio ULTRA 1 evaluó la eficacia de ADA frente a placebo y concluyó que la dosis de Adalimumab de 160/80 mg fue efectiva en la inducción de remisión, con una remisión clínica a la semana 8 del 9,2%, 10% y el 18,5% en los grupos placebo, Adalimumab 80/40 mg y Adalimumab 160/80 mg, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,031$) (57).

- **Golimumab**

Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α de origen humano administrado de forma subcutánea (55). Este fármaco ha demostrado mejores tasas de remisión clínica, cicatrización mucosa, y mejoría en el índice IBDQ (índice de calidad de vida utilizado en pacientes con EII) frente a placebo, con unos cambios estadísticamente significativos en el estudio realizado por Sandborn et al ($P \leq 0,0014$ en todas las comparaciones) (59).

b) Terapias dirigidas contra las moléculas de adhesión

Vedolizumab (60) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido específicamente contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ (una glucoproteína expresada en la superficie de linfocitos circulantes T y B), a través de la interacción con la molécula de adhesión MAdCAM-1, que se expresa de forma específica en el intestino. Está indicado para el tratamiento de la CU activa, de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o al tratamiento con anti-TNF α . Se administra de forma intravenosa a dosis de 300 mg en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas (61). El estudio GEMINI 1 demostró la eficacia del Vedolizumab en pacientes con CU frente a placebo, con una remisión clínica a las 52 semanas del 41,8% en aquellos que realizaban tratamiento cada 8 semanas, 44,8% en aquellos que realizaban tratamiento cada 4 semanas y 15,9% en aquellos que estaban con placebo ($p < 0,001$), con una frecuencia de los eventos adversos similar en todos los grupos (62).

c) Tratamiento anti-interleukina

Ustekinumab (63), es un anticuerpo monoclonal IgG1k dirigido contra las IL-12 y 23, totalmente humano, que se produce en una línea celular del mieloma de ratón a través del ADN recombinante, uniéndose a dichas interleukinas a través de la subUnidadproteica p40 que comparten ambas. Se administra una dosis intravenosa según el peso del paciente, aproximadamente 6mg/kg de peso (< 55 kg 260 mg, > 55 kg a ≤ 85 kg 390 mg y > 85 kg 520 mg), y las dosis sucesivas se administran 90 mg subcutáneo cada 8 semanas. El estudio UNITI demostró su eficacia frente a placebo. Así desde el año 2018 está comercializado en España (64).

En cuanto al uso del Ustekinumab en pacientes con CU, se ha aprobado recientemente su indicación en pacientes con CU moderada-grave para inducción y

mantenimiento a raíz del estudio UNIFI. En dicho estudio, Ustekinumab presentó superioridad frente a placebo en la inducción, con una remisión clínica a las 8 semanas del 15,6% en los pacientes tratados con dosis de 130 mg y del 15,5% en el grupo de tratamiento a dosis de 6 mg/kg frente al 5,3% de los paciente tratados con placebo ($p < 0,001$). En un segundo tiempo, en la valoración de la remisión, igualmente demostró superioridad frente a placebo, con resultados de remisión clínica a las 44 semanas del 38,4% en los pacientes con dosis de 90 mg subcutáneo cada 12 semanas y 43,8% en el grupo con la administración del fármaco cada 8 semanas frente al 24% del grupo placebo ($p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente) (65).

5.5. INHIBIDORES DE LA JAK-KINASA

a) Tofacitinib

Los inhibidores de la Jak-kinasas son una terapia novedosa en el manejo de los pacientes con EII. Recientemente se ha aprobado el tratamiento con Tofacitinib para la colitis ulcerosa moderada-severa, cuya administración es oral. En el estudio OCTAVE, el Tofacitinib demostró ser eficaz tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión clínica de pacientes con CU tanto en pacientes naïve a anti-TNF como en aquellos que habían recibido previamente tratamiento anti-TNF (66,67).

6. COLONOSCOPIA EN LA COLITIS ULCEROSA

Nuestro trabajo analiza el papel de la colonoscopia en la CU. Por ello, vamos a dedicar los siguientes apartados a hablar sobre ella, los cuales reflejan las tres funciones fundamentales de esta prueba.

6.1 Endoscopia diagnóstica

6.2 Cribado de Cáncer de colon

6.3 Endoscopia terapéutica

6.1. ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA

Colonoscopia normal:

Para realizar un adecuado diagnóstico de cualquier proceso que afecte a la mucosa del colon, es fundamental reconocer una mucosa colónica normal. Ésta presenta una superficie mucosa lisa y brillante con vasos sanguíneos visibles. Además, es frecuente encontrar la impronta del bazo y el hígado de color azulado en ángulos esplénico y hepático, respectivamente, y en colon transverso la forma triangular de las haustras. Estas marcas van además a facilitar la localización dentro del trayecto de la totalidad del colon. A continuación mostramos imágenes de mucosa normal.

Imagen 1. Mucosa normal con patrón vascular normal

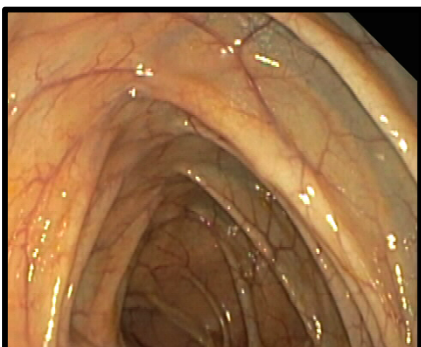


Imagen 2. Colon transverso

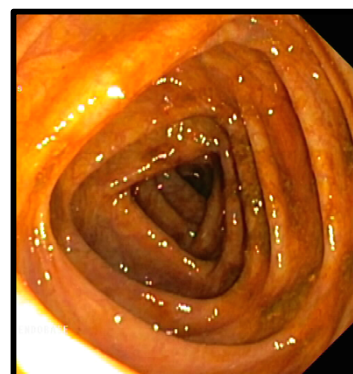


Imagen 3. Ángulo esplénico

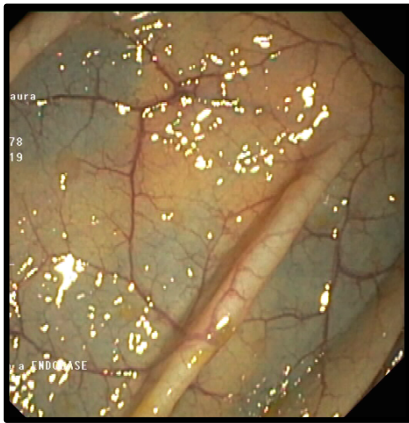


Imagen 4. Ángulo hepático

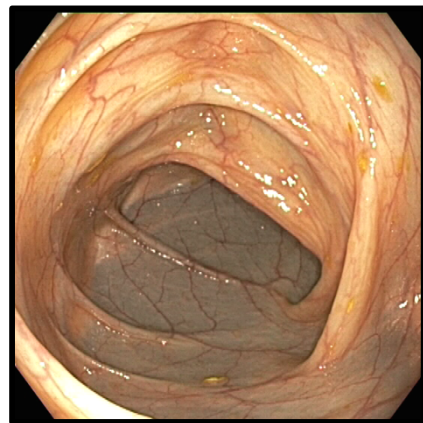


Imagen 5. Ciego

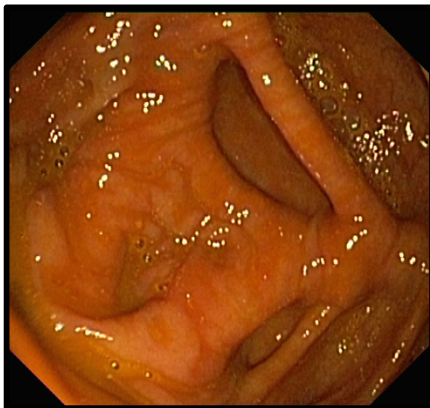


Imagen 6. Fosita apendicular

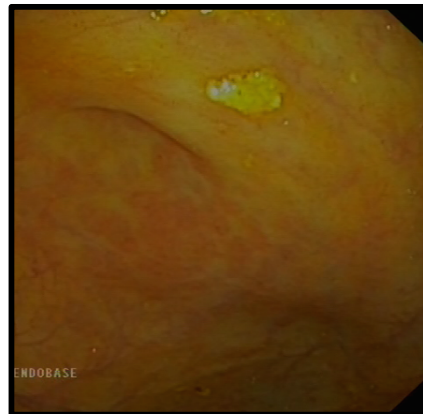


Imagen 7. Válvula ileocecal

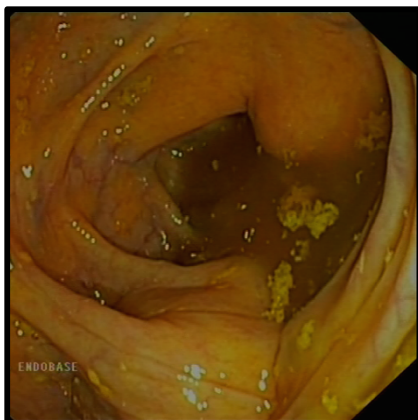


Imagen 8. Ileon



Diagnóstico diferencial CU vs EC:

Aunque como se explicaba anteriormente no existe ningún dato patognomónico de la EII, sí que existen ciertos patrones endoscópicos que nos orientan a una enfermedad de Crohn o a una Colitis Ulcerosa.

De tal forma, que las características endoscópicas más útiles para el diagnóstico de la CU son la afectación continua y confluyente del colon con clara demarcación de la inflamación y afectación rectal. Además, la pérdida de la vascularización, el patrón granular y la presencia de úlceras más superficiales, suele ser más característico de la CU que de la EC.

En la EC es más típico la presencia de lesiones discontinuas, de estenosis y fístulas, así como de afectación perianal. Además, las úlceras suelen más abigarradas y profundas (68,69).

A continuación mostramos una tabla con estas características diferenciales (Tabla 6, adaptada de "Castro A. Diagnóstico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. En: GETECCU, editor. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Madrid: Ergon; 2019.pp. 121-40")

Aspecto endoscopia	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Colon	Izquierdo > derecho	Derecho > izquierdo
Recto	Afectado	Respetado
Ileon	No afecto, excepto en ileitis de lavado o reflujo	Afecto
Patrón vascular	Perdido	Normal
Mucosa afectada	Continua	Salteada
Friabilidad mucosa	Si	Si
Úlceras	Entre mucosa afecta, superficiales	Entre mucosa normal, úlceras profundas
Granularidad	Frecuente	A veces
Friabilidad	Frecuente	A veces
Empedrado	Si	No
Pérdida de haustración	Si	Si
Pseudopólipos	Común	Poco frecuente
Atrofia mucosa	Marcada	Mínima
Reducción de la luz	Si	Si
Estenosis	Si	Si
Fístulas	No	Si
Puentes Mucosos	No	Sí

Tabla 6. Características diferenciales de la endoscopia en la EII.

Lesiones típicas en la CU:

A la hora de realizar una colonoscopia por la sospecha de una CU, es importante conocer cuáles son las alteraciones mucosas más frecuentes así como posibles variantes en su presentación.

Así, además de la afectación del recto, haya que conocer que en pacientes con CU también se puede observar un parche cecal o una ileitis por reflujo. El parche cecal (inflamación irregular en el ciego) se puede observar en pacientes con colitis del lado izquierdo (70). En presencia de preservación rectal macroscópica e histológica o un parche cecal en la colitis recién diagnosticada, se recomienda la evaluación del intestino delgado además de una ileocolonoscopia para realizar el diagnóstico diferencial con la EC. La afectación de la mucosa periapendicular aparece hasta en el 75% de los pacientes con CU. La inflamación periapendicular se ha asociado con un curso más sensible y un mayor riesgo de pouchitis después de la anastomosis de la bolsa ileal. Sin embargo, la historia natural de los pacientes con inflamación del colon derecho parece ser similar a la de los pacientes con CU aislada del lado izquierdo, y así lo demostraba el estudio de Park et al de 2014 (71), un estudio retrospectivo que demostró un curso clínico similar en pacientes con una distribución atípica de la inflamación en comparación con aquellos con una distribución típica en términos de remisión, recaída, extensión de la enfermedad, colectomía y mortalidad. La ileitis por reflujo es la inflamación histológica desde el ciego al íleon distal. Se observa hasta en un 20% de los pacientes con colitis extensa y se asocia a un curso más tórpido de la enfermedad (38).

La implicación clínica de la endoscopia en la valoración de los pacientes con CU no es solo diagnóstica, sino que además nos sirve para evaluar la extensión, la actividad y la curación mucosa, teniendo así implicaciones pronósticas como la evaluación de recidiva, la necesidad de hospitalización o la necesidad de cirugía (69).

Por todo ello, es realmente importante realizar una buena exploración endoscópica, para lo cual resulta fundamental reconocer e identificar de forma correcta las lesiones. A continuación, se definen cada una de estas lesiones, basadas en el consenso de la ECCO publicada en 2013 (69):

- **Pérdida del patrón vascular:** Pérdida de la apariencia normal de la mucosa sin la red capilar característica bien definida. Imagen 9

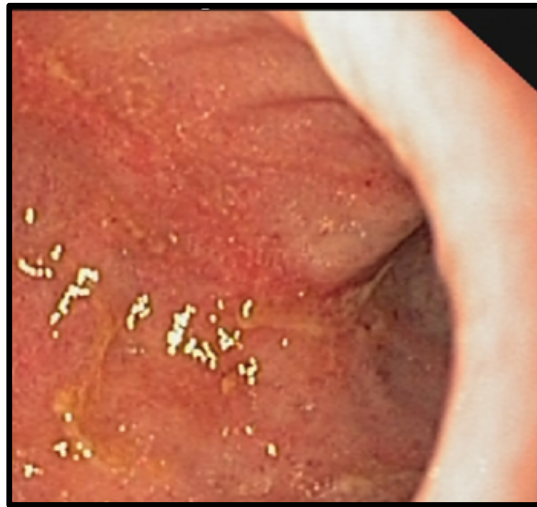


Imagen 9

- **Eritema:** mucosa enrojecida. Puede afectar de forma puntiforme o discreta hasta de forma difusa. Imagen 10

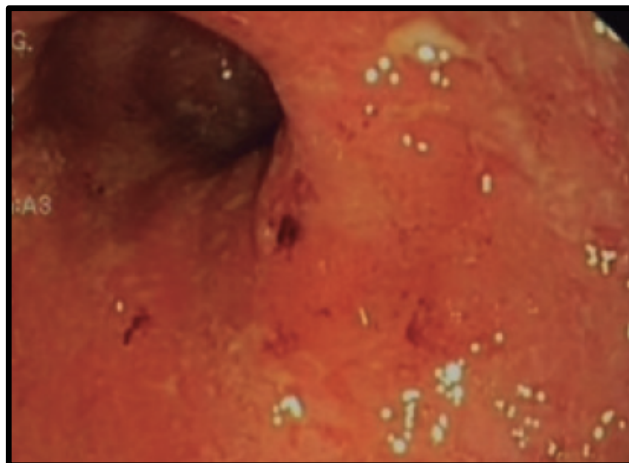


Imagen 10

- **Granularidad:** Patrón mucoso producido por una red reticular de focos radiotransparentes de 0.5 a 1 mms de diámetro que produce un reflejo de luz. El patrón puede ser de fino a grueso o nodular, debido a la reflexión anormal de la luz.

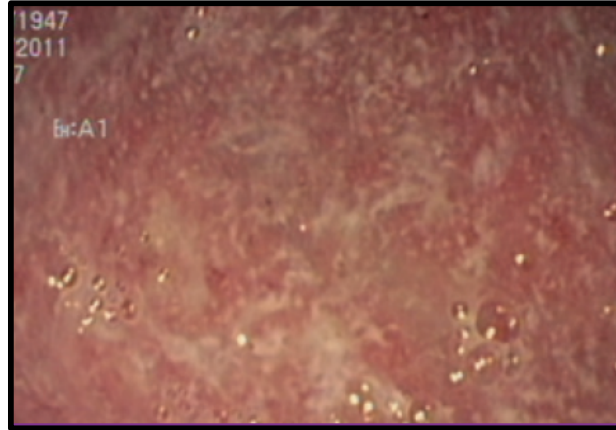


Imagen 11

- **Friabilidad o sangrado:** Hemorragia intramucosa antes o después del paso del endoscopio. Imagen 12



Imagen 12

- **Erosión:** interrupción de la mucosa de menos de 3 mms de tamaño. También se describe como ulceración puntual. Puede ser aislada o difusa. Imagen 13



Imagen 13

- **Afta:** lesión que presenta un centro deprimido blanco rodeado por un halo de eritema. Algunos autores lo consideran sinónimo de 'erosión'. Puede ser aislada o difusa. Imagen 14

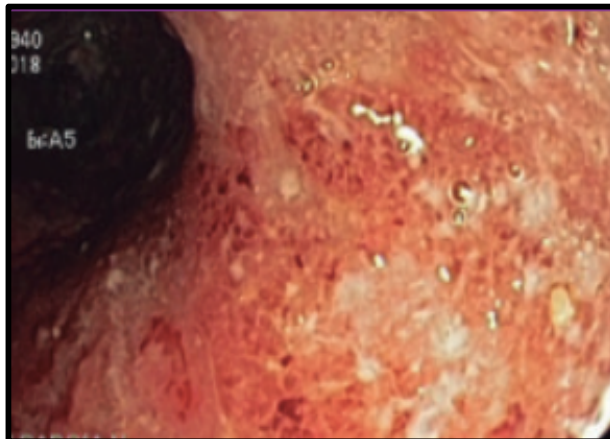


Imagen 14

- **Úlcera:** Cualquier lesión de la mucosa de profundidad inequívoca, con o sin halo rojizo. Puede ser aislada o múltiple y según la morfología se describe como circular, lineal, estelar, serpiginosa, irregular, superficial o profunda.

El tamaño se define en mms y se pueden clasificar como: ≤ 5 mms, 5–20 mms o > 20 mms.

Según la profundidad diferenciamos entre úlcera superficial, localizada en submucosa, sin bordes (imagen 15); y úlcera profunda, afectando más allá de la muscular propia, con bordes sobreelevados (imagen 16).

Puede afectar de forma difusa produciendo una apariencia polipoidea.

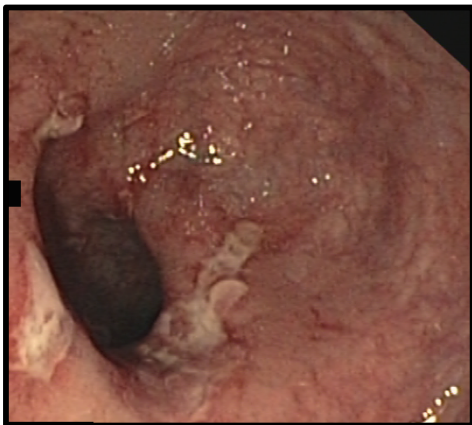


Imagen 15

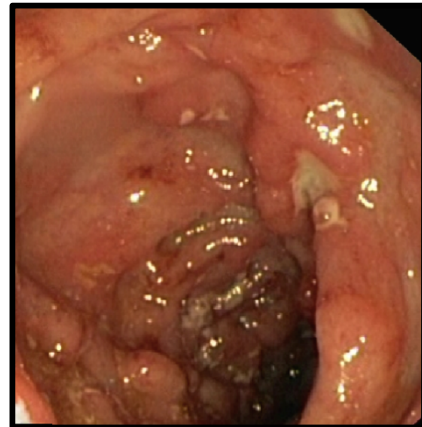


Imagen 16

- **Estenosis:** estrechamiento de la luz (Imagen 17). A su vez esta puede ser:
 - Único o múltiple
 - Permeable (con endoscopio estándar para adultos), no permeable o permeable después de la dilatación
 - Ulcerado o no ulcerado

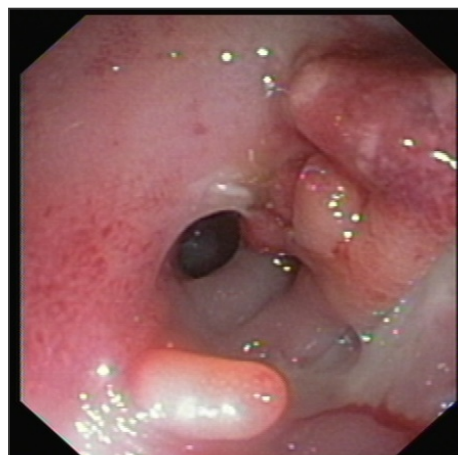


Imagen 17

- **Pólipos inflamatorios** (previamente llamados pseudopolipos): lesión polipoidea, generalmente pequeña y brillante, que puede ser aislada, múltiple o diseminada por todo el colon (Imagen 18). A veces de tamaño cilíndrico o gigante (> 2 cms).



Imagen 18

- **Patrón en empedrado:** Patrón de mucosa con nódulos elevados, que se asemeja al pavimento de una carretera "romana". Imagen 19

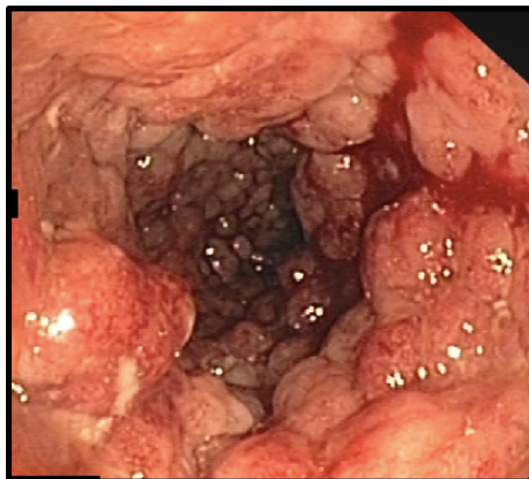


Imagen 19

Aunque en un principio parece fácil el reconocimiento de estas lesiones, en la práctica clínica, aún entre los más avanzados endoscopistas, puede resultar complicado hacer una adecuada y objetiva valoración de las lesiones mucosas. De ahí que surgieran índices que intentaran obviar la subjetividad y que tratan de aunar las interpretaciones de la forma más objetiva posible. Más adelante se trata este tema.

6.2. CRIBADO DE CÁNCER DE COLON

Muy importante también es la detección de cáncer colorrectal (CCR) durante la realización de la colonoscopia en paciente con CU. La incidencia del cáncer colorrectal en pacientes con CU es superior a la de la población general, con una incidencia 4 por 1000 personas afectas de CU (10) frente a 112 casos nuevos de cáncer de colon por 100.000 habitantes en España (72). Este mayor riesgo está en relación a la duración de la enfermedad, la extensión de la misma y el grado y persistencia de inflamación. La historia familiar previa de CCR y la Colangitis Esclerosante Primaria, suponen un riesgo añadido para su desarrollo (10). En función del riesgo identificado en nuestro paciente así se indica la periodicidad de las revisiones.

La displasia es el mejor marcador de riesgo de malignidad en pacientes con CU. Se desarrolla en áreas con inflamación crónica y se puede dividir en 4 categorías morfológicas: negativa (epitelio regenerador), indefinida, displasia de bajo grado y displasia de alto grado. El acuerdo interobservador es malo para la displasia de bajo grado e indefinido. Se recomienda la confirmación de la displasia por un experto en patología gastrointestinal independiente (10,38). A la hora de hacer el cribado es necesaria una preparación adecuada ya que la displasia puede ser muy sutil.

A la hora de llevar a cabo la colonoscopia, se debe elegir un endoscopio adecuado entre las opciones disponibles. El consenso SCENIC (74) recomienda un endoscopio de alta definición en lugar de uno de definición estándar. La cromoendoscopia con toma de biopsias selectivas es la técnica de elección, sin embargo, todavía existe un papel para la toma de biopsias aleatorias en los pacientes que presentan una mala preparación, con inflamación moderada/severa o con abundantes pseudopólipos (10,38). La cromoendoscopia se debe realizar con azul de metileno o índigo carmín e iniciando en ciego y rociando el margen antigraavitatorio y en principio sólo se debieran tomar biopsias de las lesiones remarcadas pro la tinción (74).

A continuación se presentan las distintas diluciones de azul de metileno para la realización de la cromoendoscopia en la tabla 7 así como dos ejemplos de lesiones polipoides visualizadas mediante esta técnica (Imagen 20).

Objetivo	Composición	Tono azul
Detección	2 ampollas con 250 cc de agua (8 amp en 1 L)	
Visión detallada	1 ampolla con 25 cc de agua (0.4 amp en 100 cc)	
Inyección submucosa	10 gotas con 100 cc de salino	

Tabla 7. Formulaciones de azul de metileno (74).

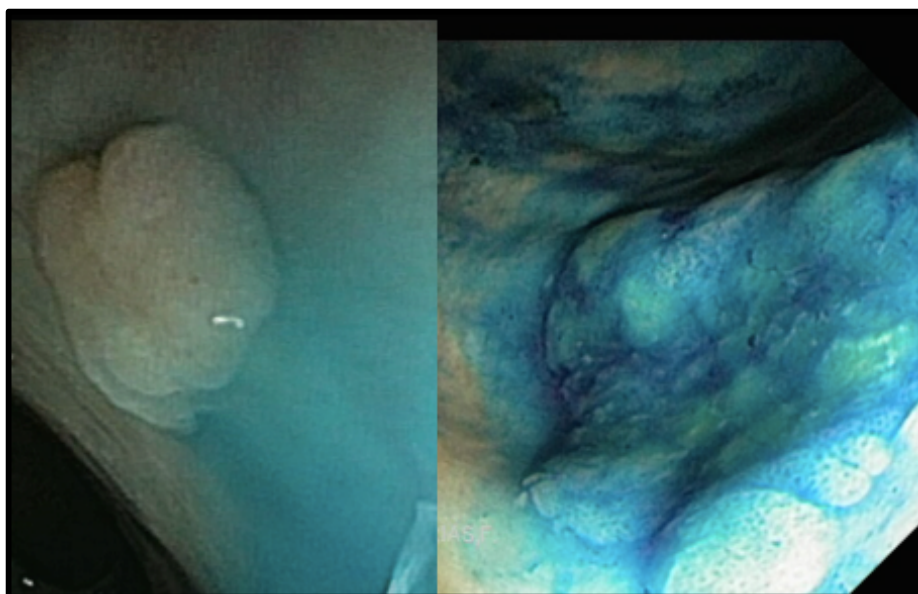


Imagen 20. Imágenes de lesiones polipoides marcadas con cromoendoscopia.

6.3. ENDOSCOPIA TERAPÉUTICA

Por otro lado, más allá de una valoración de la mucosa, la endoscopia también nos sirve como **herramienta terapéutica**, en auge en los últimos años. Aunque es más frecuente su aplicación en los pacientes con EC, la **dilatación** endoscópica con balón de las estenosis ofrece cierta respuesta (75). Ésta ha demostrado ser una estrategia segura y efectiva, sobre todo en las estenosis de las anastomosis y en las estenosis ileocolónicas (76,77), con una tasa de complicaciones de entorno al 2% (fundamentalmente sangrado y perforaciones) (69). Sin embargo, existe una revisión sistemática del 2015 (78), que incluye 25 estudios con 1089 pacientes y 2664 dilataciones, que refiere que dicha técnica presenta mayores tasas de complicaciones que las descritas previamente, con tasas de éxito técnico del 90.6% (IC 95% : 87,8-92,8%), de complicaciones del 6.4% (IC 95%: 5,0-8,2) y de perforaciones del 3% (IC 95%: 2,2-4,0%). Por otro lado, parece que los mejores resultados endoscópicos se obtienen cuando la longitud de la estenosis es corta y cuando se tratan de estenosis anastomóticas en comparación con las estenosis de novo (69).

Se han propuesto técnicas adyuvantes que mejoren los resultados de la dilatación, como son la inyección posterior de corticoides o de fármacos anti-TNF para tratar de evitar la re-estenosis y disminuir el número de sesiones de dilatación. Sin embargo, los estudios hasta el momento realizados presentan resultados contradictorios, con baja potencia estadística (79,80,81,82).

Otras técnicas propuestas para el tratamiento de las estenosis son la dilatación con stents y la estricturotomía. La indicación del uso de stents metálicos autoexpandibles no está bien definida, y los resultados de los distintos estudios son contradictorios (83 ,84, 85) Sin embargo, la estricturotomía se presenta como una alternativa eficaz en el tratamiento de las estenosis de la EII, cuya principal ventaja es el mayor control sobre la incisión realizada, aunque no se recomienda en estenosis anguladas ya que no permite una visión frontal de la misma. No disponemos hasta el momento de estudios randomizados pero los resultados iniciales son prometedores. En el estudio de Lan et al (86), que incluyeron 85 pacientes, con 127 estenosis y, se realizaron 272 procedimientos, la tasa de éxito inicial descrita fue 100%, aunque un 60,6% de los paciente requirieron tratamientos adicionales (nueva estricturotomía, dilatación o ambos). Un 3,7% presentaron hemorragia diferida o perforación. La tasa de evolución a cirugía fue del 15.3% (inferior a los estudios previos con dilatación o con prótesis).

7. INDICES ENDOSCOPICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA

A pesar de que, como veíamos anteriormente, se encuentran bien definidas las lesiones que podemos encontrar en los pacientes con CU durante una colonoscopia, existe una gran subjetividad a la hora de su interpretación y de la valoración de la gravedad que presenta el paciente. Por ello, se han desarrollado diferentes índices endoscópicos que pretenden unificar criterios, de tal forma que permita hacer una adecuada descripción del daño así como valorar de forma objetiva esa gravedad. De esta forma los **objetivos de los índices endoscópicos** son los siguientes (87):

- Interpretación objetiva de la afectación mucosa.
- Estandarización de la gravedad.
- Disminuir la variabilidad inter e intraobservador.
- Ayudar a la toma de decisiones terapéuticas en práctica clínica.
- Actuar como índice del curso de la enfermedad.
- Conseguir mejorar los resultados de los ensayos clínicos y evitar las interpretaciones erróneas.

De forma general, los índices endoscópicos en la CU valoran:

- Estado de la mucosa: si existe edema, eritema o granularidad.
- Patrón vascular: si está presente o ausente.
- Friabilidad o sangrado: si se presenta o no, y en tal caso, al roce o espontáneo.
- Presencia de aftas y/o úlceras.

Con todo ello, algunas de las escalas disponibles actualmente son:

- **Índice de Baron (1964) (88):** evalúa la mucosa rectal en pacientes con CU, teniendo en cuenta el patrón vascular y el sangrado, estableciendo una escala de 4 puntos (0-3). Presenta un índice de Kappa ponderado de 0,61 entre endoscopistas expertos y 0,47 entre endoscopistas no expertos (89).
- **Índice de Baron modificado (2005) (90):** años después del Índice de Baron, se realizó el índice de Baron modificado, escala de 5 puntos (0-4), que incluía en la valoración el patrón vascular y la presencia de granularidad, friabilidad y úlceras sangrantes. Se realizó durante el estudio de Feagan et al, el cual realizó evaluaciones endoscópicas seriadas durante un ensayo controlado con a4b7-integrina para CU activa. Definieron en este estudio la remisión endoscópica como 0 y la respuesta endoscópica como un descenso de 2 grados sobre la actividad basal.
- **Índice de Matts (1960) (91):** desarrollado por Matts ya en 1960, se trata de una escala de 4 puntos (1-4) que evalúa la granularidad y la presencia de edema, sangrado y úlceras. En el estudio de Osada et al de 2010 (89), se estableció el índice de kappa ponderado para este índice de 0,76 entre endoscopistas expertos y de 0,44 entre endoscopistas no expertos.
- **Índice de Sutherland (1981) (92):** escala de 4 puntos que valora la friabilidad, el sangrado y la presencia de úlceras, establecido durante un ensayo controlado con enemas de mesalazina. Mide 4 variables (frecuencia de las deposiciones, rectorragia, apariencia mucosa y evaluación por el clínico de la gravedad) en un rango de 0-12. Aunque no ha sido validado formalmente, un score < 2,5 se correlaciona bien con la remisión definida por el paciente.
- **Índice de Powell-Tuck (índice de Mark)(1982) (93):** escala de 22 puntos donde la valoración endoscópica por sigmoidoscopia es de 0-2 puntos, el resto de puntuación se realiza por los signos y síntomas del paciente. Endoscópicamente tenía en cuenta la friabilidad y el sangrado. Este índice se realizó a partir de un estudio en el que Powell-Tuck y colaboradores realizaron una comparación controlada de prednisolona oral 10 mg 4 veces al día frente a 40 mg una vez al día para el tratamiento de la CU activa. Posteriormente, en 2005, se ha realizado una validación parcial del mismo (92).
- **Índice de Blackstone (1984) (95):** escala de 8 puntos (1-8) que evalúa el patrón vascular, la presencia de eritema, moco y úlceras sangrantes. Recibió su validación en el estudio de Osada y colaboradores en 2010, con un índice de Kappa de 0,57 entre expertos y 0,46 entre no expertos (89).

- **Índice de Rachmilewitz** (1989) (96): evalúa la granularidad, el patrón vascular, la presencia de úlceras sangrantes y la presencia de moco, en un rango de puntuación de 0-12 puntos, definiendo la remisión endoscópica mediante un índice de 0-4 puntos. Utilizado durante un ensayo controlado comparativo de mesalazina de cubierta entérica y sulfasalazina para el tratamiento de CU activa. Ha demostrado una buena correlación con la calprotectina y con la actividad clínica (coeficiente de correlación de 0,83 y 0,67 respectivamente) (97).

- **Índice sigmoidoscópico** (1993) (98): Hanauer et al desarrollaron este índice durante la realización de evaluaciones seriadas endoscópicas durante un ensayo de mesalazina controlado con placebo para el tratamiento de la CU activa. Valoraba eritema, friabilidad, granularidad/ulceración, desaparición del patrón vascular de la mucosa y la presencia de moco-pus. A cada variable se le asignó un valor de 0 a 3 (0, normal; 1, leve; 2, moderado; 3, grave). La puntuación global varía de 0 a 16 puntos. La remisión endoscópica se definió como una puntuación de 0 a 4 puntos, que no ha sido validado.

- **Grado de inflamación sigmoidoscópica** (1995) (99): descrita por Lemann, escala de 4 puntos (0–3) que valora la presencia de edema, pérdida del patrón vascular, granularidad, friabilidad/hemorragia y úlceras. Índice no validado.

Sin embargo, las escalas más utilizadas en los últimos años son el Índice de Mayo Endoscópico (IME), el Índice Endoscópico de Severidad de la Colitis Ulcerosa (UCEIS) y el Índice Colonoscópico de Severidad en la Colitis Ulcerosa (UCCIS). La existencia de tantos índices endoscópicos nos revela que no existe el índice “perfecto” y que sigue siendo difícil hacer una valoración objetiva de la gravedad.

El **IME** fue desarrollado en 1987 por Schroeder et al (100) a partir de evaluaciones seriadas proctosigmoidoscópicas durante un ensayo controlado con placebo de mesalazina oral de liberación retardada para el tratamiento de la CU activa. Se trata de un índice que valora de una manera sencilla, el patrón vascular, la friabilidad, y la presencia de erosiones. Puntuándose del 0 al 3 (tabla 8), siendo 0 una mucosa normal o enfermedad inactiva, 1 enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve), 2 enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones) y 3 enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración) (43). El IME no ha sido validado en ningún estudio, sino que ha recibido validación durante la práctica clínica habitual (101). Se han desarrollado posteriormente algunos estudios en los que se ha analizado la

correlación interobservador, variando del 0,45 al 0,75 según diferentes estudios tal y como se recoge en la revisión llevada a cabo por Vashist et al (102). A pesar de ello, debido en parte a su simplicidad, es el índice endoscópico más utilizado para evaluar la respuesta terapéutica en los ensayos clínicos.

Hallazgos endoscópicos	Puntuación
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve: eritema, pérdida del patrón vascular, friabilidad leve	1
Enfermedad moderada: eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones	2
Enfermedad severa: sangrado espontáneo, úlceras	3

Tabla 8. Índice de Mayo Endoscópico (100)

Posteriormente, en el año 2012, se desarrolló el índice **UCEIS** (de su siglas en inglés, Ulcerative Colitis Endoscopy Index Severity) por Travis et al, como una herramienta para predecir con precisión la evaluación general de la severidad endoscópica de la CU. Se trata de una escala de 9 puntos (0-8) (tabla 9) que valora el patrón vascular, la presencia de sangrado y la presencia de erosiones/ulceraciones, cada uno de ellos con distintos niveles de severidad, bien definidos (103). Se encontró que la puntuación de UCEIS se correlaciona fuertemente con los síntomas informados por el paciente (104). Es un índice validado, con alto nivel de correlación con la escala visual de gravedad (Kappa de 0.9) y con el índice endoscópico de Mayo y con una correlación interobservador K 0.50 (105). Además, este índice ha demostrado utilidad pronóstica en los brotes graves de CU, de tal forma que un UCEIS mayor o igual a 7 se correlaciona con una alta probabilidad de tratamiento de rescate (infliximab o ciclosporina) (106). Por otro lado, en el estudio de Ikeya et al, se objetivó que aquellos que disminuían en al menos 3 puntos el índice de UCEIS tras el inicio del tratamiento a la reevaluación a los 3 meses, presentaban menores tasas de colectomía y mejores tasas de supervivencia (101).

Hallazgo endoscópico	Gradación	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definido, o con borramiento o pérdida desigual de márgenes capilares
	Disminuido (1)	Borramiento irregular del patrón vascular
	Ausente (2)	Borramiento completo del patrón vascular
Sangrado	Ausente (0)	No sangre visible
	Mucoso (1)	Algunos puntos o rayas de sangre coagulada sobre la superficie de la mucosa, que puede ser lavado
	Luminal leve (2)	Algo de sangre líquida libre en la luz
	Luminal moderado-grave (3)	Sangre franca en la luz o supuración visible de la mucosa después del lavado intraluminal, sangre, o supuración visible de una mucosa hemorrágica
Erosiones/úlceras	Ausencia (0)	Mucosa normal, no visible erosiones ni úlceras
	Erosiones (1)	Pequeños defectos en la mucosa, menor de 5 mm, con bordes blanco o amarillento plano
	Úlceras superficiales (2)	Grandes defectos de la mucosa mayores de 5 mm, cubiertos de fibrina y superficiales
	Úlceras profundas (3)	Defectos profundos excavados en la mucosa, con borde sobreelevado

Tabla 9. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (103)

Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se demuestra una buena correlación entre el UCEIS y el IME, con un índice de kappa de 0,713, $p < 0,001$ (107). Sin embargo, comparando estos dos índices, en el estudio de Ikeya et al (101) apreciaron que el UCEIS detecta cambios sutiles de la mucosa mejor que el IME, por ejemplo, úlceras profundas y úlceras superficiales. Además, comprobaron que estos pequeños cambios se correlacionaban con la supervivencia. También en el estudio de Xie et al (108), estudio retrospectivo de 92 pacientes que comparaba el índice UCEIS con el IME en cuanto a la predicción de pacientes con colitis ulcerosa en brote grave que precisarían la realización de colectomía, detectó que el UCEIS superó al IME al presentar éste un área ROC de 0.85, con una sensibilidad de 60.3% y una especificidad del 85.5%; mientras que la curva ROC para IME fue de 0.65. Además aquellos pacientes con UCEIS superior o igual a 7 tenían una probabilidad del 80% de precisar colectomía. Por otro lado, Travis et al, en un estudio publicado en 2015 (109), comunicaron que la información clínica tiene un impacto mínimo en la puntuación endoscópica de la actividad de la enfermedad según lo determinado por el sistema de puntuación UCEIS. Esto tiene importante repercusión clínica, ya que nos va a poder diferenciar la EII de los trastornos funcionales.

Más recientemente (2013) se desarrolló el **UCCIS**, de sus siglas en inglés Ulcerative Colitis Colonoscopy Index Severity, por Samuel et al (110), que puntúa de 0 a 13 puntos (tabla 10). Se calcula mediante una fórmula que tiene en cuenta las siguientes variables: patrón vascular, granularidad, úlceras, sangrado/friabilidad. Aunque el score original incluye el denominado "SAES" (evaluación segmentaria de la severidad endoscópica) y el denominado "GAES" (índice de evaluación global de la gravedad endoscópica) en la cual el endoscopista gradúa la severidad según una escala de 4 puntos, en la práctica clínica y los estudios, esto no se suele evaluar. Además, incluye una valoración de la gravedad endoscópica global a través de una escala analógica-visual de 10 cm algo que tampoco se suele realizar. El UCCIS ha sido validado contra el GAES y demuestra un acuerdo interobservador de bueno a excelente, así como una buena correlación con el índice de actividad clínica, el SCCAI (de sus siglas en inglés, Simple Clinical Colitis Activity Index, que valora la actividad de la CU mediante parámetros clínicos, excluyendo parámetros bioquímicos y endoscópicos) y la remisión definida por el paciente (definida como un coeficiente de correlación de 0,61 a 0,80) (110). Sin embargo, aún no se ha valorado la viabilidad y simplicidad de uso del UCCIS.

Lesión	Puntuación	Definición
Patrón vascular	0	Patrón vascular normal
	1	Patrón vascular parcialmente visible
	2	Pérdida completa del patrón vascular
Granularidad	0	Normal, suave y brillante
	1	Fino
	2	Grueso
Ulceración	0	No erosiones ni ulceraciones
	1	Erosiones y ulceraciones puntuales
	2	Numerosas úlceras superficiales con exudado
	3	Ulceraciones profundas y excavadas
	4	Difusamente ulcerado con una participación del 30%
Sangrado/friabilidad	0	Sin sangrado ni friabilidad
	1	Friable, sangrado al roce suave
	2	Sangrado espontáneo
Clasificación de GAES (escala de 4 puntos)	0	Normal/inactivo: patrón vascular visible sin sangrado, erosiones, úlceras o friabilidad (incluye patrón vascular alterado visto en enfermedad quiescente)
	1	Leve: eritema, disminución o pérdida del patrón vascular, granularidad fina, pero sin friabilidad ni sangrado espontáneo
	2	Moderado: friabilidad con sangrado al tacto ligero, granularidad gruesa, erosiones o ulceraciones puntiformes
	3	Grave: sangrado espontáneo o úlceras graves
GAES VAS	Leve.....Severo	

Tabla 10. Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity (UCCIS) (110)

De todos los índices de los que disponemos, el IME sigue siendo el índice endoscópico más utilizado tanto en la práctica clínica habitual como en ensayos clínicos, probablemente por su fácil aplicabilidad. No obstante, no son numerosos los estudios que comparan la concordancia interobservador en este índice. Así, para que los índices sean utilizados de forma habitual, éstos deben cumplir una serie de características, que son (111):

- **Aplicabilidad:** deben ser sencillos, pues aún así se necesita entrenamiento para usarlos de forma correcta, y permitir una interpretación adecuada de los términos que aplica.
- **Validación y adecuada variabilidad inter-intra observador:** Los términos deben ser claramente objetivables para que exista la máxima correlación intra e interobservador y además entre endoscopistas expertos y endoscopistas no expertos. Se considera que una correlación es perfecta cuando el índice de Kappa se encuentra entre 0,81 y 1, y adecuada cuando se encuentra entre 0,61-0,80.

Todos los índices endoscópicos comentados presentan limitaciones pues, por un lado, ningún índice tiene en cuenta la presencia de pólipos/pseudopólipos y la presencia de cap-pólipos. Y, por otro lado, no tienen en cuenta la extensión de la enfermedad, de tal forma que a priori un IME 3 es más grave que un IME 2, sin embargo, la repercusión clínica y el planteamiento de un tratamiento no es igual que esta afectación esté limitada al recto o que se trate de una pancolitis. Así, en 2015 Lobatón et al (11) desarrollaron el Índice de Mayo Endoscópico Modificado (MMES de su siglas en inglés), en el cual se aplicaba el IME tradicional en cada segmento del colon y luego se multiplica por la extensión máxima de la inflamación y se divide por el número de segmentos con inflamación activa. En él concluyeron que el MMES es un índice simple para evaluar la actividad endoscópica en la CU teniendo en cuenta el grado de inflamación de la mucosa con una excelente correlación con la actividad de la enfermedad clínica, biológica e histológica. Del mismo modo, un año más tarde, un estudio portugués (112) evaluó la eficacia por segmentos comparando el UCEIS y el IME y comprobó que la puntuación segmentaria mejoró el rendimiento de la escala UCEIS. En la tabla 11 podemos ver un ejemplo de MMES.

Segmento colónico	Evaluación ¹ (0-1)	Inflamación ² (0-1)	IME (0-3)
Recto	1	1	3
Sigma	1	1	2
Colon descendente	1	1	1
Colon transverso	1	0	0
Colon ascendente	1	0	0
Total (= Índice Mayo)	5	3	6

Tabla 11. Ejemplo para el cálculo del Índice de Mayo Modificado. ¹Evaluación: 1 si el segmento ha sido evaluado al menos parcialmente. ²Inflamación: 1 si el IME para dicho segmento no es 0.

Índice de Mayo extendido (IME total x total evaluación) = 6 x 5 = 30

Índice de Mayo modificado (Índice de Mayo extendido / nº total de segmentos con inflamación (IME >0)) = 30/3 = 10

8. CURACIÓN MUCOSA

En los últimos años es un objetivo importante del tratamiento la búsqueda de la curación mucosa, pues en distintos estudios se ha relacionado como factor pronóstico en la evaluación a largo plazo en pacientes con CU. La necesidad de interpretar adecuadamente la mejoría de la mucosa en un paciente con CU se basa en que esta mejoría va a ir acompañada de una reducción de las tasas de hospitalización, reducción de corticoides, tasas de colectomía, cáncer de colon, mejor respuesta clínica y mejoría de la calidad de vida (11). Por ello, se ha convertido, a día de hoy, en el objetivo a tratar de alcanzar en un paciente con CU, sustituyendo a la mejoría clínica, que se considera ya un objetivo poco ambicioso.

Se ha comprobado que la correlación clínica-endoscópica es pobre. En los ensayos ULTRA (113,114), el valor predictivo positivo (VPP) del sangrado rectal como factor pronóstico de Índice de Mayo Endoscópico 0-1 fue del 69% a la semana 8 y el VPP de la normalización de la frecuencia de las deposiciones con el IME 0-1 fue del 84% a la semana 8. El subscore endoscópico 0 a la semana 8 se detectó en un 87% de los pacientes sin sangrado y en un 29% con normalización de las deposiciones. Ello hace de la endoscopia, la herramienta fundamental para la valoración de la mejoría mucosa en la práctica clínica.

La curación mucosa sin embargo, es descrita según los distintos artículos de diferentes formas. Así, en algunos estudios, se ha considerado curación mucosa un índice de Mayo 0-1. Sin embargo, en otros como el de Barreiro et al (115), consideran la curación mucosa un IME 0. Este de Barreiro et al, se trata de un estudio prospectivo de seguimiento a un año en 187 pacientes con CU Mayo 0-1, en el cual se encontraron diferencias entre IME 0 e IME 1, con menores tasas de recidiva en IME 0, concluyendo así que la curación mucosa completa (IME 0), se asocia a un mejor pronóstico. Subsecuentemente, demostraron la importancia de una buena valoración endoscópica con una buena clasificación endoscópica. Igualmente, en el estudio de Ikeya et al (101), se considera curación mucosa una puntuación de UCEIS de 0-1. Sin embargo, a pesar de que no existe un criterio unificado de curación mucosa, la Organización Internacional de EII la definió como la ausencia de friabilidad, de sangrado y de erosiones o úlceras en todos los segmentos colónicos (115). No obstante, en algunos estudios permiten dentro de este concepto la presencia de eritema y friabilidad.

Se ha intentado ir más allá, y se ha propuesto la **curación histológica**, en la cual, la realización de biopsia en un paciente con IME 0 suponga la ausencia de inflamación microscópica. Así en 2014 se realizó una revisión sistemática por Bryant et al (117), en el que la ausencia de inflamación aguda, abscesos de criptas, depleción de mucina y ruptura del epitelio superficial en las biopsias se asoció a un menor riesgo de brotes. Sin embargo, concluyen que la remisión histológica en la EII representa un objetivo distinto de la cicatrización de la mucosa endoscópica, y que sigue existiendo la necesidad de un sistema de puntuación histológico estandarizado y validado, además de confirmar el valor pronóstico que supondría la remisión histológica para establecerlo como objetivo de tratamiento en la EII.

No obstante, la colonoscopia no es una prueba exenta de **complicaciones**, pues presenta riesgo de perforación (generalmente inferior al 0.3%), de hemorragia (aunque se han descrito casos de hemorragia en colonoscopias diagnósticas, ésta suele estar más en relación a las polipectomías), infecciones, con procesos de bacteriemias transitorias asintomáticas hasta en el 4% de las colonoscopias, dolor o disconfort abdominal (5-11%) y mortalidad (0.03%) (118). Por ello, se están investigando distintas herramientas para limitar la realización de la colonoscopia en pacientes seleccionados. El más utilizado hasta el momento es la calprotectina fecal, cuya presencia en heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia la luz intestinal (29). En algunos estudios destaca como un buen método que se correlaciona con la actividad endoscópica (119,120).

Por todo ello, y a pesar de las complicaciones, limitaciones y dificultades que presenta, la endoscopia es a día de hoy la herramienta fundamental para valorar la mucosa del paciente con CU.

III. JUSTIFICACIÓN

La endoscopia tiene un papel fundamental en el manejo de los pacientes con CU, ya que permite la visualización y evaluación de la gravedad de la enfermedad, así como la valoración de la eficacia del tratamiento. Hoy en día, y como ya se ha comentado, esto tiene gran importancia, ya que la mejora endoscópica o la curación plena de las lesiones observadas previamente, supone un objetivo necesario para la mayoría de los pacientes. No obstante, la evaluación de la gravedad de las lesiones endoscópicas no es siempre algo objetivo y, si bien, el aprendizaje en la valoración de dichas lesiones ha mejorado en los últimos años, sigue existiendo dificultad para consensuar de forma objetiva los hallazgos endoscópicos en los pacientes con CU.

En consecuencia, se han desarrollado sistemas de puntuación endoscópicos para determinar la verdadera gravedad del daño de la mucosa en pacientes con CU intentando ser lo más objetivo posible. Dichos índices son fáciles de realizar, aunque no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica, lo que puede inducir a errores en su interpretación si no hay un aprendizaje.

De esta manera, con este estudio, se pretende analizar si existen dificultades y por tanto, variabilidad interobservador entre tres endoscopistas a la hora de valorar los tres índices endoscópicos más utilizados en la actualidad (índice de Mayo Endoscópico, Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa y el Índice Colonoscópico de Severidad de la Colitis Ulcerosa) que analizan la gravedad de las lesiones endoscópicas en los pacientes con CU.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis 1

Hipótesis nula: no se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score de IME

Hipótesis alternativa: se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score de IME

Hipótesis 2

Hipótesis nula: no se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score UCEIS

Hipótesis alternativa: se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score UCEIS

Hipótesis 3

Hipótesis nula: no se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score UCCIS

Hipótesis alternativa: se observan diferencias interobservador en el análisis de la gravedad de las lesiones mucosas en pacientes con CU según el Score UCCIS

V. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar la concordancia interobservador en la valoración endoscópica del grado de actividad de la CU entre tres endoscopistas de nuestro servicio según tres índices endoscópicos (IME, UCEIS y UCCIS).

Objetivos secundarios:

- Analizar si existe correlación entre la clínica del paciente y los índices endoscópicos.
- Analizar si la preparación de la colonoscopia influye en la evaluación de los hallazgos endoscópicos.
- Analizar si los hallazgos endoscópicos influyen en la decisión terapéutica posterior.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio observacional constituida por una única cohorte de pacientes diagnosticados de CU y pertenecientes al área del Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM), a los que se les realizó una colonoscopia según práctica clínica habitual y se estadificó la gravedad endoscópica según el Índice de Mayo Endoscópico, el Índice Endoscópico de Severidad de Colitis Ulcerosa y el Índice Colonoscópico de Severidad de Colitis Ulcerosa, por tres endoscopistas expertos diferentes.

Ámbito del estudio

Población de referencia del área hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

Periodo de estudio

Se incluyeron pacientes con CU desde Abril de 2019. Se realizó un seguimiento prospectivo tras su inclusión en el estudio para analizar la evolución clínica. Algunos de los vídeos seleccionados se habían realizado de forma previa a la fecha indicada.

Muestra

Pacientes diagnosticados de CU que precisaron la realización de una colonoscopia dentro de la práctica clínica habitual. Los principales motivos fueron:

- Cribado de CCR
 - Brote grave.
 - No respuesta a tratamiento
-
- **Criterios de inclusión:**
 1. Edad igual o superior a 18 años.
 2. Diagnóstico previo de Colitis Ulcerosa.
 3. Pacientes en seguimiento en consultas de enfermedad inflamatoria intestinal del HUVVM.

4. Vídeo de calidad de la colonoscopia realizada con una duración mínima de 60 segundos y con una aceptable preparación.

- **Criterios de exclusión:**

1. Embarazo.
2. NYHA>2.
3. EPOC severo.
4. Rechazo del Consentimiento Informado para realización de colonoscopia.
5. Pacientes con inadecuada preparación catártica (Escala de Boston <4 puntos).
6. Estenosis colónica no franqueable en sigma.
7. Sospecha de megacolon tóxico.
8. Resección intestinal amplia (colectomía subtotal).

Tamaño muestral

El total de pacientes incluidos en el estudio fueron 74, de los cuales 3 se excluyeron por no presentar un diagnóstico histológico, 3 por no cumplir criterios de inclusión y tratarse de una enfermedad de Crohn y otro por disponer de un vídeo no valorable. De tal forma que la muestra final incluyó 67 pacientes.

Metodología y grupo de estudio

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CU que por indicación de su médico de referencia de consultas externas de EII del Hospital Universitario Virgen Macarena, debían realizarse una colonoscopia. Dicha colonoscopia, bajo consentimiento previamente informado y firmado, se grababa y era valorada con posterioridad por tres endoscopistas expertos para estadificar el grado de afectación de la enfermedad según el Índice de Mayo Endoscópico, el Índice Endoscópico de Severidad de Colitis Ulcerosa y el Índice Colonoscópico de Severidad de Colitis Ulcerosa.

Se definió endoscopista experto como aquel endoscopista con más de 15 años de experiencia y/o más de 10.000 colonoscopias realizadas y fueron categorizados como A, B y C.

Fuente de información

Las grabaciones se realizaron con el programa disponible en la Unidad de Endoscopia de dicho hospital, Endobase®. Las grabaciones fueron realizadas por la mayoría de los endoscopistas de la Unidad y se realizaron durante la retirada de la exploración, de ciego a recto, o al menos del trayecto más afecto con una duración no inferior a 60 segundos.

Todas las colonoscopias se realizaron según práctica habitual de nuestra Unidad, sedadas con midazolam intravenoso o con propofol intravenoso controlado por anestesista.

La recogida de datos clínicos y resto de variables se tomaron de las historias clínicas electrónicas digitalizadas en el programa DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Calidad de la preparación de la colonoscopia

Para valorar la calidad de la preparación se utilizó la escala de Boston (ver tabla 12) ya que es la habitualmente utilizada en nuestro servicio.

La escala de Boston fue desarrollada por la sección de gastroenterología del Boston Medical Center (BMC) para ofrecer un instrumento estandarizado para calificar la calidad de la preparación del intestino durante una colonoscopia. Esta herramienta, publicada en 2009 en la revista *Gastrointestinal Endoscopy* (121) muestra el grado de limpieza y es una herramienta estándar usada internacionalmente para valorar la limpieza de colon durante la colonoscopia (122).

Como esta escala también está sujeta a subjetividad y, por tanto, a variabilidad interobservador, sólo se consideró la valoración realizada por el endoscopista que realizó la colonoscopia y, por tanto, la registrada en el informe.

En esta escala se divide el colon en tres segmentos (izquierdo, transversal, derecho) y son calificados en base a su limpieza de 0 a 3 puntos de la siguiente forma:

- 0 puntos (inadecuada): segmento de colon no preparado, con mucosa no visualizada por presencia de heces sólidas.
- 1 punto (pobre/mala): áreas del segmento del colon no vistas por presencia de contenido fecal líquido y semisólido.
- 2 puntos(buena): escaso contenido fecal líquido que permite una buena visualización de la mucosa.

- 3 puntos (excelente): excelente visualización de la mucosa, sin presencia de restos líquidos.

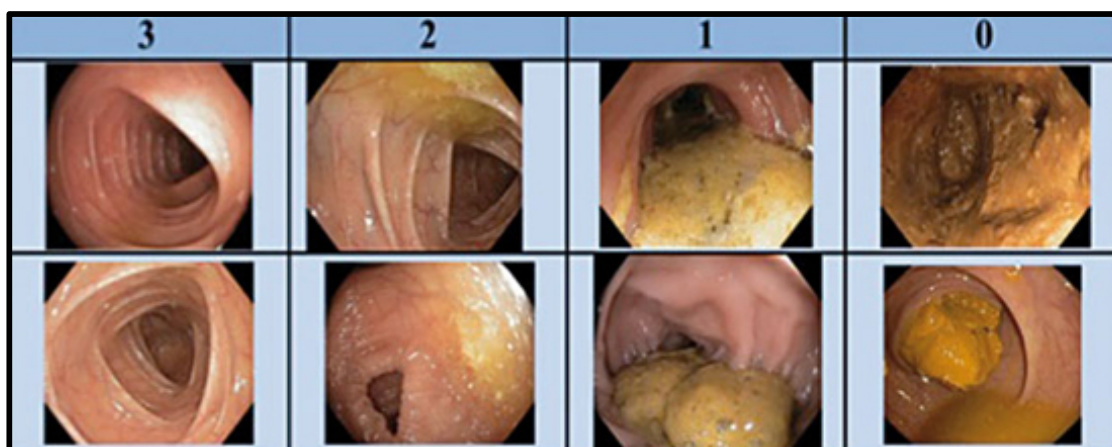


Imagen 21: ELCB: Escala de Limpieza de Colon de Boston; CI: Colon Izquierdo; CT: Colon Transverso; CD: Colon Derecho.
 Adaptada de Ibañez IA, Álvarez MA. Preparación intestinal para la colonoscopia en pacientes con diferentes patologías. *Enferm Endosc Dig.* 2016; 3: 45-51 (112).

Tramo colónico	Puntuación	
Colon izquierdo	Excelente	3
	Buena	2
	Pobre	1
	Inadecuada	0
Colon transverso	Excelente	3
	Buena	2
	Pobre	1
	Inadecuada	0
Colon derecho	Excelente	3
	Buena	2
	Pobre	1
	Inadecuada	0

Tabla 12. Escala de Boston (121)

Valoración de la clínica del paciente

Para el análisis de la clínica del paciente se recogieron los datos clínicos que figuraban en la historia clínica electrónica digitalizada en el programa DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) y se tabularon según el índice de Mayo Clínico/Parcial (tabla 13). Éste se analizó al momento de la realización de la colonoscopia con un intervalo de +/- 7 días, a los 6 meses y a los 12 meses.

Los endoscopistas evaluadores de los vídeos no conocían la clínica ni el tratamiento de los pacientes.

Item	Descripción	Puntuación
Número de deposiciones al día	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo usual	1
	3-4 deposiciones más de lo usual	2
	5 o más deposiciones más de lo usual	3
Presencia de sangre en heces	Ninguna	0
	Estrías de sangre en < de la mitad de las deposiciones	1
	Presencia de sangre evidente en casi todas las deposiciones	2
	Esputos rectales	3
Valoración médica global	Normal	0
	Enfermedad leve	1
	Enfermedad moderada	2
	Enfermedad grave	3

Tabla 13. Índice de Mayo clínico o Parcial (123).

Análisis del tratamiento que recibe el paciente

Se recogió el tratamiento que estaba realizando el paciente al momento de la realización de la colonoscopia de la historia clínica electrónica digitalizada en el programa DIRAYA, y se evaluó posteriormente la continuidad o cambio de tratamiento según el informe recibido por el médico responsable del paciente en consultas. Estos cambios en el tratamiento se correlacionaron con la evolución clínica del paciente a los 6 y 12 meses.

Variables

- **Variables del centro**
 1. Provincia
 2. Ciudad
 3. Servicio
 4. Investigador
 5. Fecha de cumplimentación

- **Variables del estudio**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica (CND) 1 = Hombre; 2 = Mujer
Hábito tabáquico	Consumo de tabaco	Cualitativa ordinal 1= Fumador; 2 = No fumador ; 3 = Exfumador
Edad	Tiempo cronológico de vida en el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua (CC) (años)
Tipo de CU según la clasificación de Montreal	Grado de severidad y extensión de la enfermedad.	Cualitativa nominal E1S0 = 1 ; E1S1 = 2 ; E1S2 = 3 ; E1S3 = 4 ; E2S0 = 5 ; E2S1 = 6 ; E2S2 = 7 ; E2S3 = 8 ; E3S0 = 9 ; E3S1 = 10 ; E3S2 = 11 ; E3S3 = 12
Motivo por el que se realizaba la colonoscopia	Motivo de solicitud de la colonoscopia	Cualitativa nominal 1 = cribado de CCR ; 2 = brote grave; 3 = no respuesta al tratamiento
Tratamiento	Medicación que está realizando el paciente al momento del estudio	CND Mesalazina = 1; Corticoides = 2; Mesalazina + Corticoides = 3; Inmunosupresores = 4; Mesalazina + Inmunosupresores = 5; Biológicos = 6; Mesalazina + Biológico = 7; Mesalazina + Inmunosupresores + Biológicos = 8

Tabla 14a: Definición de variables utilizadas en el estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Índice de Mayo parcial	Índice que gradúa la actividad clínica de la enfermedad. Valorada al momento de realización de la colonoscopia, a los 6 meses y a los 12 meses.	CC
Colonoscopia completa	Si se pudo realizar la colonoscopia desde ano hasta ciego	CND 1 = sí; 2 = no
Índice de Mayo Endoscópico	Índice que valora la actividad de la enfermedad a nivel endoscópico	CC (de 0-3 puntos)
Índice de Severidad Endoscópica de Colitis Ulcerosa	Índice que valora la actividad de la enfermedad a nivel endoscópico	CC (de 0-8 puntos)
Índice de Severidad Colonoscópica de la Colitis Ulcerosa	Índice que valora la actividad de la enfermedad a nivel endoscópico	CC (de 0-13 puntos)
Preparación	Preparación catártica que presenta el paciente según la clasificación de Boston (67)	CC (de 0-9 puntos)
Cambio tratamiento	Si se realizó algún cambio en la actitud terapéutica tras la realización de la colonoscopia y visualización del resultado por el médico facultativo responsable del paciente	CND 1 = no; 2 = retira tratamiento; 3 = cambia tratamiento; 4 = añade tratamiento

Tabla 14b: Definición de variables utilizadas en el estudio

Con la definición operativa de las variables se creó una base de datos en Excel 2013 que posteriormente se exportó al paquete estadístico SPSS IBM 24 con el que se efectuó el análisis de datos.

Análisis de datos

Para el análisis descriptivo se han calculado la frecuencia absoluta (N), frecuencia relativa (%), los valores medios, desviación estándar (DE), mínimo, máximo y percentiles 25, 50 y 75.

Para el análisis inferencial se ha tenido en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se ha comparado con un nivel de significación del 5%.

Para el análisis de las **variables cualitativas**, hemos utilizado el test Chi-cuadrado. En el caso del análisis entre una **variable categórica y otra variable cuantitativa** se necesita conocer el tipo de prueba más adecuada a emplear según sea el comportamiento de los datos. Para ello se realizaron pruebas de normalidad a través del test de Shapiro-Wilk o Kolmogorv-Smirnov:

Las pruebas que se llevaron a cabo en este estudio son:

- Para el análisis del cambio de tratamiento y su correlación con los índices endoscópicos se realizó la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.
- Para valorar la evolución de los pacientes según el Índice de Mayo clínico se utilizó el análisis bidimensional de Friedman de varianza.

También se realizó un análisis correlacional para indicar la intensidad y tendencia en la relación entre dos **variables cuantitativas**. Según sea el comportamiento de las variables, se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman.

Finalmente, para valorar la **concordancia** entre las diferentes mediciones de los endoscopistas se ha calculado el índice de Kappa, el índice de Kappa ponderado y el coeficiente de correlación intraclase. Se definió la fuerza de la concordancia de los índices Kappa, Kappa ponderado y coeficiente de correlación intraclase según la tabla siguiente, tabla 15.

Índice de Kappa Índice de Kappa ponderado Coeficiente de correlación intraclase	Interpretación
$\leq 0,4$	No aceptable
0,4-0,6	Aceptable
0,6-0,8	Bueno
$> 0,8$	Excelente

Tabla 15. Interpretación de los coeficientes de correlación

VII. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Virgen Macarena (Ver Anexo 1).

Para su realización se han seguido los principios éticos que se recogen en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (124). Al tratarse de un estudio observacional no supuso ninguna intervención ni riesgo para los participantes, salvo el derivado de las molestias asociadas a la colonoscopia, si bien, como hemos comentado, ésta se solicitó y realizó en el contexto de práctica clínica habitual.

Se solicitó la firma del consentimiento informado escrito de cada paciente de forma voluntaria antes de la recogida de datos. A fin de proteger el anonimato y la confidencialidad e intimidad personal que exige la ley orgánica 15/1999 (125), de protección de datos de carácter personal, a cada registro de los pacientes se asignó un código numérico de identificación.

VIII. RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados del trabajo divididos de la siguiente manera:

1. Características demográficas de los pacientes
2. Resultados de la correlación interobservador
 - a. Correlación interobservador del Índice de Mayo Endoscópico.
 - b. Correlación interobservador del Índice de Severidad Endoscópico para la Colitis Ulcerosa.
 - c. Correlación interobservador del Índice de Severidad Colonoscópica de la Colitis Ulcerosa.
3. Correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente.
4. Correlación de los índices endoscópicos según la preparación catártica.
5. Cambios de tratamiento tras la colonoscopia.
 - a. Correlación con el Índice de Mayo Clínico.
 - b. Correlación con el Índice de Mayo Endoscópico.
 - c. Correlación con el Índice de Severidad Endoscópico para la Colitis Ulcerosa.
 - d. Correlación con el Índice de Severidad Colonoscópico para la Colitis Ulcerosa.

1. Características demográficas de los pacientes

El total de pacientes incluidos para el estudio fueron 74, de los cuales 3 se excluyeron por no presentar un diagnóstico histológico, 3 por no cumplir los criterios de inclusión y tratarse de una enfermedad de Crohn y otro por disponer de un vídeo no valorable. De esta forma la muestra final incluyó 67 pacientes.

De estos, un 53,7% fueron varones y 46,3% fueron mujeres, y una edad media de 51,2 años (DE 16,7). El 23,9% de los pacientes eran fumadores y 4,5% exfumadores.

En cuanto a la extensión de la enfermedad de los pacientes incluidos, el 38,8% presentaban proctitis, el 44,8% colitis izquierda y el 16,4% pancolitis. El índice de Mayo clínico medio era de 3,1 (DE 2,54).

El 44,8% de los pacientes realizaban tratamiento con mesalazina en monoterapia y el 19,3% realizaban terapia biológica, 10,4% en asociación con mesalazina y 8,9% en asociación con mesalazina y azatioprina. Ningún paciente se encontraba en monoterapia con un fármaco biológico. Ver tabla 16.

En 11 pacientes (16,4%) no se pudo completar la colonoscopia por diversos motivos, siendo el principal la mala tolerancia (56%). En el resto no se completó al criterio del endoscopista.

Características demográficas	n (%)	Valor (DE)
Sexo:		
- Mujer	31 (46,3%)	
- Varón	36 (53,7%)	
Edad: media (DE)		51,2 (16,7)
Motivo de realización de colonoscopia		
- Cribado	31 (46,3%)	
- Brote grave	4 (6,0%)	
- Falta de respuesta al tratamiento	32 (47,7%)	
Tabaco:		
- Sí	16 (23,9%)	
- No	48 (71,6%)	
- Exfumador	3 (4,5%)	
Extensión		
- Proctitis	26 (38,8%)	
- Colitis Izquierda	30 (44,8%)	
- Colitis Extensa	11 (16,4%)	
Índice de Mayo clínico: media (DE)		3,1(2,54)
Tratamiento		
- Corticoides	1 (1,5%)	
- Mesalazina	30 (44,8%)	
- Corticoides + Mesalazina	10 (14,9%)	
- Mesalazina + Azatioprina	12 (17,9%)	
- Mesalazina + Biológico	7 (10,4%)	
- Mesalazina + Azatioprina + Biológico	6 (8,9%)	

Tabla 16. Características demográficas

2. Resultados de la correlación interobservador

- **Correlación interobservador del Índice de Mayo Endoscópico**

Los valores del índice de Kappa Ponderado fueron:

- Entre el endoscopista A y B fue de 0,80 (bueno).
- Entre el A y C de 0,52 (aceptable);
- Y entre B y C de 0,49 (aceptable).

La relación entre el índice del endoscopista A y B según el coeficiente de correlación de Spearman es de 0,88; entre el A-C 0,85; y entre el B-C 0,80.

En las siguientes figuras de cajas y bigotes (figura 1) y diagrama de barras (figura 2) podemos observar la distribución que tomaban los resultados del IME según los distintos endoscopistas.

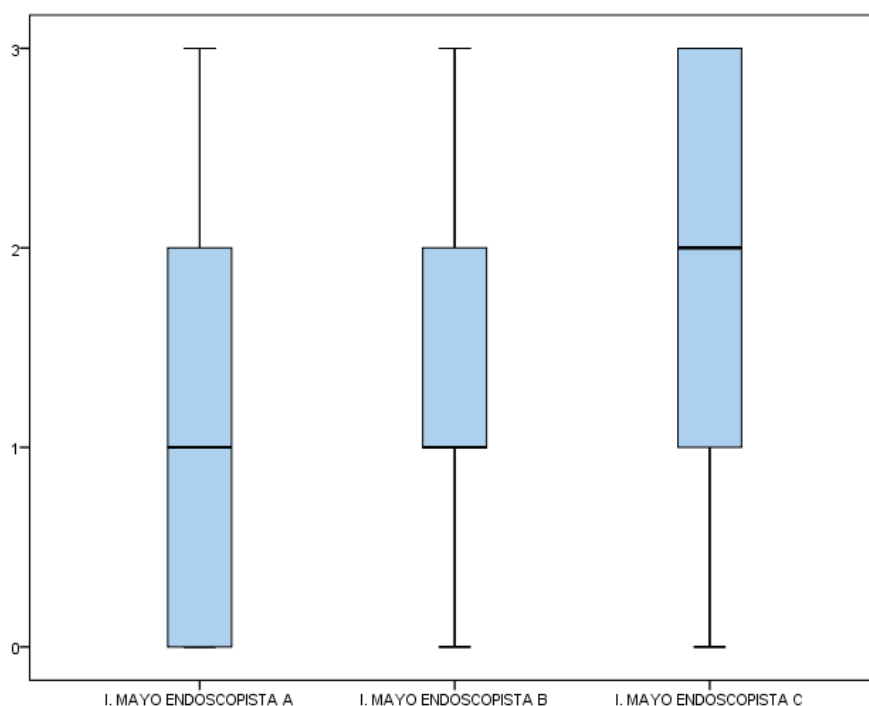


Figura 1. Distribución del Índice de Mayo Endoscópico según los diferentes endoscopistas.

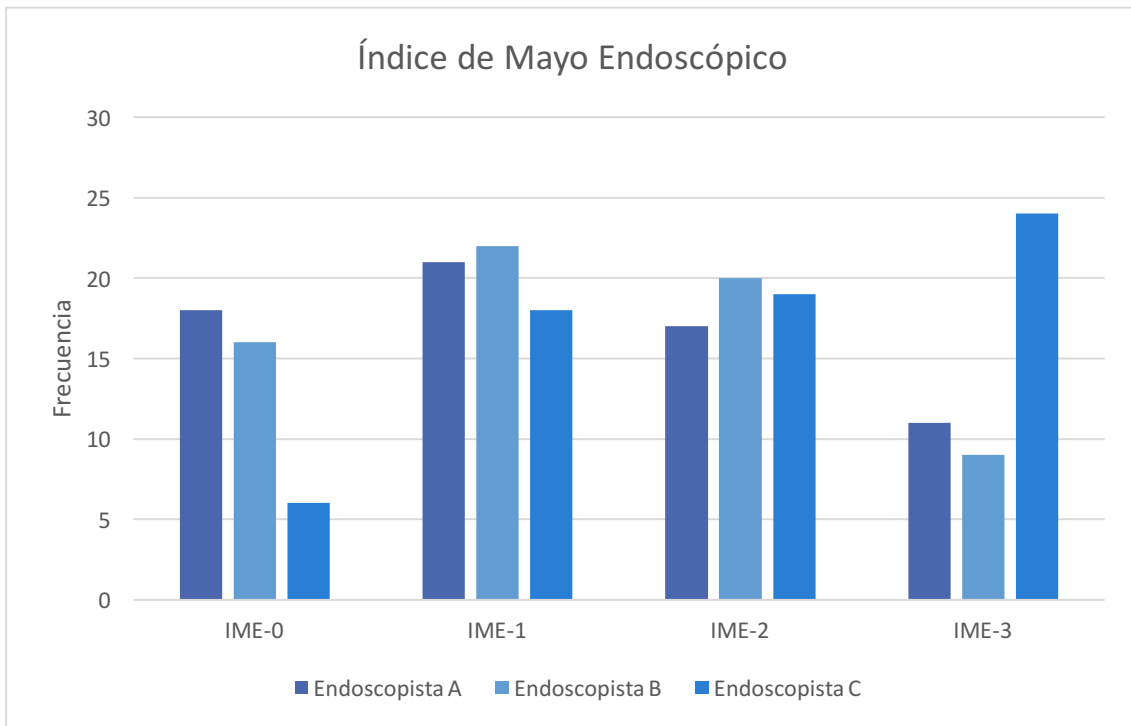


Figura 2. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo del IME.

Si dicotomizamos el índice en valores centrales (1,2) frente a valores extremos (0,3), obtenemos un índice de Kappa de 0,69 entre el endoscopista A y B, 0,24 entre el endoscopista A y C y 0,23 entre el endoscopista B y C. Ver tabla 17

Índice de Kappa para IME	Endoscopista A-B	Endoscopista A-C	Endoscopista B-C
Global (kappa ponderado)	0,80	0,52	0,49
0-3 Vs 1-2 (kappa)	0,69	0,24	0,23

Tabla 17. Correlación del Índice Mayo Endoscópico global y dicotomizado según los distintos endoscopistas.

- **Correlación interobservador del Índices de Severidad Endoscópico para la Colitis Ulcerosa (UCEIS)**

El UCEIS presenta un coeficiente de correlación intraclassa de 0,92 entre los tres endoscopistas (IC 95% 0,83-0,96).

El coeficiente de correlación intraclassa por pares de endoscopistas fue el siguiente:

- Entre el endoscopista A y B de 0,94 (excelente).
- Entre el A y C de 0,89 (excelente).
- Entre el B y C de 0,92 (excelente).

La relación entre el índice del endoscopista A y B según el coeficiente de correlación de Spearman es de 0,87; entre el A-C 0,82; y entre el B-C 0,87.

Del mismo modo mostramos la distribución de los valores del UCEIS según los distintos endoscopistas en el siguiente diagrama de cajas y bigotes (figura 3) y en el diagrama de barras de la figura 4.

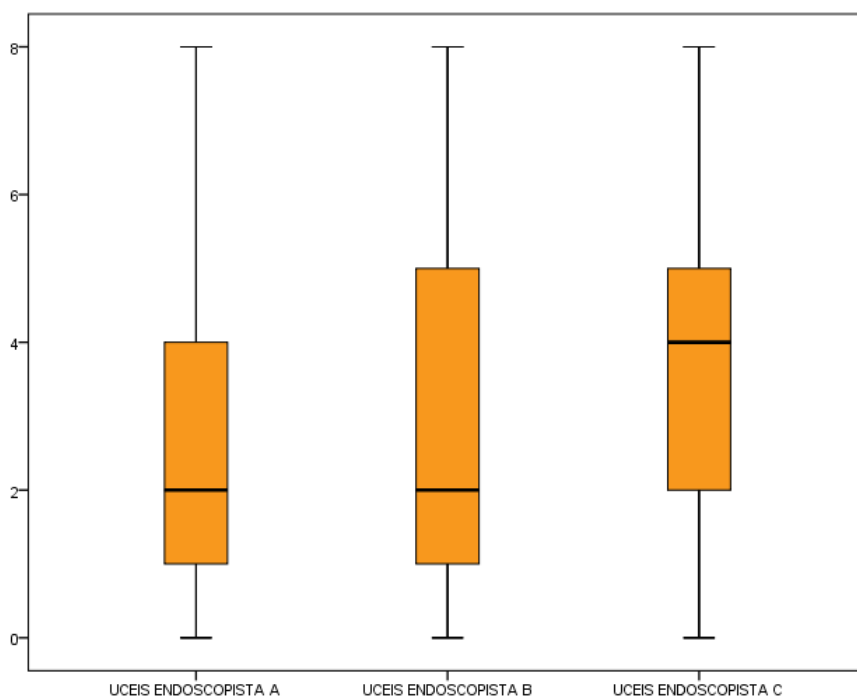


Figura 3. Distribución del Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa según los diferentes endoscopistas.

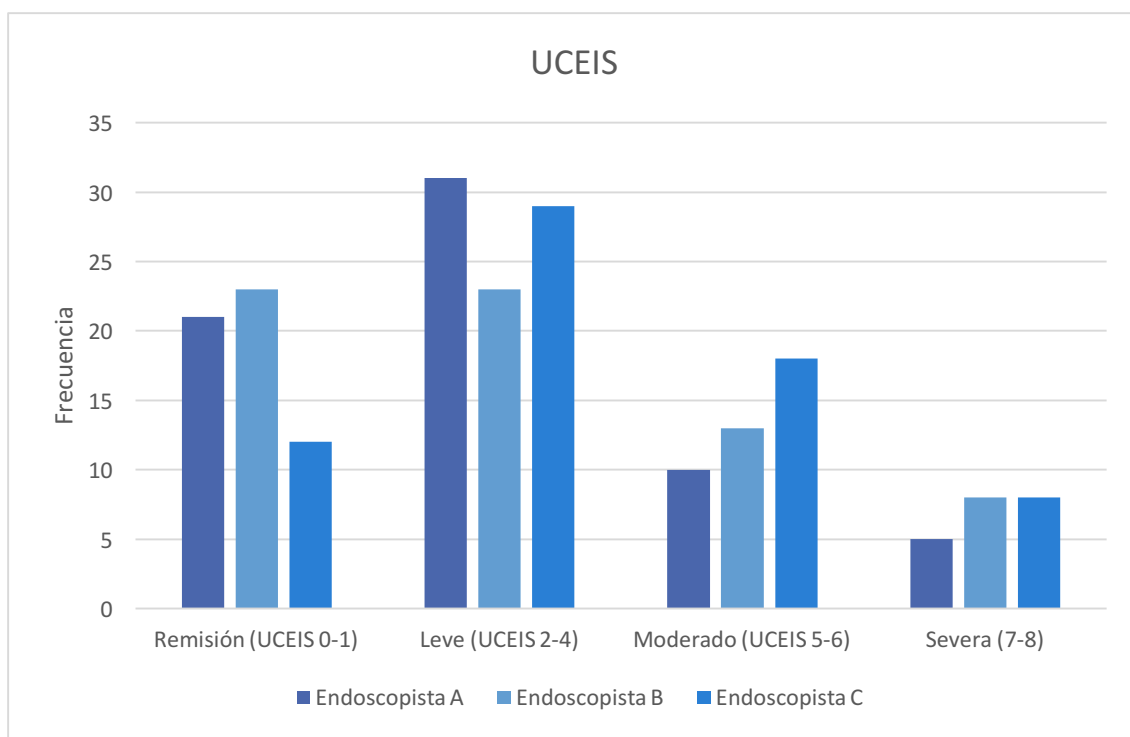


Figura 4. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo UCEIS

Al dicotomizar el índice en valores centrales (2,3,4,5,6,7) frente a valores extremos (0,1,8), obtenemos un índice de Kappa de 0,71 entre el endoscopista A y B, 0,39 entre el endoscopista A y C y 0,45 entre el endoscopista B y C (tabla 18)

Correlación del UCEIS	Endoscopista A-B	Endoscopista A-C	Endoscopista B-C
Global (Coeficiente de correlación de Spearman)	0,87	0,82	0,87
0,1 y 8 Vs 2-7 (kappa)	0,71	0,39	0,45

Tabla 18. Relación del índice UCEIS global y dicotomizado según los distintos endoscopistas

- **Correlación interobservador del Índice de Severidad Colonoscópica de la Colitis Ulcerosa (UCCIS)**

El UCCIS presenta un coeficiente de correlación intraclase del 0,96 entre los tres endoscopistas (IC 95% 0,94-0,97).

El coeficiente de correlación intraclase por pares de endoscopistas fue el siguiente:

- Entre el endoscopista A y B de 0,99
- Entre el endoscopista A y C de 0,91
- Entre el endoscopista B y C de 0,91.

La relación entre el índice del endoscopista A y B según el coeficiente de correlación de Spearman es de 0,97, entre el A y el C de 0,85 y entre el B y el C de 0,86.

A continuación se muestra en una gráfica de cajas la distribución que tomaban los resultados del UCCIS en los distintos endoscopistas (figura 5) y según el diagrama de barras (figura 6).

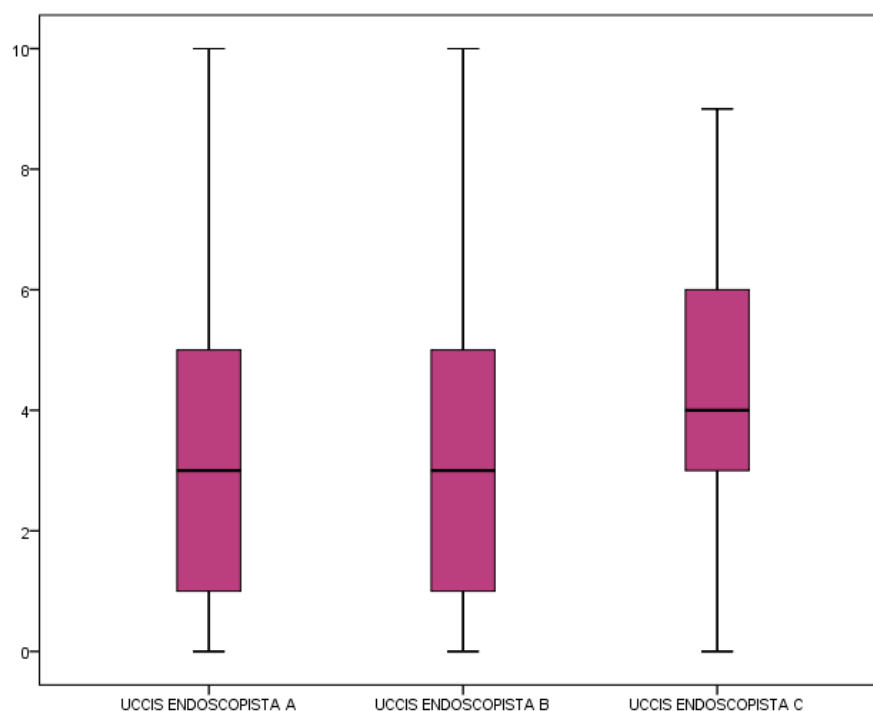


Figura 5. Distribución del Índice de Severidad Colonoscópico de la Colitis Ulcerosa según los diferentes endoscopistas.

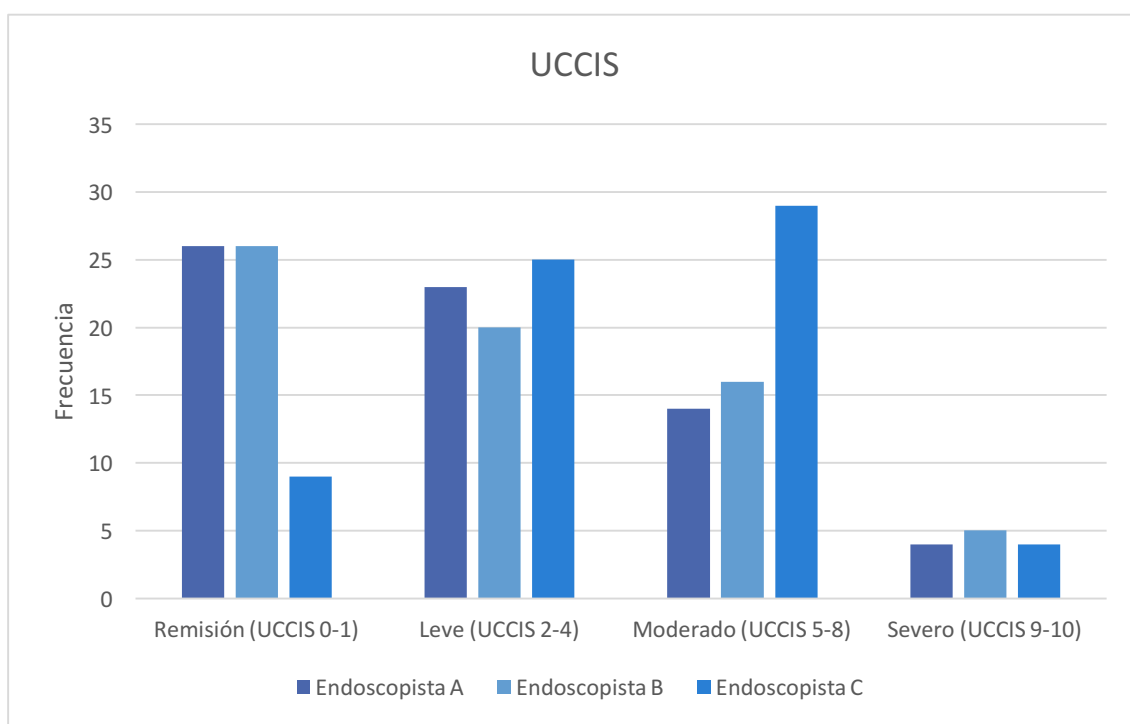


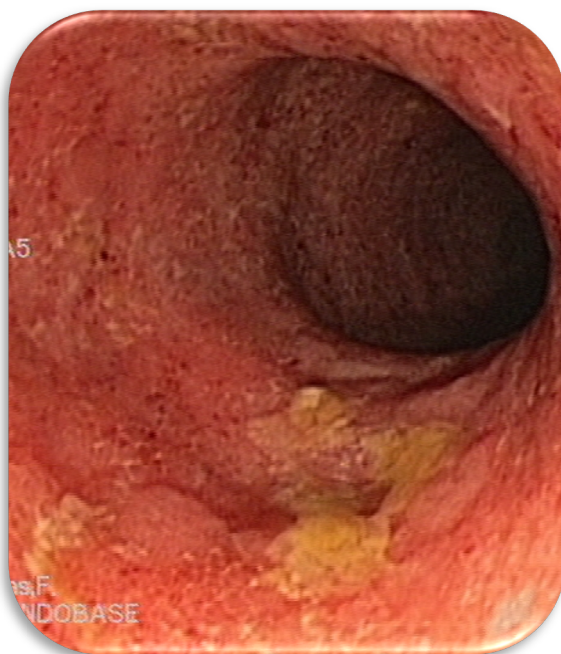
Figura 6. Diagrama de barras que muestra el número de pacientes que son diagnosticados por cada endoscopista dentro de cada subgrupo UCCIS.

Al dicotomizar el índice en valores centrales (2,3,4,5,6,7,8,9) frente a valores extremos (0,1,10), obtenemos un índice de Kappa de 0,85 entre el endoscopista A y B, 0,36 entre el endoscopista A y C y 0,34 entre el endoscopista B y C. Tabla 19.

Correlación del UCCIS	Endoscopista A-B	Endoscopista A-C	Endoscopista B-C
Global (Coeficiente de correlación de Spearman)	0,97	0,85	0,86
0,1,10 Vs 2-9	0,85	0,36	0,34

Tabla 19. Relación del índice UCCIS global y dicotomizado según los distintos endoscopistas

A continuación, un ejemplo de la puntuación que realizaban los endoscopistas analizando esta fotografía (extraída de uno de los vídeos):



Endoscopista	IME	UCEIS	UCCIS
A	3	5	7
B	2	5	6
C	2	4	4

Tabla 20. Ejemplo de índice endoscópico otorgado por cada endoscopista.

3. Correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente

Valorada la clínica del paciente según la escala de Mayo clínica observamos lo siguiente:

- Para el IME, el coeficiente de correlación de Spearman entre el endoscopista A y el Mayo clínico fue de 0,53; entre el endoscopista B y el Mayo clínico de 0,53; y entre el endoscopista C y el Mayo clínico de 0,60.
- Para UCEIS, el coeficiente de correlación de Spearman entre el endoscopista A y el índice de Mayo clínico fue de 0,56; entre el endoscopista B y el Mayo clínico de 0,65; y entre el endoscopista C y el Mayo clínico de 0,63.
- Para UCCIS, el coeficiente de correlación de Spearman entre el endoscopista A y el índice de Mayo clínico fue de 0,66; entre el endoscopista B y el Mayo clínico de 0,66; y entre el endoscopista C y el Mayo clínico de 0,61.

	Coeficiente de correlación de Spearman		
	Endoscopista A Mayo clínico	Endoscopista B Mayo clínico	Endoscopista C Mayo clínico
IME	0,53	0,53	0,60
UCEIS	0,56	0,65	0,63
UCCIS	0,66	0,66	0,61

Tabla 21. Correlación entre los índices endoscópicos y el Índice de Mayo clínico

A continuación se presentan los modelos de regresión para los tres índices (IME, UCEIS y UCCIS) con el índice de Mayo clínico (figuras 7 a 9). Se advierte como el endoscopista C realiza una mejor valoración clínico-endoscópica que los endoscopistas A y B ya que la correlación en los estados más leves es mejor en todos los casos.

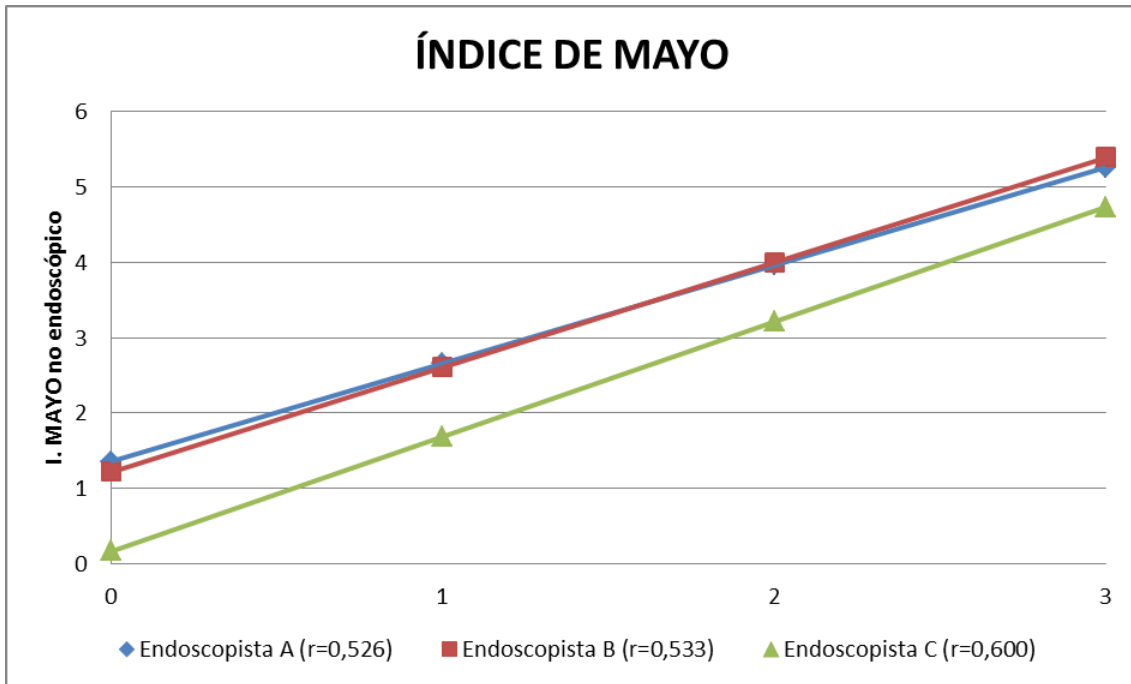


Figura 7. Correlación del IME con el índice de Mayo clínico

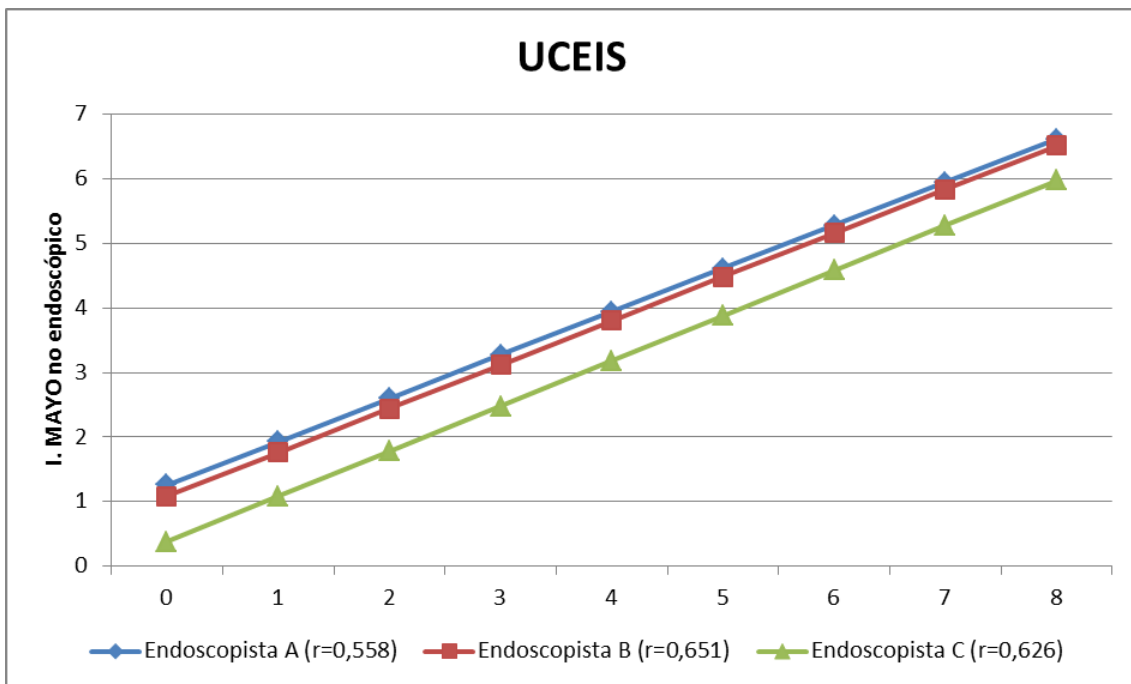


Figura 8. Correlación del UCEIS con el índice de Mayo clínico

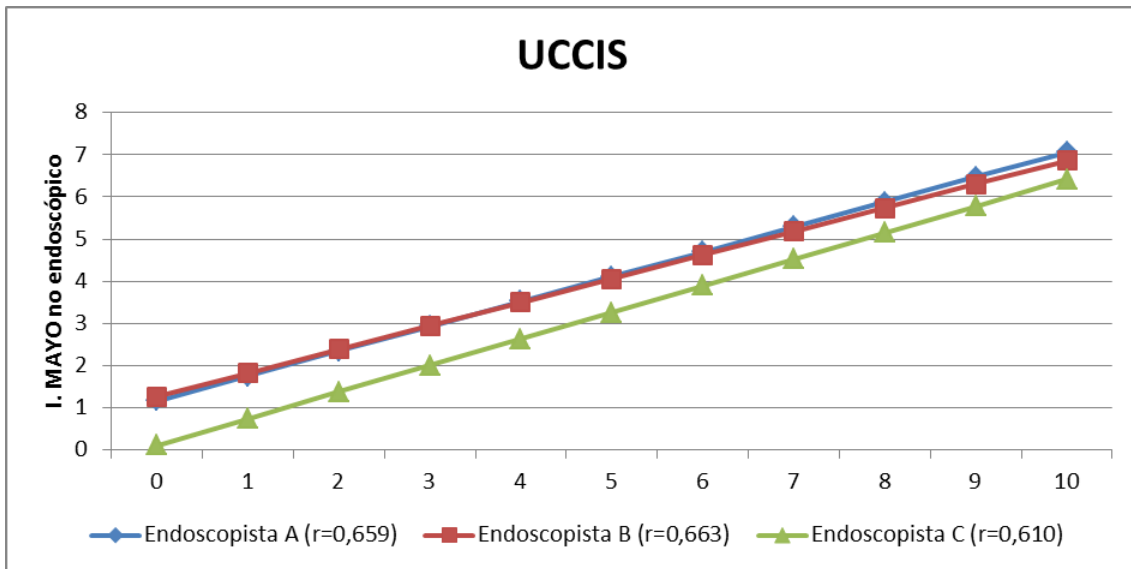


Figura 9. Correlación del UCCIS con el índice de Mayo clínico

4. Correlación de los índices endoscópicos según la preparación catártica

Al dividir a los pacientes según la preparación colónica por la escala de Boston se observó lo siguiente (tabla 22):

Para el IME:

- En el subgrupo de pacientes con escala de Boston <8 , la correlación interobservador según el índice de Kappa ponderado para el IME entre el endoscopista A y B era de 0,78, para el endoscopista A y C de 0,38 y para el endoscopista B y C de 0,42.
- Por otro lado, en el subgrupo de pacientes con escala de Boston ≥ 8 , el índice de Kappa ponderado para la correlación entre el endoscopista A y B era de 0,78, entre el endoscopista A y C de 0,63 y entre el endoscopista B y C de 0,56.

Del mismo modo, se analizó si existían cambios en la correlación interobservador para el índice de UCEIS para los subgrupos según la preparación catártica:

- Para aquellos pacientes con preparación según la escala de Boston <8 , la correlación global según el coeficiente de correlación intraclass fue de 0,91 (IC 95% 0,81-0,96). Analizado para los distintos endoscopistas se observa que entre el endoscopista A y B fue de 0,91, entre el endoscopista A y C de 0,79 y entre el endoscopista B y C de 0,89.
- En cambio, para aquellos pacientes en los que la preparación colónica era ≥ 8 para la escala de Boston, la correlación interobservador global era de 0,96 (IC 95% 0,93-0,98). De forma específica entre los distintos endoscopistas encontramos un coeficiente de correlación intraclass de 0,96 entre el endoscopista A y B, 0,94 entre el endoscopista A y C y 0,93 entre el endoscopista B y C. Tabla 22.

Igualmente, se analizó si existían cambios en la correlación interobservador para el índice UCCIS según los distintos subgrupos por la preparación colónica:

- Para aquellos pacientes con preparación según la escala de Boston <8 , la correlación global según el coeficiente de correlación intraclass fue de 0,96. Analizando entre los distintos endoscopistas, entre el endoscopista A y B es de 0,96, entre el A y C de 0,94 y entre el B y el C de 0,93.

- Para los pacientes con preparación según la escala de Boston de 8-9, el coeficiente de correlación global es de 0,96. Para los endoscopistas A y B era de 0,99, entre el A y C 0,90, y entre el B y C 0,91.

No existían diferencias entre la gravedad clínica según el índice de Mayo clínico y la preparación catártica ($p=0,489$).

Endoscopistas	Preparación < 8			Preparación 8 y 9		
	A - B	A - C	B - C	A - B	A - C	B - C
IME. Kappa ponderado	0,78	0,38	0,42	0,78	0,63	0,56
UCEIS. Correlación intraclase	0,91	0,79	0,89	0,96	0,94	0,93
UCCIS. Correlación intraclase	0,96	0,94	0,93	0,99	0,90	0,91

Tabla 22. Diferencias en la correlación interobservador para el IME, el UCEIS y el UCCIS según la preparación colónica por la escala de Boston.

A continuación se muestra en distintos diagramas de cajas (figuras 10 a 12) la distribución que tomaban los índices según los distintos endoscopistas dividiendo la muestra en aquellos con preparación colónica 8-9 y aquellos con preparación <8.

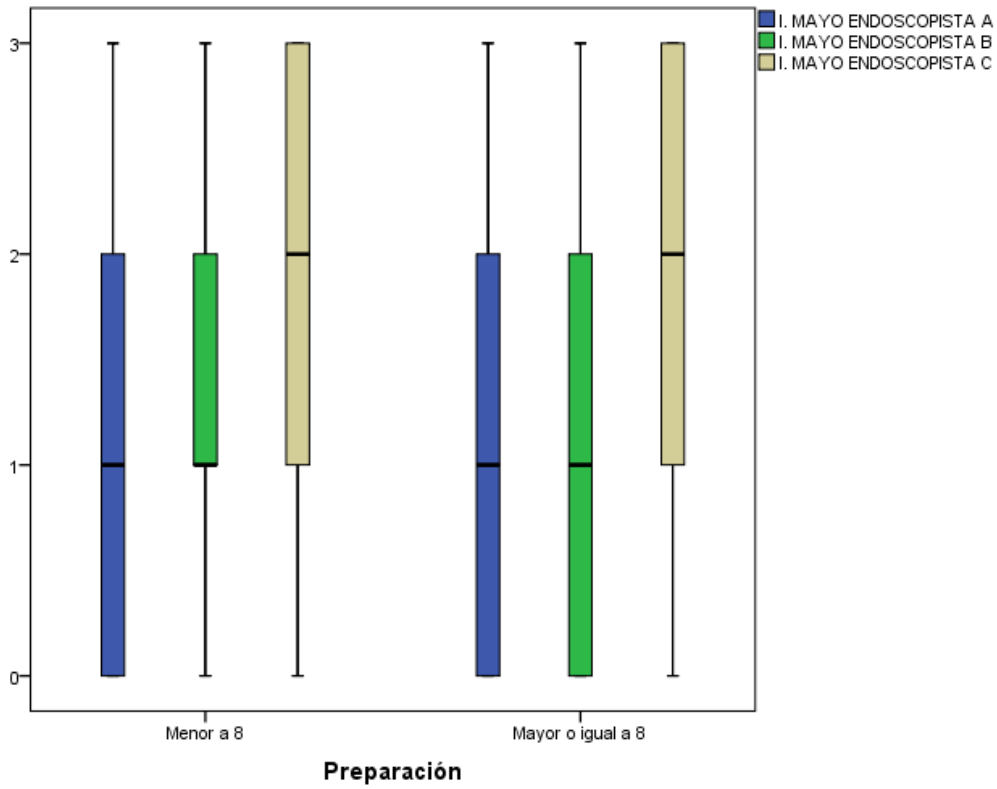


Figura 10. Distribución del IME según la preparación colónica.

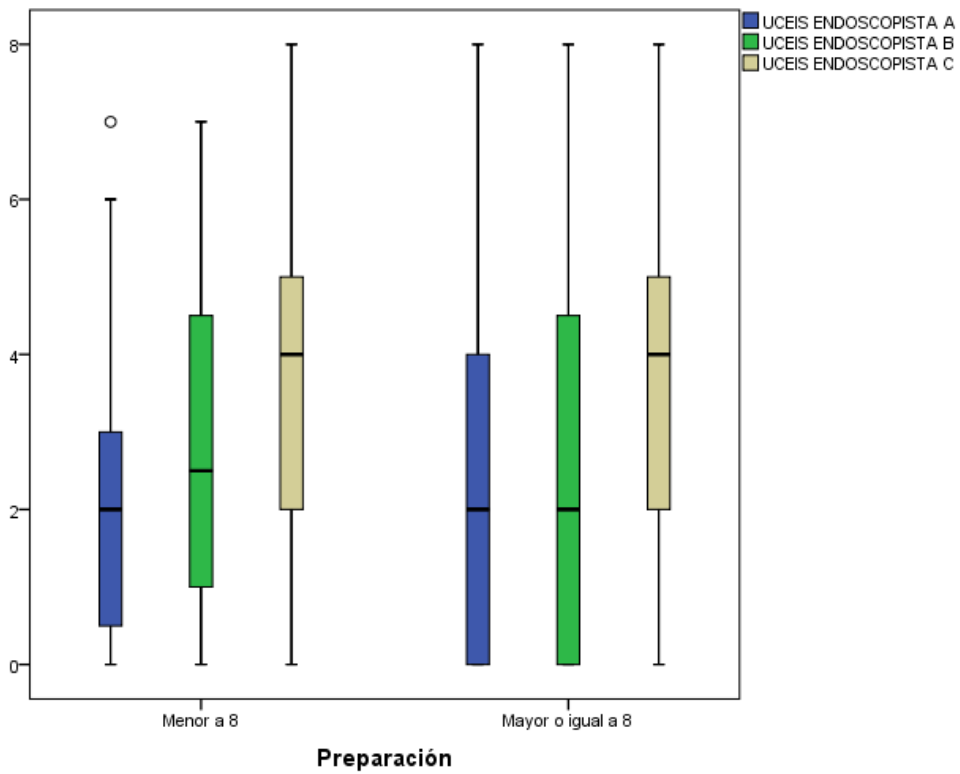


Figura 11. Distribución del UCEIS según la preparación colónica.

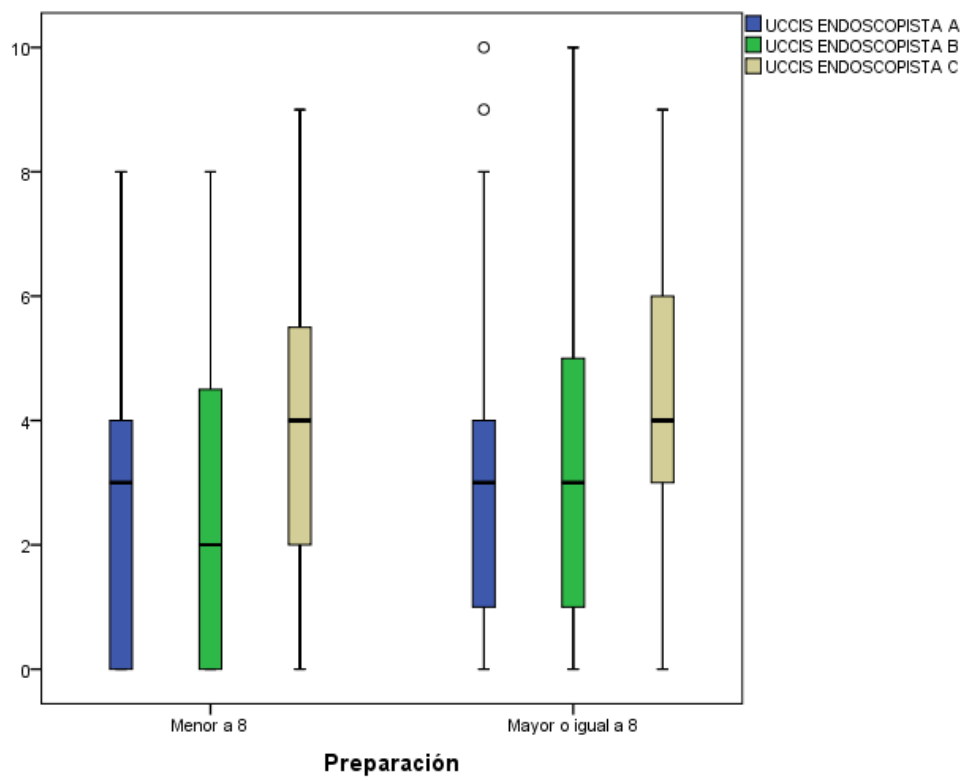


Figura 12. Distribución del UCCIS según la preparación colónica.

5. Cambios de tratamiento tras la colonoscopia

Al analizar el estado clínico de los pacientes, el índice de Mayo clínico medio de los pacientes al momento de realizar la colonoscopia fue de 3,1 (DE \pm 2.54) con mediana de 3 (IC 1-5), y a los 6 y 12 meses de 1,47 (DE \pm 1,80) 1 (IC 0-3) y 0.94 (DE \pm 1,27) 1 (IC 0-1). En el 34,3% de los pacientes la realización de la colonoscopia y su resultado conllevó cambios en el tratamiento, de los cuales el 87% escalaron en la terapia que recibían y un 13% pudo retirar tratamiento o desescalar ante los resultados de la misma.

La media del índice de Mayo clínico basal en los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tras la colonoscopia fue de 4,63 (DE \pm 2,36) con mediana de 4,5 (IC 3-6,75). Mientras que aquellos que no realizaron cambio de tratamiento fue de 1,59 (DE \pm 2.01) con mediana de 1 (IC 0-3). Estos cambios entre los dos grupos resultaron estadísticamente significativo ($p < 0,001$). El 95,8% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia presentaron un índice de Mayo clínico ≥ 2 ($p < 0,001$).

- **Correlación con el Índice de Mayo Clínico**

De forma global, el Índice de Mayo Clínico mostró diferencias estadísticamente significativas entre el basal y los 6 meses, siendo la mediana de dicho índice de 3 y 1 respectivamente ($p = 0,008$). Mostró también diferencias entre el basal y los 12 meses, siendo la mediana del índice de Mayo clínico de 3 y 1 respectivamente ($p = 0,003$). No hubo diferencias entre el índice de Mayo clínico a los 6 y 12 meses ($p = 1$). En aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia el índice de Mayo clínico disminuyó de 4,5 puntos a nivel basal a 3 puntos a los 6 meses ($p = 0,075$) y 1 punto a los 12 meses ($p = 0,007$). En aquellos paciente que no realizaron cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia el índice de Mayo clínico fue de mediana de 1 a nivel basal, 0 a los 6 meses y 0 a los 12 meses (diferencia entre el basal y los 6 meses estadísticamente significativa, $p = 0,03$, diferencia entre el basal y lo 12 meses no estadísticamente significativa, $p = 0,119$).

- **Correlación con el Índice de Mayo Endoscópico**

Se estudió la correlación entre el cambio de tratamiento tras la colonoscopia y los hallazgos encontrados según los diferentes índices endoscópicos.

Así para el IME los resultados fueron:

- Para el endoscopista A, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de IME de 2, mientras que la mediana del IME en el subgrupo que no realizó cambio de tratamiento fue de 1. El 66,7% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento para este endoscopista presentaban un IME 3, mientras que el 88,2% que no realizaban cambio de tratamiento presentaban un IME 0 ($p=0,008$).
- Para el endoscopista B, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de IME de 2, mientras que los que no realizaron cambio de tratamiento presentaban un IME de 1. El 75% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban un IME 3, mientras que el 93,3% de los pacientes que no realizaban cambio de tratamiento presentaban un IME 0 ($p=0,002$).
- Para el endoscopista C, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de IME de 3, mientras que los que no realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de IME de 1. De aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento, el 92,9% presentaba un IME 3, mientras que el 55,6% de los pacientes que no realizaron cambio de tratamiento presentaban un IME 0 ($p=0,018$). Figura 13 y tabla 23.

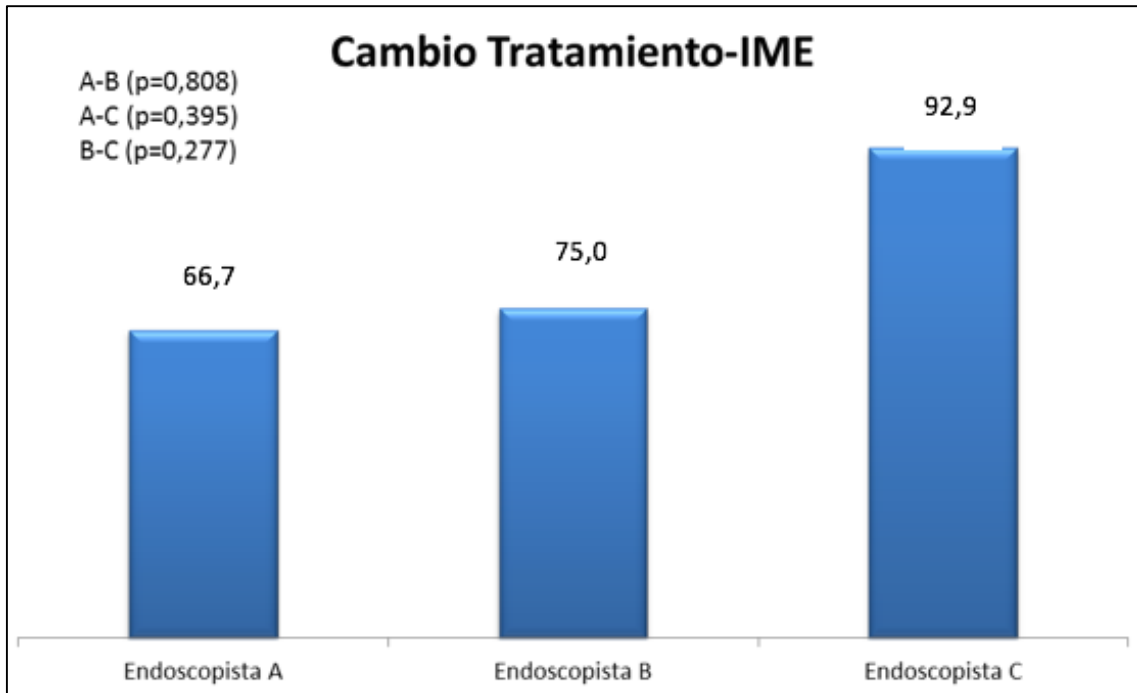


Figura 13. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el IME 3.

- **Correlación con el Índice de Severidad Endoscópico para la Colitis Ulcerosa (UCEIS)**

En cuanto al cambio de tratamiento en relación con el índice UCEIS obtenido por los diferentes endoscopistas, se obtiene lo siguiente:

- Para el endoscopista A, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de UCEIS de 3, mientras que aquellos que no realizaban cambio de tratamiento presentaban mediana de 1,5 (p=0,006). El 58,3% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia tenían un UCEIS ≥ 3 por el endoscopista A, y el 75% de los que no realizaron cambios de tratamiento tenían un UCEIS <3 por dicho endoscopista (p=0,012).
- En el endoscopista B, aquellos en los que se realizaba cambio de tratamiento presentaba UCEIS de 3,5 mientras que aquellos que no cambiaban tratamiento presentaban mediana de 1 (p=0,001). El 62,5% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tras la colonoscopia tenían un UCEIS por el endoscopista B ≥ 3 , mientras que el 78,1% de los que no realizaron cambio de tratamiento tenían un UCEIS <3 (p=0,02).

- Para el endoscopista C, aquellos que realizaban cambio de tratamiento presentaban mediana de UCEIS de 5, mientras que aquellos que no realizaban cambio de tratamiento presentaban mediana de UCEIS de 2 ($p=0,001$). El 79,2% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tenían un UCEIS por el endoscopista C ≥ 3 , mientras que el 53,1% de los pacientes que no realizaron cambio de tratamiento tenían un UCEIS <3 ($p=0,014$). Figura 14 y tabla 23.

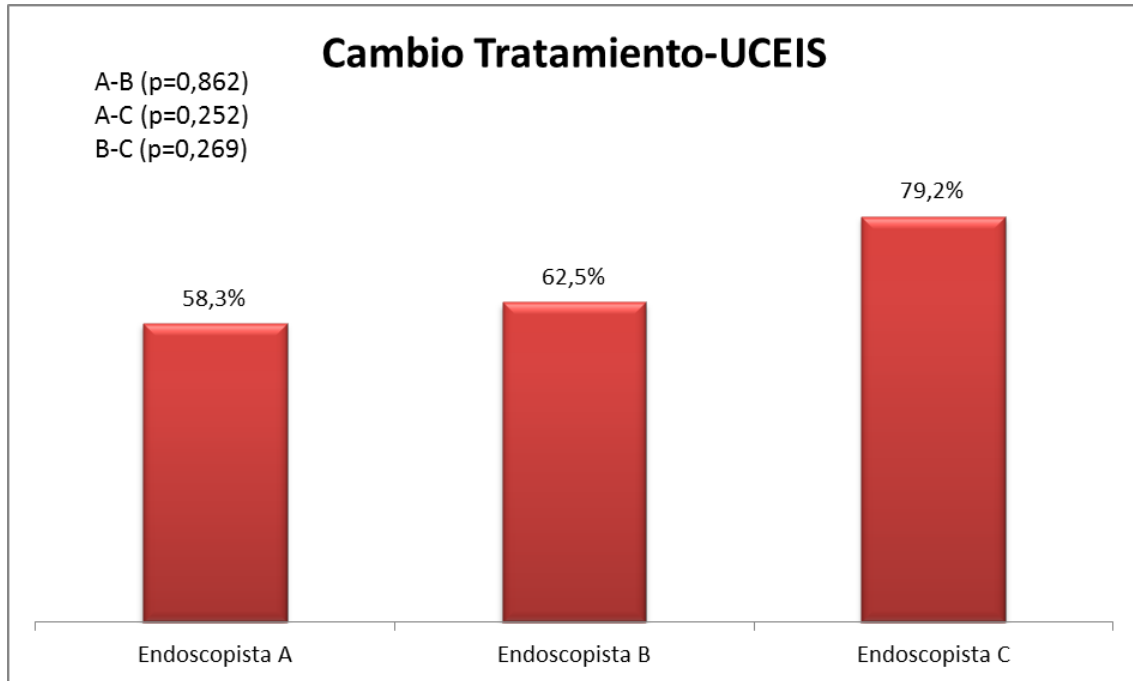


Figura 14. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el UCEIS ≥ 3 .

- **Correlación con el Índice de Severidad Colonoscópico para la Colitis Ulcerosa (UCCIS)**

Del mismo modo, se correlacionó el UCCIS obtenido por los diferentes endoscopistas con el cambio de tratamiento, obteniendo lo siguiente:

- Para el endoscopista A, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de UCCIS de 4, mientras que aquellos que no realizaban cambio de tratamiento presentaban mediana de 1 ($p=0,001$). Para este mismo endoscopista, el 79,2% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaron un $UCCIS \geq 3$, mientras que el 65,6% de los pacientes que no realizaron cambio de tratamiento presentaron un $UCCIS < 3$ ($p=0,001$).
- Para el endoscopista B, aquellos pacientes que realizaron cambio de tratamiento presentaban una mediana de 4 para UCCIS, mientras que los que no realizaron cambio de tratamiento presentaron una mediana de 1 ($p<0,001$). El 75% de los pacientes que realizaron cambio de tratamiento tenían por este endoscopista un $UCCIS \geq 3$ ($p<0,001$) mientras que el 75% de los pacientes que no realizaron cambio de tratamiento presentaban un $UCCIS < 3$ ($p<0,001$).
- Y para el endoscopista C, aquellos pacientes a los que se les realizaron cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia, presentaban una mediana de UCCIS de 6, mientras que los que no realizaron cambios terapéuticos presentaban una mediana de 3 ($p<0,001$). El 100% de los pacientes que realizaron cambio en el tratamiento tras la colonoscopia, tenían por el endoscopista C un $UCCIS \geq 3$ mientras que el 40,6% de los pacientes que no realizaron cambios de tratamiento tenían un $UCCIS < 3$ ($p<0,001$).

Figura 15 y tabla 23

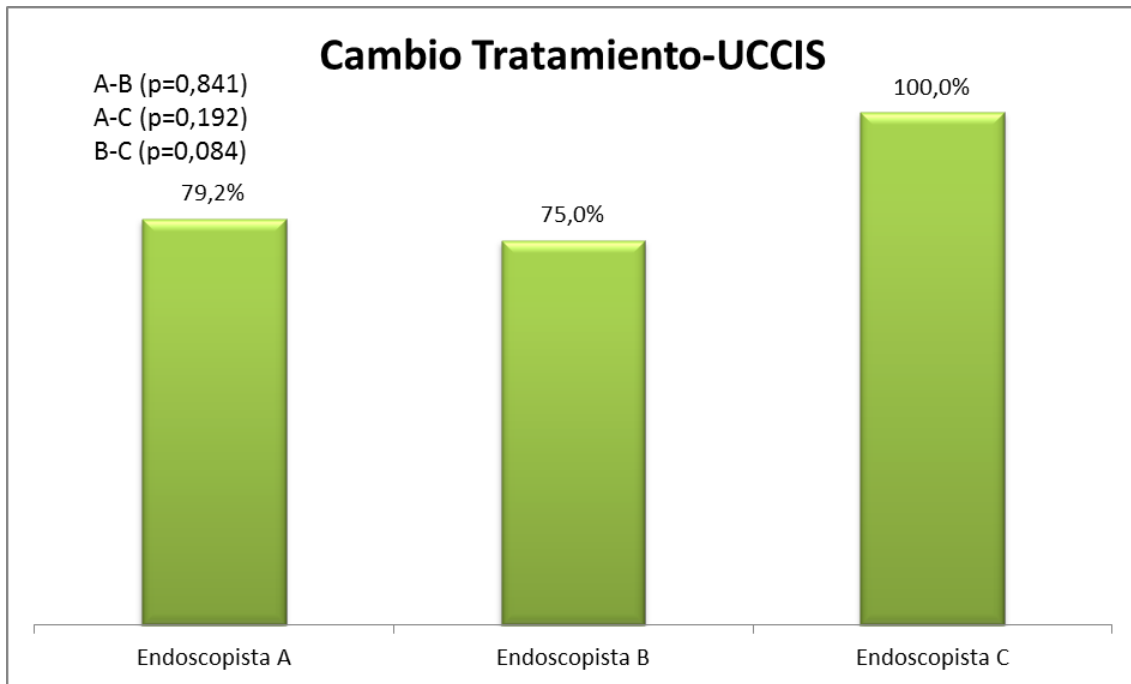


Figura 15. Cambio de tratamiento según los distintos endoscopistas para el UCCIS ≥ 3 .

	Endoscopista A	Endoscopista B	Endoscopista C
IME 3. Cambio de tratamiento	66,7% (p=0,008)	75,0% (p=0,002)	92,9% (p=0,018)
IME 0. Mantiene tratamiento	88,2% (p=0,008)	93,3% (p=0,002)	55,6% (p=0,018)
UCEIS ≥ 3. Cambio de tratamiento	58,3% (p=0,012)	62,5% (p=0,002)	79,2% (p=0,014)
UCEIS < 3. Mantiene tratamiento	75,0% (p=0,012)	78,1% (p=0,002)	53,1% (p=0,014)
UCCIS ≥ 3. Cambio de tratamiento	79,2% (p=0,001)	75,0% (p<0,001)	100% (p<0,001)
UCCIS < 3. Mantiene tratamiento	65,6% (p=0,001)	75,0% (p<0,001)	40,6% (p<0,001)

Tabla 23. Relación entre el cambio de tratamiento tras la realización de la colonoscopia y los hallazgos encontrados según el índice IME, UCEIS y UCCIS para los distintos endoscopistas.

IX. DISCUSIÓN

La CU es una patología cuyo diagnóstico requiere datos clínicos, bioquímicos, endoscópicos y anatomopatológicos. La colonoscopia es por ello una herramienta fundamental ya que nos permite realizar el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades y diferenciarla además de la enfermedad de Crohn. Asimismo, nos permite valorar la severidad de la enfermedad y llevar a cabo algo tan fundamental como es el cribado del cáncer colorrectal, cuya incidencia se encuentra aumentada en estos pacientes (23). Por otro lado, como reflejan numerosos estudios, es muy importante en el curso evolutivo de la misma, ya que marca la actitud terapéutica y así el pronóstico de la enfermedad. De esta forma, en el estudio de Barreiro et al queda demostrado que no es lo mismo un IME 0 que 1 (115). Sin embargo, no es fácil una correcta evaluación mucosa y aún menos, que los distintos endoscopistas gradúen la severidad de la enfermedad de la misma forma. De igual manera, es fundamental un análisis objetivo de las lesiones endoscópicas en los ensayos clínicos y esta variabilidad ha hecho que desde hace años se haga una lectura centralizada de las colonoscopias para así, intentar evitarlo. Esto se observa claramente en el estudio de Feagan et al (126), en el que se aprecian claras variaciones con significación estadística cuando existe una lectura central frente a la valoración local.

Se han realizado consensos que definen las lesiones endoscópicas, principalmente el consenso de la ECCO de 2013 (69) que ya se ha comentado en la introducción de este trabajo. En él quedan delimitadas las úlceras como cualquier lesión de la mucosa de profundidad inequívoca, con o sin halo rojizo; la pérdida del patrón vascular como aquella pérdida de la apariencia normal de la mucosa sin la red capilar característica bien definida; o la friabilidad, como el sangrado intraluminal antes o después del paso del endoscopio, entre otras definiciones que tienden a acotar muy bien las lesiones. No obstante, y a pesar de consensos como éste que parecen definir claramente los hallazgos, creemos que existen distintos factores que influyen en la valoración endoscópica. Así la experiencia del endoscopista, el conocimiento que éste tenga de la EII y las lesiones que pueden aparecer en la colonoscopia, o la preparación catártica, que permita una correcta visualización mucosa, pueden influir en dicha valoración endoscópica. A pesar de todo ello, no existen estudios que nos indiquen cuáles son estos factores que influyen en las diferencias en la variabilidad interobservador de los índices más allá de la dificultad de la interpretación de las lesiones desde un punto de vista objetivo.

Es claro que en los últimos años está aumentando la incidencia de la EII, y es por ello que es una patología que cada vez se observa de forma más habitual en las salas de endoscopia, tanto por digestivos en formación como digestivos seniors, lo

que creemos redundante en un mejor y mayor conocimiento del endoscopista para una adecuada valoración. Pero también es cierto que parece que esto no es suficiente, pues existe un margen sujeto a la subjetividad que lleva a las diferencias interobservador. Es por ello que no sólo se han desarrollado diferentes consensos para intentar homogeneizar las lesiones sino que también se han desarrollado distintos índices para que la interpretación por los distintos endoscopistas pueda graduarse de forma más objetiva. De este modo, en nuestro estudio nos planteamos como objetivo principal valorar la correlación interobservador en los distintos índices entre tres endoscopistas experimentados.

Revisada la literatura no hemos encontrado ningún trabajo con las características del presente, ya que la mayoría analizan los distintos índices de forma independiente, por lo que entendemos que se trata de una tesis que aporta resultados interesantes.

Correlación interobservador de los diferentes índices endoscópicos.

En nuestro estudio se incluyeron un total de 67 pacientes con el objetivo de evaluar la correlación de los índices endoscópicos sobre la afectación mucosa objetivada por tres endoscopistas expertos. Se observó que existe una buena correlación en el índice de Mayo pero, sin embargo, ésta era mejor para el índice UCEIS, que a priori parece más complejo y es de menor uso en la práctica clínica habitual. A su vez, esta correlación es ligeramente inferior a la obtenida para el índice UCCIS, aún de mayor complejidad y de menor uso que las dos previas.

Como ya se ha comentado, existen pocos estudios que podamos comparar con el nuestro. No obstante, en una revisión realizada por Vashist et al (127) en el que se analizaban los distintos estudios que valoraban la correlación interobservador de múltiples índices, se observó que el índice de Kappa para el índice de Mayo variaba entre 0,45 a 0,75 (acuerdo de aceptable a bueno). Del mismo modo, en el estudio de Daperno, existía una correlación interobservador con un índice de Kappa de 0.53 (IC 95%: 0.47-0.56) y 0.71 (IC 95%:0.67-0.76) entre endoscopistas expertos y no expertos en EII (128). En nuestro estudio, observamos una buena correlación para el IME, con un índice de Kappa Ponderado entre 0,8 (bueno) y 0,49 (aceptable), similar a lo encontrado en la literatura. Por otro lado, al dicotomizar la variable entre valores extremos y valores centrales observamos que esta correlación disminuye, a 0,69-0,23. Similar resultado encontraron en el estudio de Fernández et al (129), en el cual observaron que la correlación para el IME era de 0,47 (IC 95% 0,41-0,54) y sin embargo, cuando solo analizaban Mayo 0 esta correlación aumentaba al 0,89 (IC 95% 0,73-1). Esto señala la dificultad en este índice de catalogar los hallazgos endoscópicos dentro del subgrupo central (1 y 2) y los extremos (0 y 3), lo cual estaría en relación al hallazgo del estudio de Ikeya (101) en el que observaban que el IME detectaba peor los cambios sutiles de la mucosa, probablemente debido a la fina línea que diferencian sobre todo estas categorías centrales.

El índice UCEIS fue evaluado en el estudio de Travis et al (103). En este estudio se realizó un análisis por cada tipo de ítem evaluado. Así, obtuvieron un índice de Kappa ponderado para la valoración de la friabilidad de 0,3 (no aceptable), mientras que para la valoración de erosiones y úlceras era de 0,45 (aceptable). Posteriormente, en otro estudio del mismo autor (130), analizaron la correlación interobservador global para dicho índice, con un índice de Kappa ponderado de 0,47 (IC del 95% = 0,46 - 0,49) y 0,47 (IC del 95% = 0,44 - 0,50) para los lectores ciegos y

no ciegos, respectivamente, lo cual es una correlación aceptable. En nuestro estudio, se ha analizado la variabilidad interobservador del índice de forma global, obteniendo correlación intraclase excelente (0,92) con unos buenos índices de Rho Spearman (entre 0,82 y 0,87), lo cual indica una muy buena concordancia entre los tres endoscopistas en la evaluación mucosa de pacientes con CU. Sin embargo, la mejor concordancia obtenida en nuestro trabajo comparado con la correlación del índice de UCEIS, probablemente sea debido por una parte al análisis general y no por subgrupos dentro de dicho índice y sus diferentes subapartados (valoración mucosa, friabilidad y erosiones-úlceras) y, por otro, al número de pacientes incluidos en cada estudio (41 en el estudio de Travis versus 67 en nuestra cohorte). En cuanto al análisis general de la correlación del índice de UCEIS y sus resultados, nuestros resultados explicarían además, que cuando analizamos la correlación interobservador para dicho índice dicotomizando valores centrales (2,3,4,5,6,7) de valores extremos (0,1,8), disminuya de forma importante los resultados obtenidos, con un índice de Kappa de 0,71 entre el endoscopista A y B (como mejor resultado) a 0,39 entre el endoscopista A y C.

Por otro lado, nos parece interesante el estudio de Ikeya et al (101) ya que observaron que el índice de UCEIS detectaba cambios en la mucosa más sutiles que el IME, pudiendo de esta forma realizar una valoración más precoz y más detallada de la mucosa y así poder juzgar de este modo la respuesta al tratamiento. Se observó que aunque existía una buena correlación entre el IME y el UCEIS, aquellos pacientes con IME 3 presentaban un amplio rango de UCEIS, de tal forma que según la clasificación de IME un 7,3% presentaban IME 2 y 92,7% presentaban un IME 3; mientras que 4,9% de UCEIS era leve (2-4), 56,1% moderada (UCEIS 5-6) y 39% severa (UCEIS 7-8). Además advirtieron que la puntuación media de UCEIS mejoró significativamente de $6,2 \pm 0,9$ a $2,7 \pm 1,9$ ($p < 0.001$) en el grupo de remisión, y de $6,6 \pm 0,5$ a $5,4 \pm 0,8$ ($p = 0.005$) en el grupo de respuesta. En contraste, no hubo una disminución significativa en el IME en el grupo de respuesta (de 3 a 3). Estos hallazgos iban a favor de que el sistema de UCEIS es más preciso en la valoración de los resultados endoscópicos tras el tratamiento.

En la revisión llevada a cabo por Vashist et al (127), se analizó también la correlación para el índice UCCIS, con resultados en la literatura evaluada de 0,56 a 0,88. Nuestro resultado fue algo superior, con una correlación intraclase del 0,96 (IC 95% 0,94-0,97). Probablemente, en ello haya influido el hecho de que es un índice menos usado en práctica clínica y los endoscopistas llevaron a cabo la evaluación mediante este índice tras la explicación de los parámetros que tenía en cuenta el mismo. Así, en el estudio de Daperno et al, del 2011 (131), en el cual 171

gastroenterólogos llevaron a cabo la evaluación de 5 vídeos de colonoscopias diferentes antes y después de recibir formación específica del índice de Mayo Endoscópico, observaron que la correlación mejoró tras el entrenamiento del 0,45 a 0,71. Es por ello, la importancia que tiene una buena formación para los gastroenterólogos que valoran a este tipo de pacientes, pues su evaluación influirá posteriormente en la toma de decisiones, como hemos visto en los resultados de nuestro estudio, en el que en el 34,3% de los pacientes se realizó cambio terapéutico tras la valoración del resultado del mismo.

Un aspecto a comentar de nuestro estudio es la diferencia encontrada entre los tres endoscopistas. Existe una mayor concordancia entre los endoscopistas A y B que cualquiera de los dos con el C. ¿A qué es debido esto? No sabemos encontrar una respuesta aunque debemos decir que el endoscopista C es el más experimentado de todos, si bien no atiende a pacientes en consulta. El endoscopista A atiende a pacientes con EII de forma habitual y el B atiende igualmente a pacientes en consulta (habitualmente sin EII). De este hecho, pensamos que se puede concluir que la mayor experiencia (endoscopista C) hace que tenga más acierto clínico-endoscópico. Los endoscopistas A y B concuerdan más (lo que no quiere decir que acierten en su valoración) pero suelen ser más conservadores a la hora de valorar la gravedad, lo que hace que su concordancia con la clínica, aunque no mala, no sea tan buena como la del endoscopista C.

Según nuestro conocimiento, nuestro trabajo es el primero que compara de forma directa los tres índices endoscópicos para la valoración de la actividad de la CU. Nuestros resultados nos permiten demostrar una mejor correlación interobservador de los índices UCEIS y UCCIS, y es por esto, que aunque puedan ser más complejos en su interpretación, pensamos que deberían ser utilizados de forma más habitual en la práctica clínica.

Creemos además, que algo a tener en cuenta de dichos índices es la falta de evaluación global de la afectación colónica, de tal forma que una proctitis con úlceras profunda presenta la misma gravedad que una pancolitis con úlceras profundas, o mayor gravedad que una pancolitis con úlceras superficiales. Esto se ha intentado corregir en las últimas modificaciones de los índices, sobre todo en el estudio de Lobatón et al (11), pero, probablemente debido a su laboriosidad, no se ha implantado como habitual. En cualquier caso, también es sabido, que no existe una adecuada correlación entre la clínica, los hallazgos de laboratorio y los hallazgos endoscópicos. Un paciente con proctitis, raramente eleva los reactantes de fase aguda o presenta anemia y, sin embargo, presenta una franca disminución de su calidad de vida.

También, creemos que otra limitación de los índices actuales es la no evaluación de los pseudopólipos. Cada vez existen más trabajos que consideran que determinados pseudopólipos pueden jugar un cierto papel en la clínica del paciente (132,133). Así, recientemente en el trabajo de Rezapour et al (134) se analiza la distinta morfología que pueden tener los pseudopólipos y su impacto en el paciente y en su tratamiento. Es por ello, que abogamos por al menos, incluir en los informes la tipología de los pseudopólipos y considerar, si es posible, su resección en determinados pacientes.

En los siguientes apartados discutimos, si los índices analizados se correlacionan bien con la clínica del paciente.

Correlación de los índices endoscópicos con la clínica del paciente

Un segundo objetivo de nuestro estudio fue correlacionar los hallazgos endoscópicos a través de los índices con la clínica del paciente a través del índice de Mayo parcial. De igual manera, no hay hasta la fecha, ningún estudio que compare tres índices endoscópicos con la clínica del paciente.

Según nuestros resultados el IME se correlaciona de manera aceptable con la clínica del paciente, con un coeficiente de correlación en nuestro estudio con el endoscopista A y B de 0,53 y con el endoscopista C de 0,60, de tal forma que conforme aumentan los síntomas del paciente y empeore la valoración según el índice clínico de Mayo, mayor será la gravedad de las lesiones y la puntuación obtenida en el índice Endoscópico de Mayo. Resultados similares a los nuestros se demuestran en el estudio de Fluxá (135), en el cual se observa que el índice de Mayo se correlaciona de forma moderada con la clínica del paciente.

Es importante también resaltar la correlación entre el índice de UCEIS y la clínica del paciente, tal y como demostró Travis en el estudio publicado en 2015 (130). En él se observó que existía una buena correlación entre el índice de UCEIS y la sintomatología del paciente, con mediana de 0,899 y 0,933, según grupo ciego y no ciego, respectivamente. Resultados algo inferiores obtenemos en nuestro estudio, en el que dicha correlación es de 0,56 para el endoscopista A, 0,65 para el endoscopista B y 0,63 para el endoscopista C, en los cuales ninguno conocía la clínica del paciente. Esto refleja que se trata de un buen índice en el cual se refleja de manera fiable la sintomatología derivada por la enfermedad. De tal modo, que aquel paciente con un índice endoscópico UCEIS 0-1 pero que presente mucha clínica, podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que dicha sintomatología no es debida a su CU, lo que a su vez ayuda al clínico en el manejo terapéutico.

El índice UCCIS se correlaciona con la clínica del paciente de manera similar a los otros dos índices según los resultados de nuestro estudio, con una correlación entre 0,60 y 0,63 según el endoscopista. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de validación que se llevó a cabo en 2013 por Samuel et al (110), en el cual realizan la correlación del índice con la escala clínica SCCAI y con la escala CAI o Rachmilewitz score, con resultados de 0,62 ($p < 0,0001$) y 0,52 ($p < 0,001$) respectivamente.

De forma global, podemos afirmar que la actividad endoscópica se correlaciona de forma aceptable con la clínica del paciente y que cualquier índice puede ser admisible para realizar esta valoración.

Preparación catártica

A la hora de valorar qué parámetros pueden influir en esta variabilidad interobservador de los índices, nos planteamos conocer si la preparación catártica podría hacerlo. Es decir, una peor preparación puede hacer no valorar adecuadamente las lesiones. Esto se ha estudiado, por ejemplo, en la cápsula endoscópica, con resultados contradictorios (136). Hemos considerado como aceptables para ser visualizados, vídeos con una preparación superior a 4. Entendemos que este nivel de preparación puede ser criticado puesto que puede incluir, por ejemplo, la no visión de algún segmento del colon. Esto es cierto, pero en algunos casos los vídeos sólo incluyen la parte afecta o el endoscopista no ha podido o no ha querido visualizar la totalidad del colon. Esto lo tuvimos en cuenta a la hora de considerar este corte para no dejar fuera vídeos que realmente fueran útiles para nuestro estudio.

Según nuestros resultados, tanto el IME como el UCEIS presentan una mejor correlación entre los distintos endoscopistas cuando existía una mejor preparación (escala de Boston 8-9). Aunque estos hallazgos son más llamativos en el IME, variando por ejemplo el índice de Kappa entre los endoscopistas A y C de 0,38 en los que presentaban un Boston <8 frente a 0,63 en los que presentaban un Boston 8 ó 9, esta tendencia al alza se observa también en el índice UCEIS, pasando de una correlación intraclase para los endoscopistas A y C de 0,79 en el grupo con Boston <8 a 0,88 en el grupo Boston 8-9. Aunque, si bien es cierto que esto no queda reflejado en el índice UCCIS, creemos que se demuestra la importancia que presenta una buena limpieza colónica para poder hacer una valoración exhaustiva de la mucosa y así establecer con mayor seguridad las lesiones que presenta y, de esta forma, la gravedad de la misma. Según nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que haya relacionado los índices endoscópicos con la preparación catártica y, por tanto, consideramos que estos resultados son también novedosos.

Por otro lado, en un subanálisis se intentó ver si los pacientes más graves desde el punto de vista clínico, se preparaban peor que los que estaban mejor y esto influir a su vez, en la valoración de las lesiones endoscópicas. El resultado fue que la gravedad clínica no influye en la preparación, algo también a considerar.

Cambios en el tratamiento

En el 34.3% de los pacientes de nuestra cohorte se realizaron cambios de tratamiento, observándose en ellos una caída de 4 puntos a lo largo del seguimiento de 12 meses en el índice de Mayo clínico (de 5 a nivel basal a 1 a los 12 meses), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$). Dicho cambio terapéutico se estableció a raíz del resultado endoscópico, lo cual refleja la importancia de dicha exploración y el impacto que tiene en la sintomatología y mejoría del paciente. Del mismo modo, aquellos que no realizaron cambios del tratamiento presentaban una mediana a nivel basal de Mayo clínico de 1, estando a los 6 y 12 meses en 0 ($p=0,03$), y presentando más del 70-80% de los pacientes, según los distintos endoscopistas, un IME 0, UCEIS < 3 y UCCIS < 3, mostrándose de esta forma la estabilidad clínica al año en aquellos pacientes en los que tras el resultado de la colonoscopia, no precisaron cambios de tratamiento.

Se hace evidente de esta forma la importancia que presenta no sólo la realización de la colonoscopia sino la correcta evaluación durante la misma, ya que un estudio detallado que nos permita graduar la enfermedad no sólo nos va a permitir realizar un seguimiento más objetivo sino realizar modificaciones terapéuticas que ayuden a conseguir la mejoría del paciente y el mantenimiento de la misma. En este sentido, estudios como el de Barreiro et al (115), demuestran que la curación mucosa influye en una mejor evolución de la enfermedad.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que merecen la pena analizar.

Por un lado, no todos los vídeos mostraban una exploración completa, por lo que esto pudiera repercutir a la hora de la valoración por los endoscopistas, infraestimando el estadiaje de la enfermedad. No obstante, los tres endoscopistas recibían el mismo vídeo, por lo que la valoración se realizaba sobre la misma mucosa expuesta. Además la calidad de la imagen en los monitores in vivo es mayor que la de los vídeos, por lo que puede repercutir a la hora de su valoración.

Por otro lado, no todos los pacientes tienen una preparación catártica buena-excelente, con una escala de Boston 8-9, lo que puede dificultar a la hora de la visualización de la mucosa colónica y de ciertos patrones como es el patrón vascular, tal y como se demuestra en nuestro estudio, evidenciándose cómo aumenta la correlación interobservador de los índices cuando mejora la preparación catártica.

Todos los pacientes pertenecen a un mismo centro, lo cual consideramos que en sí mismo, no debe ser calificado como limitación, si bien, el hecho de que todos los endoscopistas pertenezcan al mismo centro, sí podría ser considerado como una limitación o sesgo metodológico del estudio.

En cuarto lugar, no se realizó una correlación histológica. Si bien es cierto que en algunos estudios recientes buscan alcanzar la curación mucosa histológica, a día de hoy no se ha demostrado su eficiencia, y además no se dispone de un sistema de puntuación estandarizada.

Por último, no se analizó la calprotectina y su correlación con los hallazgos endoscópicos. Si bien este punto hubiera sido muy interesante, en el inicio del estudio no disponíamos de calprotectina de todos los pacientes y se decidió no incluir este dato en el estudio.

Aplicabilidad

La colonoscopia es una herramienta fundamental para el diagnóstico y manejo de pacientes con CU, pero del mismo modo, es muy importante que dicha exploración sea lo más objetiva posible, de tal forma que la gravedad de la misma no sea evaluador dependiente. Con dicho objetivo, nacieron los índices endoscópicos para la CU, sin embargo, como hemos observado en nuestro estudio, el índice más empleado en la práctica clínica, el IME, no es el que presenta mejor correlación. De esta forma, creemos que es muy importante una correcta y dirigida formación a los endoscopistas y digestivos en formación creando cursos de formación específicos de endoscopia en la EII. A nivel local, hemos creado sesiones hospitalarias dentro de nuestra Unidad de Gestión Clínica para el aprendizaje e identificación de dichas lesiones según el consenso de la ECCO de 2013 (69) y así optimizar las exploraciones y sus informes.

Por otro lado, creemos que sería interesante incluir en los programas informáticos de endoscopia la posibilidad y/o necesidad de rellenar un apartado sobre el índice endoscópico que facilite la labor del endoscopista para el estadiaje de la enfermedad. Esta herramienta permitiría rellenar de forma más eficiente la gravedad de la afectación mucosa por tramos, lo que daría una visión más real de la severidad de la enfermedad. Además, podría permitir de manera sencilla y fácil acceder al progreso evolutivo de la enfermedad colónica que presenta el paciente. La realización continuada de estos índices junto con los programas de formación, mejoraría el análisis endoscópico del daño mucoso. En nuestro Servicio, figura la pestaña obligatoria de valoración de la preparación catártica y se está diseñando la pestaña que obligue a cuantificar mediante el Score de Mayo o de UCCIS la gravedad de la lesiones en los pacientes con CU.

X. CONCLUSIONES

1. Existe una adecuada correlación, aunque mejorable, entre los endoscopistas para el IME, el UCEIS y el UCCIS.
 - a. De todos los índices analizados el que presenta una mejor correlación es el UCCIS, debido a que es más concreto que los otros dos.
 - b. Esto nos hace considerar que a la hora de valorar la gravedad de las lesiones endoscópicas en pacientes con CU sigue existiendo subjetividad que debiera intentar minimizarse con formaciones específicas.
2. Existe una aceptable correlación entre todos los índices endoscópicos y la clínica del paciente.
3. Existe una mayor correlación cuando la limpieza colónica es mejor.
4. Los hallazgos endoscópicos influyen en las decisiones terapéuticas, observando una mejora a lo largo del seguimiento a 12 meses en los pacientes analizados.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Hinojosa J. Definiciones y clasificación. En: GETECCU, editor. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Ergon; 2019. pp. 3-10.
2. Castro A. Diagnóstico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. En: GETECCU, editor. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Ergon; 2019. pp. 121-40.
3. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: e1-47.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibanez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017; 82: 46-84.
5. Melmed GY, Abreu MT. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6: 474-81.
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis:epidemiology, diagnosis and management. *Mayo Clini Proc*. 2014; 89: 1553-63.
7. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 1088-103.
8. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2394-400.
9. Sicilia Aladrén B. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. In: GETECCU, editor. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid. Ergon; 2019. pp. 11-21.
10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 649-70.
11. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 846-52.
12. Wilks S, Moxon W. *Lectures on pathological anatomy*. 2nd ed. London: J & A Churchill; 1875.

13. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54.
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390: 2769-78.
15. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adan A, et al. Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2019; 93.
16. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez JM, et al. Epidemiology: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; 12.
17. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 911-9.
18. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491: 119-24.
19. Ibarra Colomino M, Sáez Gonzalez E, Beltrán Niclós B. Genética en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: GETECCU, editor. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid. Ergon; 2019. pp, 13-39.
20. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389: 1756-70.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 1462-71.
22. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Pro*. 2006; 81: 1462-71.
23. Troelsen FS, Jick S. Antibiotic Use in Childhood and Adolescence and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Inflamm Bowel Dis*. 2019.
24. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception*. 2010; 82: 72-85.
25. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Ramirez VH, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 905-20.

26. Xu L, Lochhead P, Ko Y, et al. Systematic review and meta-analysis:breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 780-9.
27. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 6.^a edición. Ergon. Madrid, 2014.
28. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008; 57: 1518-23.
29. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13: 53-6.
30. Kostas A, Siakavellas S, Kosmidis C, et al. Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 7387-96.
31. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology.* 2016; 150: 96-102.
32. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, Davison SM, Newell SJ, Sugarman I, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 66-9.
33. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17: 869-75.
34. Ludwig D, Wiener S, Bruning A, Schwarting K, Jantschek G, Fellermann K, et al. Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study. *Gut.* 1999; 45: 546-52.
35. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30: 135-144.
36. Sigirci A, Baysal T, Kutlu R, Aladag M, Sarac K, Harputluoglu H. Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J Clin Ultrasound.* 2001; 29: 130-9.
37. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MK, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 21-46.

38. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 827-51.
39. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003; 35: 1004-8.
40. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A:5a-36a.
41. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749-53.
42. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2: 1041-8.
43. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, 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.
44. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998; 43: 29-32.
45. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989; 96: 804-10.
46. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferme Dig*. 2007; 99: 511-9.
47. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 769-84.
48. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.

49. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016.
50. Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D. EpiCom Group. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 534-40.
51. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2016; 150: 380-8.
52. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T. Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 526-30.
53. European Medicines Agency. European public assessment reports - Infliximab. Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=Infliximab&category=human&isNewQuery=true. Accessed on January 23, 2017.
54. European Medicines Agency. European public assessment reports - Adalimumab. Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=%0AWC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=Adalimumab&category=human&isNewQuery=true. Accessed on January 23, 2017.
55. European Medicines Agency. European public assessment reports - Simponi (golimumab). Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed on January 23, 2017.
56. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2462-76.
57. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to

- severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011; 60: 780-7.
58. European Medicines Agency. European public assessment reports - Cimzia (certolizumab pegol). Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
Accessed on January 23, 2017.
 59. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
 60. European Medicines Agency - European public assessment reports – Vedolizumab available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 61. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017; 34: 542-59.
 62. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369: 699-710.
 63. European Medicines Agency - European public assessment reports – Ustekinumab available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
 64. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR. Ustekinumab as induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1946-60.
 65. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1201-14.
 66. Ferrante M, Sabino J. Efficacy of anti-JAK inhibitors in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2019.
 67. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and Maintenance for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1723-36.

68. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open Access endoscopy service. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1133-8.
69. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 982-1018.
70. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1275-9.
71. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28: 125-30.
72. Incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en España en la población entre 50 y 69 años. aecc. Marzo 2018. Available at: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-incidencia-colon.pdf>.
73. Argüelles-Arias F, Belvis M, editores. IBD endoscopy. Formación en endoscopia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Madrid, España: Fundación Española de Patología Digestiva; 2019.
74. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, Rouse RV, Sanduleanu S, Suzuki N, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1349-52.
75. Bharadwaj S, Narula N, Tandon P, Yaghoobi M. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018; 6: 75-82.
76. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1457-64.
77. Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP. Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 880-5.
78. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 1137-48.
79. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, Pallotta N, Civitelli F, Frediani S, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric

- Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72: 1201-8.
80. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1065-9.
 81. Lorenzo-Zuniga V, Boix J, Manosa M, Lezcano C, Cabre E, Moreno de Vega V, et al. Local injection of infliximab in symptomatic isolated mucosal lesions: a novel scenario for endoscopic therapy? *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 59-61.
 82. González Suárez B, Romero Mascarell C, Khorrami S, Araujo IK, Gutiérrez A, Arranz M, et al. Inyección intralesional de Adalimumab en estenosis intestinales de pacientes con Enfermedad de Crohn: Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y prospectivo (Estudio CSAI). *Gastroenterol y Hepatol.* 2019.
 83. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81: 1101-21.
 84. Loras C, Perez-Roldan F, Gornals JB, Barrio J, Igea F, Gonzalez-Huix F, et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 833-9.
 85. Andujar X, Loras C, Gornals JB, Sanchiz V, Brullet E, Sicilia B, et al. Estudio comparativo prospectivo multicéntrico aleatorizado del tratamiento endoscópico de las estenosis en la Enfermedad de Crohn: prótesis metálica autoexpandible vs dilatación con balón (estudio PROTDILAT). *Gastroenterol y Hepatol.* 2017.
 86. Lan N, Shen B. Endoscopic Stricturectomy with Needle Knife in the Treatment of Strictures from Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23: 502-13.
 87. Ket SN, Palmer R, Travis S. Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015; 17: 50.
 88. Baron JH, ConnellAM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J.* 1964; 1: 89-92.
 89. Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N, Beppu K, et al. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2010; 16: 192-7.

90. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2499-507.
91. Matts SG. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med.* 1961; 30: 393-407.
92. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology.* 1987; 92: 1894-8.
93. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol.* 1978; 13: 833-7.
94. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis?. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 355-61.
95. Morrissey JF. Endoscopic interpretation: Normal and pathologic appearances of the gastrointestinal tract: By M. O. Blackstone, 591 pp., \$110.00, Raven Press, New York, New York, 1984. *Gastroenterology.* 1985; 88: 595.
96. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj.* 1989; 298: 82-6.
97. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1851-8.
98. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 1188-97.
99. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, Van Heuverzwijn R, Cortot A, Viteau JM, et al. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9: 557-62.
100. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1625-9.
101. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, Osawa S, Kawasaki S, Iida T, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects

- Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 286-95.
102. Vashist MN, Samaan M, Mosli MH, Parker C, MacDONald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1.
 103. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61: 535-42.
 104. Gassull MA, Gomollón F, Obrador A, Hinojosa J, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, 6.^a edición. Ergon. Madrid, 2014.
 105. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45: 801-13.
 106. Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, Burger D, Cesarini M, White L, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 376-81.
 107. Jong DC, Lowenberg M, Koumoutsos I, et al. Validation and Investigation of the Operating Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25: 937-44.
 108. Xie T, Zhang T, Ding C, Dai X, Li Y, Guo Z. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018; 6: 38-44.
 109. Travis SPL, Schnell D, Feagan BG, et al. The impact of clinical information on the assessment of endoscopic activity: characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index Of Severity (UCEIS). *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 607–16.
 110. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity and its Correlation with Disease Activity Measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 49-54.
 111. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-74.
 112. Fernandes SR, Santos PM, Moura CM, Marques da Costa P, Carvalho JR, Valente AI, et al. The use of a segmental endoscopic score may improve the

- prediction of clinical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Rev Esp Enferme Dig.* 2016; 108: 697-702.
113. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W. Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe Ulcerative Colitis. ULTRA 2 trial results. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013; 9: 317-20.
 114. Jharap B, Sandborn J, Reinisch W, D'Haens G, Robinson M, Wang W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 1082-92.
 115. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Bastón I, Ferreiro-Iglesias R, et al. Evaluation of the risk of relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): a longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016; 10: 13-9.
 116. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal Healing as a target of therapy for Colonic Inflammatory Bowel Disease and the methods to score Disease Activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014; 24: 367-78.
 117. Bryant RV, Winer S, Trabis SPL, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 1582-97.
 118. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest endosc.* 2011; 74: 745-52.
 119. Nakov R, Nakov V, Gerova V, Tankova L. Fecal calprotectin correlates well with endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018; 27: 473-4.
 120. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al; en representación de GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41: 514-29.
 121. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 620-5.
 122. Ibañez IA, Álvarez MA. Preparación intestinal para la colonoscopia en pacientes con diferentes patologías. *Enferm Endosc Dig.* 2016; 3: 45-51.

123. Robles V, Herrera C, Casellas F. Índices de actividad y PROs. En: GETECCU, editor. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Madrid: Ergon; 2019. pp. 165-77.
124. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013; 310: 2191-4.
125. Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE num.298, de 14 de diciembre. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>
126. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Pola S, McDonald JWD, Rutgeerts P, et al The role of centralized reading of endoscopy in a randomized controlled trial of mesalamine for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013; 145: 149-57.
127. Vashist MN, Samaan M, Mosli MH, Parker C, McDonal JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1.
128. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Biancone L, Bonanomi AG, Cassinotti A, et al. Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis*. 2014; 46: 969-73.
129. Fernandes SR, Pinto JSLD, Marques da Costa P, Correira L. Disagreement Among Gastroenterologists Using the Mayo and Rutgeerts Endoscopic Scores. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24: 254–60.
130. Travis SP, Schnell D, Feagan BG, Abreu MT, Altman DG, Hanauer SB, et al. The impact of clinical information on the assessment of endoscopic activity: characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index Of Severity (UCEIS). *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 607–16.
131. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, Biancone L, Bonanomi A, Cassinotti A, et al. Interobserver agreement in IBD scores requires expertise and education: Preliminary results from an ongoing IG-IBD study. *Dig Liver Dis*. 2011; 46: 969–73.
132. Politis DS, Papamichael K, Katsanos KH, Koulouridis I, Mavromati D, Tsianos EV, et al. Presence of pseudopolyps in ulcerative colitis is associated with a higher risk for treatment escalation. *Ann Gastroenterol*. 2019; 32: 168-73.
133. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 1541-51.
134. Rezapour M, Quintero MA, Khakoo NS, Sussman DA, Barkin JA, Clarke J, et al. Reclassifying Pseudopolyps in Inflammatory Bowel Disease: Histologic

- and Endoscopic Description in the New Era of Mucosal Healing. *Crohns Colitis* 360. 2019; 1.
135. Fluxá D, Simian D, Flores L, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, et al. Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2017; 18: 634-41.
 136. Yung DE, Rondonotti E, Sykes C, Pennazio M, Plevris JN, Koulaouzidis A. Systematic review and meta-analysis: is bowel preparation still necessary in small bowel capsule endoscopy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11: 979-93.

XII. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS

- **Presentación en la 50 Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva de parte de estos resultados:**

Comunicación oral titulada: *‘Evaluación de la variabilidad interobservador del Índice de Mayo Endoscópico y el Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa. ¿Son igual de válidos?’*

Anexo 3

- **Aceptado para publicación en la Revista Española de Patología Digestiva de parte de estos resultados.**

María Belvis Jiménez, Pedro Hergueta Delgado, Blas Gómez Rodríguez, Belén Maldonado Pérez, Luisa Castro Laria, et al. *Índice de Mayo Endoscópico e Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa: ¿son igual de válidos?* Rev Esp Enferm Dig. 2020. En prensa.

Anexo 4

- **Libro Manual sobre Formación en endoscopia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.**

Argüelles-Arias F, Belvis M (editores). (2019). *“IBD endoscopy. Formación en endoscopia en Enfermedad Inflamatoria Intestinal”*. Madrid, España: Fundación Española de Patología Digestiva.

Anexo 5

XIII. ANEXOS

ANEXO 1



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. CU-ME - C.I. 1726-N-18

16 de mayo de 2019

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 27/02/2019, acta 02/2019 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS SCORES ENDOSCÓPICOS QUE VALORAN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA

Código Promotor: CU-ME **Código Interno:** 1726-N-18

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- 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.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío MARIA INMACULADA BELVIS JIMENEZ
(Digestivo) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 16 de mayo de 2019

Fdo: **SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - 28691159Q**
Firmado digitalmente por SANCHEZ MARGALET VICTOR MANUEL - 28691159Q
Fecha: 2019.05.16 10:28:51 +02'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO 2

EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DE LOS SCORES ENDOSCÓPICOS QUE VALORAN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA

Información para el Paciente

1. Objetivo.

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a valorar la variabilidad de la gravedad de las lesiones visibles durante la colonoscopia en pacientes con colitis ulcerosa. Como usted sabe, los pacientes con Colitis Ulcerosa presentan lesiones en la mucosa del colon que pueden ser valoradas endoscópicamente. Para ello, existen diversas escalas que estratifican el grado de severidad de la misma, sin embargo no hay muchos estudios sobre la variabilidad interobservador que en su valoración puede aparecer. Con este estudio pretendemos valorar si la misma prueba en un mismo paciente consigue el mismo valor en manos de distintos endoscopistas.

2. Descripción de los procedimientos.

En caso de que usted nos otorgue autorización, se realizará la colonoscopia solicitada por su médico de Digestivo de referencia, dentro de sus controles habituales de práctica clínica, y será visualizado por el endoscopista que le realiza la prueba, que emitirá su informe, y por otros dos endoscopistas a través de un vídeo sobre las imágenes de su exploración (dichos endoscopistas no conocerán ni su identidad ni su historia) y valoraran también la gravedad de la enfermedad. No obstante, para fines terapéuticos, serán tenidos en cuenta la valoración por el endoscopista que realiza la prueba, de tal forma que no influya las otras valoraciones en la práctica clínica. Además recogeremos datos clínicos y analíticos de su historia de salud. Toda la información que usted nos proporcione será transferida a una base de datos construida para tal fin. Los datos serán transmitidos de forma anónima, mediante un código, de forma que sólo el médico que le atiende podrá saber que le pertenecen a usted en particular.

3. Beneficios.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá por su participación en el mismo ninguna compensación económica.

En el futuro, la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento del uso de las escalas endoscópicas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, lo que supondría un beneficio para los pacientes.

4. Riesgos

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo añadido, ya que la realización de la colonoscopia, a la que usted otorga consentimiento o no, está dentro de la práctica clínica diaria, y estaría indicada del mismo modo si este estudio no se llevase a cabo.

5. Participación voluntaria.

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad.

Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las hojas del estudio que contengan información sobre usted serán destruidas en el propio centro.

6. Confidencialidad.

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el Dr. Federico Argüelles Arias en la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, teléfono de contacto: 955008801.

Sólo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

Consentimiento Informado

Nombre del
paciente:..... del

Fecha de
nacimiento:..... de

Número de historia de
paciente:..... de

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el Dr.....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

.....
.....
(Firma)

(Firma)

.....
.....
(Lugar y Fecha)

(Lugar y Fecha)

ANEXO 3



CERTIFICADO
PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN

Manuel Romero Gómez, en calidad de Presidente del Comité Científico de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva certifica que durante la 50 Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, celebrada en Sevilla del 28 de noviembre al 30 de noviembre de 2019, se presentó el trabajo que seguidamente se indica:

CO-11. EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DEL ÍNDICE DE MAYO ENDOSCÓPICO Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD ENDOSCÓPICA DE LA COLITIS ULCEROSA. ¿SON IGUAL DE VÁLIDOS?

Belvis Jiménez M, Hergueta Delgado P, Gómez Rodríguez B, Maldonado Pérez B, Castro Laria L, Rodríguez-Tellez ML, Morales Barroso ML, Galván Fernández MD, García Jiménez A, Romero Castro R, Guerra Veloz FM, Benítez Roldán A, Castro Márquez C, Aparcero López R, Garrido Serrano A, Caunedo Álvarez A, Argüelles-Arias F

Y para que conste, a los efectos oportunos expido la presente certificación a 30 de noviembre de 2019.



Manuel Romero Gómez
Presidente del Comité Científico

CO-11. EVALUACIÓN DE LA VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR DEL ÍNDICE DE MAYO ENDOSCÓPICO Y EL ÍNDICE DE SEVERIDAD ENDOSCÓPICA DE LA COLITIS ULCEROSA. ¿SON IGUAL DE VÁLIDOS?

Belvis Jiménez M, Hergueta Delgado P, Gómez Rodríguez B, Maldonado Pérez B, Castro Laria L, Rodríguez Téllez ML, Morales Barroso ML, Galván Fernández MD, García Jiménez A, Romero Castro R, Guerra Veloz FM, Benítez Roldán A, Castro Márquez C, Aparcero López R, Garrido Serrano A, Caunedo Álvarez A, Argüelles-Arias F

Departamento Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena, Sevilla

ANEXO 4

Artículo aceptado pendiente de traducción al inglés - REED ➤ Recibidos x



info@reed.es

para mí ▾

lun., 10 feb. 16:43



Estimado/a Dr./Dra. María Belvis Jimenez

Me complace confirmarle que el Comité Editorial de la REED ha resuelto aceptar su trabajo "Índice de Mayo Endoscópico y el Índice de Severidad Endoscópica de la Colitis Ulcerosa: ¿son igual de válidos?", con número de referencia 6832/2019, para su publicación en la Revista Española de Enfermedades Digestivas.

Nota del Editor Jefe: Enhorabuena

Para proceder a su publicación es imprescindible que nos remita la última versión de su trabajo traducida al inglés, a través de la plataforma on line (<https://online.reed.es>) en el plazo de 4 semanas.

En este sentido, nos permitimos informarle que la redacción en este idioma ha de ser óptima, ya que en PubMed el artículo aparecerá exclusivamente en su versión inglesa. Por ello, la Revista Española de Enfermedades Digestivas se reserva el derecho de rechazar la publicación de un artículo, a pesar de haber sido previamente aceptado, si la versión en inglés es deficiente.

Si precisa la colaboración de un traductor profesional, para facilitar su búsqueda le ofrecemos la posibilidad de gestionar este servicio desde la SEPD. Puede solicitar presupuesto sin compromiso enviando a un email a info@reed.es.

Así mismo le invitamos a consultar todos los detalles del artículo desde la propia plataforma online de la REED (www.reed.es), en el apartado "ARTÍCULOS", y desde ahí realizar las diferentes acciones según corresponda.

Muchas gracias por su colaboración y reciba un cordial saludo,

Dr. Enrique Pérez-Cuadrado Martínez

Editor Jefe Revista Española de Enfermedades Digestivas

PARA CUALQUIER DUDA O CONSULTA SOBRE EL PROCESO, DIRÍJASE A INFO@REED.ES

ANEXO 5

