



MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN **EN MEDICINA**

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

“El uso de un test rápido combinado en heces mejora la precisión diagnóstica de la Calprotectina aislada detectando actividad inflamatoria endoscópica en enfermedad inflamatoria intestinal”

Alumno:

Raúl Velamazán Sandalinas

Director:

Dr. Carlos Sostres Homedes

Año Académico 2018-2019

Universidad de Zaragoza



Resumen:

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son un conjunto de patologías debidas a la inflamación de diferentes tramos de la anatomía gastrointestinal. Son enfermedades crónicas cuya sintomatología va a cursar en forma de brotes por lo que van a requerir de un estrecho control tanto médico como endoscópico, sometiéndose los pacientes a este tipo de pruebas de manera repetida a lo largo su vida. Para evitar, o al menos retrasar lo máximo posible estas pruebas invasivas, se han estudiado diversos métodos diagnósticos no invasivos para la valoración de la actividad inflamatoria en esta enfermedad. Uno de ellos son los marcadores fecales, diferentes proteínas detectadas en heces que ayudan a valorar el estado de la enfermedad de manera no invasiva. Está demostrado que la Calprotectina fecal tiene una buena correlación con la actividad inflamatoria en la enfermedad inflamatoria intestinal pero posee un bajo valor predictivo positivo. Existen otros marcadores menos utilizados en EII como la Hemoglobina, la Lactoferrina o la Transferrina fecales. El uso de un test rápido que pueda ser utilizado por el propio paciente en casa puede ser una estrategia útil para monitorizar la actividad de la EII. **Objetivo principal:** Evaluar la precisión diagnóstica para detectar actividad endoscópica de un test rápido que combina la detección de Calprotectina, Hemoglobina, Transferrina y Lactoferrina en muestras de heces de pacientes con EII. **Objetivo secundario:-** Evaluar la correlación entre la clínica, la ansiedad y depresión, detectada por cuestionarios estandarizados, parámetros analíticos (PCR, hemoglobina, leucocitos) y los endoscópicos (considerado prueba de referencia para valorar el grado de inflamación de esta enfermedad). **Material y Métodos:** Se han reclutado de manera prospectiva y consecutiva 106 pacientes con EII que debían realizarse una colonoscopia de seguimiento y aportaron una muestra de heces. Con estas muestras se realizó el test rápido “*CertestOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin® (CertestBiotec S.L)*” para determinar la presencia semicuantitativa de Calprotectina, Hemoglobina, Transferrina y Lactoferrina. La actividad endoscópica se definió con las escalas MAYO en Colitis Ulcerosa (CU) y SES-CD en Enfermedad de Crohn. Se realizó una encuesta a los pacientes reclutados en la cual debían rellenar varios cuestionarios sobre sintomatología y calidad de vida como son: el Cuestionario general de Calidad de Vida en EII (CCVEII, índice de Harvey-Bradshaw, índice de Mayo clínico y el cuestionario ansiedad y depresión de Goldberg. Se recogió la última analítica sanguínea (Hb, PCR, VSG, leucocitos, albúmina) del paciente previa a la colonoscopia. Se realizaron cálculos estadísticos para valorar la correlación entre el test rápido de marcadores fecales, la actividad clínica y la actividad inflamatoria endoscópica valorada mediante colonoscopia. **Resultados:** El test combinado de biomarcadores obtuvo valores del 100% en sensibilidad y valor predictivo negativo en los pacientes con todos los

biomarcadores negativos. Así mismo obtuvieron el 100% de especificidad y valor predictivo positivo los que presentaron los 4 biomarcadores positivos. La Calprotectina es el biomarcador más sensible con un valor del 97,6%, mientras que el resto de marcadores aportan especificidad y valor predictivo positivo. Los índices clínicos se relacionaron sólo parcialmente con la presencia de actividad endoscópica. Los parámetros analíticos no presentan correlación significativamente estadística a excepción de la PCR que obtuvo una curva ROC de 0,62. **Conclusiones:** En nuestro estudio, la mejor herramienta que se correlaciona con la actividad endoscópica ha sido la combinación de los marcadores fecales, nuestro test podría ser una herramienta útil en práctica clínica para evitar ciertas colonoscopias innecesarias así como priorizar otras. **Palabras clave:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Biomarcadores Fecales. Calprotectina. Lactoferrina. Transferrina. Hemoglobina.

Abstract:

Introduction: The inflammatory bowel disease (IBD) is a group of pathologies due to inflammation in different parts of gastrointestinal tract. They are chronic pathologies which symptomatology produce intermittent flare-up so that patients need not only narrow medical care but also numerous endoscopical studies along their lifes. To avoid or at least delay these invasive supplementary endoscopy, it has been studied some non-invasive tests to check the inflammatory activity. The fecal biomarkers are different kinds of proteins detected in feces that may assist to assess inflammatory activity in IBD in a non-invasive way. It is demonstrate that fecal Calprotectin is a good biomarker to assess inflammatory activity in IBD, however it has a low positive predicted value. There are some others fecal biomarkers like Haemoglobin, Lactoferrin or Transferrin, but their value for monitoring IBD activity is less well established. Quick faecal tests, performed by patients at home or in the outpatients clinic, may be a useful strategy to monitor closely the disease activity. **Aims:** To evaluate the diagnostic accuracy for detecting inflammatory colorectal mucosal activity of a one-step combo cardfaecal test for the simultaneous semi-qualitative detection of human haemoglobin (hHb), human transferrin (hTf), human calprotectin (hCp) and human lactoferrin (hLf) in samples of IBD patients. **Secondary aims:** To evaluate the correlation between symptoms, anxiety, depression, blood tests and the endoscopical activity. **Methods:** 106 consecutive IBD patients referred for colonoscopy according to our center protocol, who complete colonic examinations and returned stool samples, were prospectively recruited. CertestFOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin® (CertestBiotec S.L, Zaragoza, Spain), a coloured chromatographic immunoassay for the simultaneous semi-qualitative detection of hHb, hTf, hCp and hLf, was performed. Endoscopic activity was defined using endoscopic MAYO score in Ulcerative Colitis (UC), and SES-CDscore for Crohn's Disease (CD). Clinical activity was evaluated by MAYO partial score in UC, Harvey-Bradshaw Index in CD, CCVEEI and Anxiety-Depression Goldberg scale in both of them. Laboratory data (C reactive protein, albumin, white blood cell count) were collected. Positive and negative predictive values (PPV, NPV), sensitivity and specificity and area under ROC curve (AUROC) for each marker and for the different biomarker combinations, clinical test and blood test, for the detection of endoscopic activity were calculated. **Results:** The combined fecal test had 100% sensitivity and NPV in patients who had 0 faecal biomarkers and 100% specificity and PPV in patients who had all positive biomarkers. Calprotectin was the most sensitive biomarker (S=97,6%) while other biomarkers had better specificity and PPV. Clinical index as well as blood test had no good correlation with inflammatory activity. Only RCP had better results and its AUROC was 0,62. **Conclusion:** FC alone is a good biomarker to rule out endoscopic

activity in IBD, but with a low PPV. The one step quick simultaneous determination of 4 inflammatory faecal biomarkers with the same kit improves the accuracy of FC alone for detecting patients with high risk of endoscopic activity. **Key words:** Inflammatory bowel disease. Fecal biomarkers. Calprotectin. Lactoferrin. Transferrin. Haemoglobin.

Índice

Resumen	Página 2
Abstract	Página 4
1. Introducción	Página 8
1.1 Definición y epidemiología	Página 8
1.2 Sintomatología de la EII	Página 8
1.3 Marcadores biológicos sanguíneos en EII	Página 9
1.4 Biomarcadores fecales en EII	Página 10
1.5 Endoscopia en EII	Página 12
1.6 Seguimiento en EII	Página 12
2. Objetivos	Página 14
3. Material y métodos	Página 15
3.1 Diseño del estudio	Página 15
3.2 Población	Página 15
3.3 Variables	Página 16
3.3.1 Actividad inflamatoria	Página 16
3.3.2 Test de laboratorio	Página 17
3.3.3 Sintomatología	Página 18
3.3.4 Datos epidemiológicos y analíticos	Página 19
3.4 Análisis estadístico	Página 19
3.5 Método	Página 19
3.6 Aspectos éticos	Página 20
4. Resultados	Página 21
4.1 Estadísticos descriptivos	Página 21
4.2 Relación test rápido y actividad endoscópica	Página 26
4.2.1 Test individuales y actividad endoscópica en EII	Página 26
4.2.2 Test individuales y actividad endoscópica en los subgrupos: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn	Página 28
4.2.3 Conjunto de test y actividad endoscópica en EII	Página 31
4.2.4 Conjunto de test y actividad endoscópica en los Subgrupos: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn	Página 32
4.2.5 Conjunto de test y relación con gravedad de la Actividad endoscópica	Página 34
4.3 Relación actividad clínica y actividad endoscópica en CU	Página 35

4.4 Relación actividad clínica y actividad endoscópica en EC	Página 35
4.5 Relación escala CCVEEI y actividad endoscópica en EI	Página 36
4.6 Relación subescala ansiedad Goldberg y actividad endoscópica	Página 37
4.7 Relación subescala depresión Goldberg y actividad endoscópica	Página 37
4.8 Relación parámetros analíticos y actividad endoscópica	Página 38
4.8.1 Hemoglobina	Página 38
4.8.2 Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Página 39
4.8.3 Proteína C reactiva (PCR)	Página 40
4.8.4 Leucocitos	Página 41
4.8.5 Albúmina	Página 42
5. Discusión	Página 46
6. Limitaciones del estudio	Página 47
7. Conclusiones	Página 48
8. Bibliografía	Página 49
Anexos	Página 54
Anexo 1: Cuestionario general de Calidad de Vida en EEII (CCVEEI)	Página 54
Anexo 2: Escala parcial de Mayo	Página 57
Anexo 3: Escala de Harvey-Bradshaw	Página 58
Anexo 4: Escala de ansiedad y depresión de Goldberg	Página 59
Anexo 5: Escala endoscópica de Mayo	Página 60
Anexo 6: Índice endoscópico simple de Enfermedad de Crohn (SESCD)	Página 60
Anexo 7: Índice Rutgeerts	Página 60
Anexo 8: Declaración de Helsinki de la AMM	Página 61
Anexo 9: Consentimiento informado	Página 67

1. Introducción:

1.1 Definición y epidemiología

Cuando hablamos de Enfermedad Inflamatoria Intestinal nos referimos a la Colitis Ulcerosa, a la Enfermedad de Crohn y a la Colitis Indeterminada. Estas entidades son enfermedades sin una etiología clara definida, aunque a día de hoy se acepta que es la interacción de genes, sistema inmune, microbiota intestinal y el propio ambiente el punto sobre el que gira la fisiopatología de estas enfermedades.¹

Aunque comparten similitudes, estas entidades tienen características que las diferencian entre sí. La Colitis Ulcerosa es un proceso inflamatorio que se circunscribe al colon, caracterizado por una inflamación continua de la mucosa que afecta al recto y en continuidad al resto del colon.² La Enfermedad de Crohn se diferencia en que su afectación es transmural, por lo que puede producir estenosis, fistulas y abscesos, además de que las lesiones suelen ser parcheadas y pueden afectar cualquier tramo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano.³

Finalmente se denomina colitis inclasificada al caso en que no es posible hacer un diagnóstico definitivo debido a la presencia de características superponibles de las dos enfermedades anteriormente comentadas.

Estas enfermedades, como está ocurriendo con otras patologías de base inmunológica, están aumentando su incidencia en los últimos años alrededor de todo el mundo situándose en cifras de entre 0,6-0,8 casos por cada 100 habitantes en países desarrollados⁴. La prevalencia total asciende en la mayoría de países desarrollados a 1 caso cada 200 habitantes, con alrededor de 2,4 millones de personas en Europa y 1,3 millones en Estados Unidos⁵.

1.2 Sintomatología de la EII

En cuanto a la sintomatología, ambas entidades van a presentar sintomatología similar aunque con matices diferentes. La diarrea crónica de normalmente más de 4-6 semanas, que incluye el periodo nocturno y se acompaña en ocasiones de rectorragia y mucosidad, esto último más frecuente en el caso de la Colitis Ulcerosa, es el síntoma que normalmente origina la sospecha del cuadro clínico. Además de ello también es frecuente el dolor abdominal, típicamente localizado en fosa iliaca derecha en el caso de Enfermedad de Crohn con afectación ileocecal o en fosa iliaca izquierda relacionado con la deposición en el caso de la Colitis Ulcerosa. Por otro lado también son frecuentes los síntomas sistémicos como pérdida de peso, astenia y fiebre. Finalmente no hay que olvidar la posibilidad de complicaciones locales como estenosis, fístulas y abscesos así como patología perianal en el caso de la enfermedad de Crohn.

Para una valoración más objetiva de la actividad, se han creado diversos índices clínicos que mediante una puntuación numérica, evaluando signos y síntomas del paciente, sirven para monitorizar la actividad clínica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Existen escalas generales para realizar tanto en pacientes con Enfermedad de Crohn como en Colitis Ulcerosa como es la escala de “Calidad de Vida en EII (CCVEII)” (ANEXO 1) y también existen escalas específicas para cada enfermedad como son la escala de Mayo parcial⁷ (ANEXO 2) para la Colitis Ulcerosa y el índice de Harvey-Bradshaw⁸ para la Enfermedad de Crohn (ANEXO 3). No sorprende que debido al carácter crónico, en ocasiones invalidante, de estas enfermedades, los pacientes puedan experimentar en algún momento de su evolución sintomatología ansioso-depresiva⁹, motivo por el cual, igualmente, existen escalas para su correcta valoración clínica como es el caso de la escala de Ansiedad-Depresión de Goldberg, validada en español por un grupo de trabajo de la Universidad de Zaragoza en el que participaron entre otros las Dras. Bel y Montón, que evalúa esta clase de síntomas en los últimos 15 días. (ANEXO 4)

1.3. Marcadores biológicos sanguíneos en EII

Existen marcadores biológicos sanguíneos, resultado de la respuesta inflamatoria que se produce, que ayudan no solo a establecer el diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal sino también a monitorizar la actividad de pacientes ya diagnosticados e incluso predecir el pronóstico de la enfermedad ¹⁰. Uno de los más usados es la Proteína C reactiva, una proteína sintetizada tanto en el hígado como en el tejido graso (el mesentérico cobra especial importancia en el caso de la enfermedad de Crohn) ante cualquier proceso inflamatorio, se caracteriza por elevarse y descender rápidamente y de forma paralela a la inflamación, así mismo, sus niveles pueden relacionarse con la gravedad del cuadro. Se ha descrito un comportamiento diferente entre las dos enfermedades de forma que se asocia a un mayor incremento en la enfermedad de Crohn e incrementos menores en la Colitis Ulcerosa¹¹. No obstante, aunque su uso es frecuente en la práctica clínica habitual, no es específico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ya que se eleva en cualquier condición que provoque inflamación y además la alta sensibilidad de este marcador se ha puesto en entredicho en varios estudios¹².

Existen otros marcadores sanguíneos como puede ser la Velocidad de sedimentación globular, los leucocitos, las plaquetas o la albumina que igualmente, aunque no son específicos de la EII ya que se alteran ante cualquier inflamación orgánica son baratos y no invasivos por lo que suponen una herramienta más en la valoración de la actividad de la enfermedad.

1.4. Biomarcadores fecales en EII

Los biomarcadores fecales son proteínas y productos de degradación leucocitarios que tienen la ventaja de ser más específicos para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades del tracto gastrointestinal al elevarse únicamente en procesos orgánicos propiamente digestivos¹³.

Podemos distinguir varios marcadores fecales según su origen, por un lado los que denotan inflamación en el tracto digestivo debido a que son proteínas derivadas de los leucocitos, ejemplos serían la Calprotectina o la Lactoferrina¹⁴, y por otro lado los que reflejan ruptura de la mucosa intestinal como son la Hemoglobina o la Transferrina fecal¹⁵.

La Calprotectina es una proteína de 36 KD de peso molecular perteneciente a la familia de proteínas S100, fijadoras del calcio con propiedades antimicrobianas, proinflamatorias y antiproliferativas¹⁶. Proviene mayoritariamente de los neutrófilos, en menor medida de monocitos y macrófagos, y constituye el 60% de las proteínas citosólicas de los neutrófilos¹⁷.

La Calprotectina se encuentra en varios fluidos corporales en proporción al grado de inflamación existente en ese medio, en sujetos sanos, su concentración en heces es 6 veces mayor que en plasma. Es una proteína resistente al proceso de proteólisis intestinal y es estable a temperatura ambiente durante 7 días sin degradarse. Además se distribuye de manera homogénea en las heces y para su recuento solo hace falta una pequeña muestra. Por todo ello, además de por lo económico y poco invasivo que resulta, es utilizado en la práctica clínica habitual como biomarcador para reflejar el nivel de inflamación presente a nivel intestinal.

Con esta finalidad, tiene gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre enfermedades digestivas orgánicas (Enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía por AINE, pólipos, neoplasias...) y funcionales (Síndrome de intestino irritable), muchas veces difícilmente diferenciables únicamente con la clínica del paciente¹⁸. Un metanálisis que incluyó 2475 pacientes determinó la sensibilidad y la especificidad para diferenciar enfermedad orgánica de funcional, siendo del 83% y del 84%, respectivamente¹⁹.

En cuanto a su utilidad en la enfermedad inflamatoria intestinal, además de ser otro parámetro a valorar para el diagnóstico de esta patología, también es muy utilizado en su seguimiento. Así pues, se ha demostrado que la Calprotectina fecal tiene una mejor correlación con la actividad inflamatoria en la Colitis Ulcerosa que en la Enfermedad de Crohn. En ambas enfermedades éste biomarcador fecal se ha demostrado superior a la PCR en cuanto a correlación con actividad endoscópica^{20,21}. Además en la mayoría de los estudios, la Calprotectina fecal ha demostrado correlacionarse no solo con la presencia o ausencia de actividad endoscópica, sino con el grado de actividad endoscópica evaluada mediante diferentes índices endoscópicos²². Un punto de

controversia es el punto de corte adecuado para la detección de actividad endoscópica, en la Colitis Ulcerosa este punto suele situarse en 250µg/g, aunque un punto de corte más bajo de 100 y 150 µg/g también ha demostrado muy buena precisión diagnóstica²³. A diferencia de lo que ocurre en la Colitis Ulcerosa, en la Enfermedad de Crohn el punto de corte no está claramente establecido, los estudios realizados proponen puntos de corte que oscilan entre 70 y 270 µg/g con valores de sensibilidad en torno al 70-80% y especificidad del 80-97%²⁴. Finalmente, existen numerosos estudios que están mostrando la utilidad de este biomarcador fecal como predictor de la recidiva de la enfermedad así como factor pronóstico de la misma²⁵.

La Lactoferrina es una glucoproteína que encargada del transporte de hierro y que está presente en los neutrófilos activados. Al igual que la Calprotectina se relaciona con el estado de inflamación intestinal, no es específica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal aunque hay estudios en los que se demuestra que tiene un buen rendimiento diagnóstico alcanzando valores de sensibilidad del 80% y de especificidad del 82%²⁶, aunque en otros estudios se arrojan resultados más dispares. Al igual que la Calprotectina, es muy estable y puede permanecer intacta unos 7 días a temperatura ambiente convirtiéndola en un buen biomarcador de inflamación intestinal, sin embargo existe mucha menos evidencia científica por lo que la experiencia de su uso en Enfermedad Inflamatoria Intestinal es más limitada.

La hemoglobina fecal se relaciona con la ruptura de la barrera epitelial intestinal de modo que es un marcador de sangrado digestivo. Debido a que es degradada a través del tránsito intestinal, posee mayor sensibilidad para sangrados de origen bajo que de origen alto. Esta proteína ha sido ampliamente estudiada para la detección de patología neoplásica colorrectal hasta el punto de formar parte de la mayoría de protocolos de screening a nivel mundial²⁷. Sin embargo su uso en Enfermedad Inflamatoria Intestinal ha sido menos estudiado y no suele ser usado en práctica clínica habitual, aunque existen estudios que demuestran una ligera mejoría en el rendimiento diagnóstico al usarla junto con la Calprotectina fecal²⁸.

La Transferrina, al igual que la hemoglobina fecal es un marcador de sangrado intestinal, presenta la ventaja de que permanece más estable durante el tránsito intestinal por lo que es más sensible para sangrados de origen más alto. Ha sido estudiada para el diagnóstico de cáncer colorrectal obteniendo resultados ligeramente peores que la hemoglobina fecal²⁹. Igualmente, ha sido poco estudiada para el diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

1.5. Endoscopia en EI

La endoscopia, por lo general la colonoscopia, desempeña un papel esencial en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Aunque en ocasiones es preciso complementar la estrategia de trabajo con otros estudios y técnicas de imagen para determinar la gravedad y localización de la enfermedad, representa sin lugar a dudas la herramienta más sensible para la evaluación de los cambios mucosos iniciales y posteriores, así como el método primario de obtención de muestras tisulares para la definición histológica. Además, permite monitorizar la respuesta terapéutica, detectar la displasia y en ocasiones proporcionar el tratamiento específico para ciertas complicaciones³⁰.

Para la valoración de la gravedad del cuadro existen diferentes escalas, la más comúnmente empleada en Colitis Ulcerosa es el Índice de Mayo³¹ en el cual existen 4 grados en dependencia de si la mucosa es normal, presenta eritema, friabilidad, erosiones o úlceras. (ANEXO 5) En el caso de la Enfermedad de Crohn también existen diferentes escalas, una de las más extendidas es el Índice endoscópico simple (SES-CD)³² que mediante la suma de 5 puntuaciones por segmentos (en los que se valora la presencia de úlceras, porcentaje de superficie ulcerada, porcentaje de superficie afectada y la presencia de estenosis) se obtiene una puntuación de 0-56 para diferenciar entre 4 estados de gravedad. (ANEXO 6)

Finalmente, para la valoración de la recurrencia en pacientes con Enfermedad de Crohn que han sido sometidos a una resección ileocecal se utiliza el índice de Rutgeerts³³. (ANEXO 7)

1.6. Seguimiento en EI

El curso clínico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal puede presentar gran variabilidad. Mientras algunos pacientes presentan un curso crónico y recurrente en forma de brotes a veces resistentes a tratamientos, otros pueden permanecer en remisión durante muchos años³⁴.

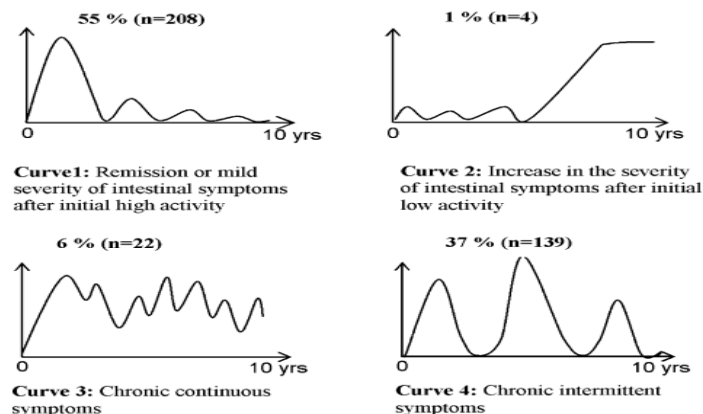


Imagen 1. Solberg IC et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2009; 44: 431-40.

Por este motivo se ha dado siempre mucha importancia al seguimiento de esta enfermedad. En un inicio, el objetivo principal del seguimiento consistía en conseguir la remisión clínica y el control de la enfermedad. Sin embargo debido a la mala correlación entre la clínica y los hallazgos endoscópicos, un número no despreciable de pacientes permanecen clínicamente asintomáticos mientras presentan inflamación a nivel endoscópico que de manera crónica puede favorecer el desarrollo de complicaciones³⁵, en los últimos años se ha hecho más evidente la necesidad de alcanzar objetivos establecidos por endoscopia como es la curación mucosa³⁶.

La curación mucosa ha demostrado en diversos estudios la mejoría evolutiva de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal relacionándose con la remisión clínica sostenida, remisión libre de esteroides, disminución de las tasas de cirugía y menor número de hospitalizaciones tanto en Colitis Ulcerosa como en Enfermedad de Crohn³⁷.

Por ello, la endoscopia se considera la prueba de referencia para la comprobación de la curación mucosa, sin embargo a pesar de su gran fiabilidad, presenta una serie de inconvenientes como son la incomodidad para el paciente, el riesgo de complicaciones tanto de la propia prueba como de su preparación así como del procedimiento de sedación, su accesibilidad y alto coste económico y humano.

Por lo tanto el descubrimiento y uso de biomarcadores no invasivos, que se correlacionen con la curación mucosa endoscópica, se está considerando una herramienta útil y con pocos efectos adversos en el seguimiento de estos pacientes, además debido a su fácil uso e interpretación pueden ser utilizados e interpretados por los propios pacientes en su casa, existen ya estudios que demuestran una aceptación variable por parte de los pacientes³⁸⁻³⁹.

2. Objetivos

El objetivo principal del estudio ha sido:

- Evaluar la precisión diagnóstica para detectar actividad inflamatoria de un test rápido que combina la detección de Calprotectina, Hemoglobina, Transferrina y Lactoferrina, tanto de manera independiente como en su combinación, en muestras de heces de pacientes con EII en general así como en las subpoblaciones: pacientes con Colitis Ulcerosa y pacientes con Enfermedad de Crohn.

Como objetivos secundarios pretendimos:

- Evaluar la relación entre los resultados del test anteriormente mencionado con la gravedad de la actividad endoscópica, en muestras de heces de pacientes con EII en general.
- Evaluar la correlación entre la clínica manifestada por el propio paciente medida mediante el Cuestionario general de Calidad de Vida en EII (CCVEII) y los hallazgos detectados mediante colonoscopia (considerado prueba de referencia para valorar el grado de inflamación de esta enfermedad).
- Evaluar la correlación entre los síntomas de ansiedad y depresión manifestados por el paciente y medidos mediante el cuestionario de Goldberg y los hallazgos detectados mediante colonoscopia (considerado prueba de referencia para valorar el grado de inflamación de esta enfermedad).
- Evaluar la correlación parámetros analíticos (PCR, hemoglobina, leucocitos) y los hallazgos detectados mediante colonoscopia (considerado prueba de referencia para valorar el grado de inflamación de esta enfermedad).

3. Material y Métodos

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y unicéntrico desarrollado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, realizado sobre una población de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que acudían, debido a su programa de seguimiento, a realizarse una colonoscopia a nuestro centro hospitalario aportando una muestra de heces válida sobre la que realizar el test diagnóstico que se desarrollará a continuación.

3.2. Población

Se reclutó de manera prospectiva y consecutiva un total de 106 pacientes. Se trataba de pacientes ya diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que acudían a nuestro centro hospitalario para realización de una colonoscopia de seguimiento por su patología según el protocolo de nuestra unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal que atiende un total de 1625 pacientes.

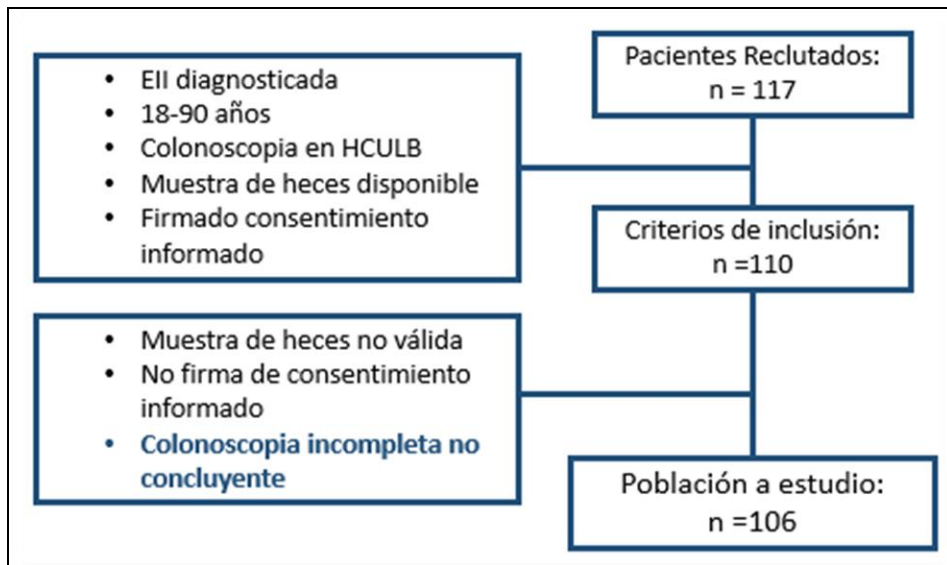
Para poder participar en el estudio debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Debían ser pacientes con EII ya diagnosticada
- Debían tener entre 18 y 90 años
- Debían venir a realizarse la colonoscopia al Hospital Clínico Lozano Blesa
- Debían aportar una muestra de heces disponible
- Debían haber firmado el consentimiento informado

Posteriormente fueron excluidos los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de exclusión:

- Que la muestra de heces que hubiesen aportado no fuese válida (por insuficiente o por aportarla en un dispositivo no reglamentario)
- Que no hubieran firmado el consentimiento informado
- Que presentasen una colonoscopia incompleta no concluyente, es decir una colonoscopia con mala preparación en la que no se pudiera asegurar la ausencia de mucosa enferma entre la mucosa no visualizada.

A continuación se muestra el flowchart de la población que se reclutó para el estudio:



Se reclutaron un total de 117 pacientes, 7 de los cuales no cumplieron criterios de inclusión por lo que fueron excluidos. De los 110 que sí cumplieron criterios de inclusión hubo 4 casos que debieron ser excluidos por presentar una colonoscopia incompleta no concluyente (1 caso por no poder progresar con el colonoscopia a través de la colostomía y 3 de ellos por presentar una preparación insuficiente para la colonoscopia).

3.3. Variables

3.3.1 Actividad inflamatoria

En este estudio hemos valorado la actividad inflamatoria de cada paciente según el grado de afectación endoscópica visualizado en la colonoscopia. Para ello se han utilizado escalas de valoración endoscópica para cada tipo de enfermedad. En el caso de la Colitis Ulcerosa se ha utilizado el “Índice de Mayo Endoscópico” considerando actividad endoscópica los grados 1,2,3 y ausencia de actividad endoscópica el grado 0. Para los pacientes con Enfermedad de Crohn no intervenidos quirúrgicamente se ha utilizado la “Escala SES-CD”, considerando actividad endoscópica un resultado mayor de 3 puntos. Finalmente en el caso de pacientes con Enfermedad de Crohn intervenidos quirúrgicamente de resección ileocecal se empleó la “Escala de Rutgeerts”, considerando actividad endoscopia los grados 1,2,3 y 4.

3.3.2 Test de laboratorio:

El test que utilizamos en nuestro estudio fue: “*CerTest FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin*®” fabricado por Certest Biotec de Zaragoza. Se trata de un test que mediante inmunocromatografía detecta la presencia simultánea, independiente y de manera semicuantitativa de los 4 marcadores fecales (Calprotectina, Hemoglobina, Transferrina y Lactoferrina). Los puntos de corte que utiliza son los siguientes:

- Calprotectina: 50 microgramos/gramo.
- Hemoglobina: 5,1 microgramos/gramo.
- Transferrina: 0,4 microgramos/ gramo.
- Lactoferrina: 10 microgramos/gramo.

Para su realización seguimos las instrucciones recomendadas por el fabricante (disponible en: https://www.certest.es/wp-content/uploads/2019/02/IU-FC86Frev.00_FOB_Transferrin_Calprotectin_Lactoferrin.pdf) que son las siguientes:

- Abrir el tubo para dilución de muestra y con ayuda del palito tomar suficiente cantidad de muestra de las heces recogidas. Para ello se introducirá el palito una sola vez en 4 zonas distintas de la muestra, tomando una considerable cantidad de heces y posteriormente se introducirá la muestra en el tubo para dilución de muestra. Para muestras líquidas, se añadirá aprox. 15µL en el tubo para dilución de muestra utilizando una micropipeta.
- Cerrar el tubo que contiene la muestra y el diluyente y agitarlo para facilitar la dispersión de la muestra. Posteriormente sacar el test CerTest® FOB + Transferrin + Calprotectin + Lactoferrin de su envase antes de utilizarlo → Tomar el tubo para dilución de muestra, cortar la punta del tapón, usando el mismo tubo cada vez, añadir 4 gotas del líquido en la ventana circular marcada con la letra A (SOH), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra B (Transferrina), añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra C (Calprotectina) y añadir 4 gotas en la ventana circular marcada con la letra D (Lactoferrina), evitando añadir partículas sólidas con el líquido → Leer el resultado a los 10 minutos. Los resultados se interpretarán de manera semicuantitativa, de manera que en la ventana de resultados del test hay una línea que se teñirá de rojo en caso de ser positivo para cada proteína, y otra línea de control que se teñirá de verde si el test se ha realizado correctamente (volumen de muestra suficiente, procedimiento adecuado).

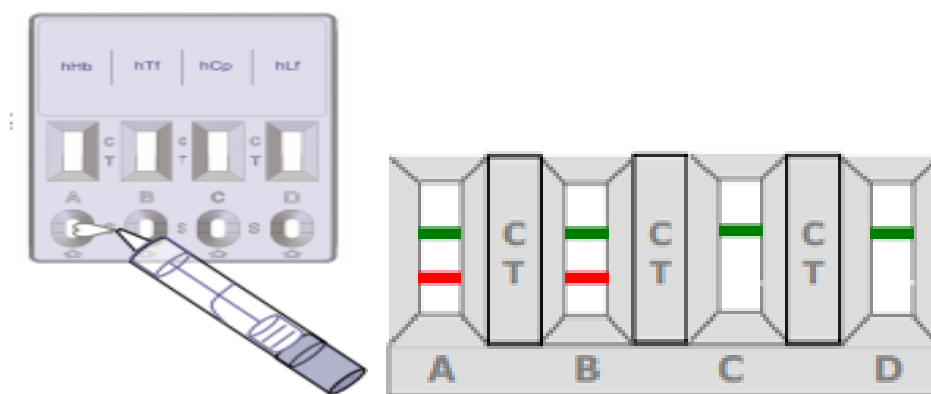


Imagen 2: Tubo con la muestra pipeteando gotas de muestra en los pocillos del test rápido. Ejemplo de resultado del test rápido donde verde significa el control y la adición de una línea roja es un resultado positivo. Imágenes del manual de instrucciones de Certest.

3.3.3. Sintomatología:

Se realizó una entrevista de manera personal o telefónica a todos los pacientes en la cual se les entrevistó sobre la sintomatología que manifestaban, tanto digestiva como psicológica, para ello se les realizó los siguientes test:

- Cuestionario general de Calidad de Vida en EII (CCVEII): Se trata de un cuestionario que recoge tanto síntomas generales (astenia, malestar general) como digestivos (nauseas, nº deposiciones, meteorismo) para hacer una valoración de la calidad de vida percibida por el paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y que se realizó a todos los pacientes reclutados.
- Índice de Harvey-Bradshaw: Se trata de un cuestionario específico para pacientes con Enfermedad de Crohn que recoge síntomas digestivos así como complicaciones sistémicas de la enfermedad para valorar la actividad clínica de esta enfermedad.
- Índice de Mayo clínico: Se trata de un cuestionario específico para pacientes con Colitis Ulcerosa que recoge síntomas digestivos así como la impresión de la situación clínica del paciente por parte del médico para valorar la actividad clínica de esta enfermedad.
- Ansiedad y depresión de Goldberg: Se trata de dos subescalas en las que se valora en la primera de ellas la sintomatología ansiosa y en la segunda de ellas la sintomatología depresiva detectada por el paciente que se realizó de manera generalizada a todos los pacientes con EII.

3.3.4. Datos epidemiológicos y analíticos

Se recogió de la Historia Clínica Electrónica los siguientes datos epidemiológicos: Sexo, edad, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, años desde el diagnóstico de la enfermedad y hábito tabáquico.

Así mismo se revisó la última analítica sanguínea de cada paciente previo a la colonoscopia, con un plazo máximo de 3 meses, y se recogieron los siguientes datos: PCR, hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos totales, albumina, VSG.

3.4. Análisis estadístico

Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, así como las curvas ROC para cada biomarcador fecal por separado así como de manera conjunta. De la misma manera este mismo análisis se realizó en primer lugar en la muestra conjunta de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y posteriormente en las subpoblaciones Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Finalmente se analizó la correlación entre la actividad clínica recogida mediante los test previamente definidos y los parámetros analíticos con la actividad endoscópica definida mediante la colonoscopia.

3.5. Método

Para el reclutamiento de los pacientes, en primer lugar realizamos una revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes citados para realización de colonoscopias en nuestro centro hospitalario para comprobar si los pacientes cumplían los criterios de inclusión. Una vez comprobados procedíamos a contactar con ellos telefónicamente para informarles del estudio y en el caso de que aceptasen participar nos facilitasen una muestra de heces recogida el día de antes de someterse a la preparación de la colonoscopia y que fuera guardada en un medio refrigerado.

El mismo día de la prueba endoscópica se le volvía a explicar el estudio al paciente y firmaba el consentimiento informado, además de ellos, aportaba su muestra de heces que era remitida al Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA), donde se almacenaban hasta su procesamiento. Posteriormente se le realizaba las encuestas clínicas descritas previamente para

la valoración clínica del paciente y se revisaba la última analítica sanguínea previa a la colonoscopia que presentaba el paciente en la Historia Clínica Electrónica.

Posteriormente se agruparon todos los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, endoscópicos y del test rápido de heces en una base de datos que únicamente podía ser manipulada por los investigadores del estudio y finalmente se procedió al análisis estadístico de la muestra.

3.6. Aspectos éticos

El estudio se realizó en conformidad con el protocolo y con la Declaración de Helsinki - Principios Éticos para la Investigación Médica Incluyendo Humanos (Fortaleza, 2013) (ANEXO 8)

La aceptación de todo paciente para participar en el estudio se certificaba mediante la comprensión y la firma del modelo de consentimiento informado creado con ese objetivo (ANEXO 9), por parte del paciente.

Los riesgos a los que se sometieron los pacientes participantes del estudio fueron inexistentes debido a la metodología inocua del estudio y a que en ningún momento se les privó de los exámenes complementarios o tratamientos que, a juicio del clínico que los atendía, fueran necesarios.

Toda la información recopilada de los pacientes incluidos en el estudio se ha mantenido de forma estrictamente confidencial, siendo sometida a la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de información para el paciente, así como el Real Decreto 223/2004). El acceso a los datos del paciente se ha restringido a los componentes del equipo de investigación, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre su identidad.

4. Resultados

4.1. Estadísticos descriptivos

En el análisis se han incluido 106 pacientes. Se trataba de 60 (56,5%) mujeres y 46 (43,5%) hombres, con una media de edad de 51,54 años y una desviación típica de 12,63.

De ellos 54 (50,9%) casos presentaban Colitis Ulcerosa y 52 (49,1%) Enfermedad de Crohn, con una media de años desde el diagnóstico de 15,13 años (desviación típica 9,17). De todos los casos había 25 (23,5%) paciente fumadores y 81(76,5%) no fumadores en la actualidad.

Número total de pacientes	106	
Sexo	Mujer	60 (56,5%)
	Hombre	46 (43,5%)
Diagnóstico	Colitis Ulcerosa	54 (50,9%)
	Enfermedad de Crohn	52 (49,1%)
Años desde el diagnóstico	Media: 15,13	Desviación típica: 9,17
Tabaco	Fumador	25 (23,5%)
	No Fumador	81(76,5%)

En cuanto a actividad endoscópica, ésta fue detectada en 42 (39,6%) pacientes mientras que 62 (60,4%) pacientes se encontraban en remisión endoscópica. De entre los pacientes con actividad endoscópica; 17 (15,3%) de ellos presentaban actividad endoscópica leve, 21 (18,9%) actividad endoscópica moderada y 6 (5,4%) actividad endoscópica grave. Analizando la actividad endoscópica según el diagnóstico, de los 54 pacientes con Colitis Ulcerosa, 15 (27,7%) presentaban actividad endoscópica, de ellos 6 (11,1%) actividad endoscópica leve, 8 (14,8%) actividad endoscópica moderada y 1 (1,8%) actividad endoscópica grave. Por su parte, de los 52 pacientes con Enfermedad de Crohn, 27 (51,9%) presentaron actividad endoscópica, ésta era leve en 11 (21,1%) pacientes, moderada en 12 (23,0%) pacientes y grave en 4 (7,6%) de ellos.

Actividad endoscópica	Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Presente	42 (39,6%)	15 (27,7%)	27 (51,9%)
Leve	17 (15,3%)	6 (11,1%)	11 (21,1%)
Moderada	21 (18,9%)	8 (14,8%)	12 (23,0%)
Grave	6 (5,4%)	1 (1,8%)	4 (7,6%)
Ausente	62 (60,4%)	39 (72,2%)	25 (48,1%)
Total	106	54 (50,9%)	52 (49,1%)

En lo que respecta a la actividad clínica, de los 54 pacientes con Colitis Ulcerosa presentaron actividad clínica según el *Índice de Mayo clínico* un total de 8 (14,8%) mientras que 46 (85,2%) no la presentaban. De los 52 pacientes con Enfermedad de Crohn presentaron actividad clínica según el *Índice de Harvey-Bradshaw* un total de 16 (30,7%), por el contrario se encontraban sin actividad clínica 36 (69,3%) pacientes. Por lo tanto del total de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, refirieron actividad clínica un total de 24 (22,6%) pacientes mientras que 82 (77,4%) no lo hicieron.

Actividad Clínica	CU	EC	EII
Presente	8 (14,8%)	16 (30,7%)	24 (22,6%)
Ausente	46 (85,2%)	36 (69,3%)	82 (77,4%)

En cuanto al *Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (CCVEII-9)* la puntuación media obtenida fue de 72,83 puntos con una desviación típica de 10,47. La puntuación máximo obtenida fue de 100 mientras que la mínima obtenida fue de 52. Analizando el test según el diagnóstico, en los pacientes con Colitis Ulcerosa la puntuación media fue de 73,63 con una desviación típica de 11,01, una puntuación mínima de 52 y una puntuación máxima de 100. Por su parte, los pacientes con Enfermedad de Crohn obtuvieron una puntuación media de 72,01, con una desviación típica de 9,92, una puntuación mínima de 57 y una máxima de 100.

CCVEII	CU	EC	EII
Media	73,63	72,01	72,83
Desviación típica	11,01	9,92	10,47
Mínimo	52	57	52
Máximo	100	100	100

Respecto a los resultados según subescala de Ansiedad de Goldberg; 33 (31,1%) pacientes refirieron sintomatología ansiosa mientras que 73 (68,9%) no lo hicieron. Analizando por subgrupos, en lo que respecta a pacientes con Colitis Ulcerosa 16 (29,6%) refirieron síntomas de ansiedad mientras 38 (70,4%) no lo hicieron. De los 52 pacientes con enfermedad de Crohn, 17 (32,6%) refirieron sintomatología ansiosa y 35 (67,4%) no lo hicieron.

Ansiedad	CU	EC	EII
Presente	16 (29,6%)	17 (32,6%)	33 (31,1%)
Ausente	38 (70,4%)	35 (67,4%)	73 (68,9%)

En cuanto a los resultados de la subescala de depresión de Goldberg; un total de 12 (11,3%) pacientes refirieron síntomas de depresión mientras 94 (88,7%) no la refirieron. En los paciente con Colitis Ulcerosa hubo 8(14,8%) casos con sintomatología depresiva por 46 sin ella, mientras que en pacientes con Enfermedad de Crohn fueron 4 (7,6%) los casos con sintomatología depresiva mientras 48 (92,4%) carecían de ella.

Depresión	CU	EC	EII
Presente	8 (14,8%)	4 (7,6%)	12 (11,3%)
Ausente	46(85,1%)	48 (92,4%)	94 (88,7%)

Por último, en cuanto a los resultados de las analíticas sanguíneas para todos los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal obtuvieron los siguientes resultados; una media de hemoglobina de 14,46, con una desviación típica de 1,64, un máximo de 18,8 y un mínimo de 9,2, una mediana de VSG de 14, con un rango intercuartílico de 16, un máximo de 120, mínimo 2. Para la PCR presentaron una mediana de 0,20, con un rango intercuartílico de 0,42, un máximo de 5,8 y un mínimo de 0,02. En cuanto a leucocitos, la media fue de 6764,02 con una desviación típica de 2562,67, un máximo de 22000 y un mínimo de 2400. Por ultimo en cuanto a albumina, la media fue de 3,84 con una desviación típica de 0,32, un máximo de 4,54, mínimo de 2,78.

Los pacientes con Colitis Ulcerosa obtuvieron un resultado medio de Hemoglobina de 14,47 con una desviación típica de 1,66, un máximo de 17,4 y un mínimo de 9,2. En cuanto a la VSG, obtuvieron una mediana de 12 con un rango intercuartílico de 16, un resultado máximo de 81 y un resultado mínimo de 2. Para la PCR tuvieron una mediana de 0,14, con un rango intercuartílico de 0,32, un máximo de 4,10 y un mínimo de 0,02. En cuanto a la media de leucocitos en estos pacientes fue de 6549,57, con una desviación típica de 1736,54, un máximo 11900 y un mínimo de 3800. Finalmente presentaron una media de Albumina de 3,9 con una desviación típica de 0,27, un máximo de 4,33 y un mínimo de 3,25.

En cuanto a los pacientes con Enfermedad de Crohn presentaron los siguientes resultados analíticos; obtuvieron una media de hemoglobina de 14,45, con una desviación típica de 1,63, un máximo de 18,8 y un mínimo de 11,0. Para la VSG presentaron una mediana de 16,00 con un rango intercuartílico de 17, un máximo de 120 y un mínimo de 2. En cuanto a la PCR tuvieron una mediana de 0,32, un rango intercuartílico de 0,75, un máximo de 5,80 y un mínimo de 0,02. Sobre los leucocitos la media fue de 6978,48, la desviación típica de 3189,19, un máximo de

22000 y un mínimo de 2400. Por último presentaron un resultado medio de albumina de 3,7, una desviación típica de 0,36, un máximo de 4,54 y un mínimo de 2,78.

Analítica		EII	CU	EC
Hemoglobina	Media	14,46	14,47	14,45
	Desviación Típica	1,64	1,66	1,63
	Máximo	18,8	17,4	18,8
	Mínimo	9,2	9,2	11
VSG	Mediana	14	12	16
	Rango intercuartílico	16	16	17
	Máximo	120	81	120
	Mínimo	2	2	2
PCR	Mediana	0,20	0,14	0,32
	Rango intercuartílico	0,42	0,32	0,75
	Máximo	5,8	4,10	5,80
	Mínimo	0,02	0,02	0,02
Leucocitos	Media	6764,02	6549,57	6978,48
	Desviación Típica	2562,67	1736,54	3189,19
	Máximo	22000	11900	22000
	Mínimo	2400	3800	2400

Albumina	Media	3,84	3,90	3,7
	Desviación Típica	0,32	0,27	0,36
	Máximo	4,54	4,33	4,54
	Mínimo	2,78	3,25	2,78

4.2. Relación test rápido y actividad endoscópica

4.2.1. Test Individuales y actividad endoscópica en EII

Los resultados de cada biomarcador de manera individual según la presencia o ausencia de actividad endoscópica así como su poder diagnóstico en el conjunto de pacientes con EII se muestran a continuación.

Los resultados para la Calprotectina fecal se muestran en las siguientes tablas:

Cp	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	22	1	23
+	42	41	83

S: 97,6%
E: 34,3%
VPP: 49,3%
VPN: 95,6%

Nivel de significación:
p=0,00

Los resultados para la Hemoglobina fecal se muestran en las siguientes tablas:

Hb	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	57	17	73
+	7	25	33

S: 59,5%
E: 87,5%
VPP: 75,8%
VPN: 76,7%

Nivel de significación:
p=0,00

Los resultados para la Transferrina fecal se muestran en las siguientes tablas:

Tf	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	56	23	79
+	8	19	27

S: 45,2%
E: 84,9%
VPP: 70,4%
VPN: 70,8%

Nivel de significación:
p=0,00

Los resultados para la Lactoferrina fecal se muestran en las siguientes tablas:

Lf	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	59	19	80
+	5	23	28

S: 54,7%
E: 92,1%
VPP: 82,1%
VPN: 75,6%

Nivel de significación:
p=0,00

4.2.2. Test Individuales y actividad endoscópica en los subgrupos: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Los resultados de cada biomarcador de manera individual según la presencia o ausencia de actividad endoscópica así como su poder diagnóstico en los subgrupos: pacientes con Colitis Ulcerosa y pacientes con Enfermedad de Crohn se muestran a continuación.

En cuanto a los resultados de la Calprotectina fecal en los pacientes con Colitis Ulcerosa:

Cp C.U	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	12	1	13
+	27	14	41

S: 93,3%
E: 30,7 %
VPP: 34,1%
VPN: 92,3%

Nivel de significación:
p=0,64

En cuanto a los resultados de Calprotectina en los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Cp E.C	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	10	0	10
+	15	27	42

S: 100%
E: 40,0 %
VPP: 64,2%
VPN: 100%

Nivel de significación:
p=0,00

En cuanto a los resultados de Hemoglobina fecal en los pacientes con Colitis Ulcerosa:

Hb C.U	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	34	6	40
+	5	9	14

S: 60,0%
E: 87,1 %
VPP: 85,0%
VPN: 64,2%

Nivel de significación:
p=0,00

En cuanto a los resultados de Hemoglobina fecal en los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Hb E.C	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	22	11	33
+	3	16	19

S: 59,2%
E: 88,0%
VPP: 66,0%
VPN: 84,2%

Nivel de significación:
p=0,00

En cuanto a los resultados de Transferrina fecal en los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Tf C.U	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	33	7	40
+	6	8	14

S: 53,3%
E: 84,6%
VPP: 57,1%
VPN: 82,5%

Nivel de significación:
p=0,004

En cuanto a los resultados de Transferrina fecal en los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Tf E.C	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	23	16	39
+	2	11	13

S: 40,7%
E: 92,0%
VPP: 84,6%
VPN: 58,9%

Nivel de significación:
p=0,006

En cuanto a los resultados de Lactoferrina fecal en los pacientes con Colitis Ulcerosa:

Lf C.U	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	38	5	43
+	1	10	11

S: 66,0%
E: 97,4%
VPP: 90,9%
VPN: 88,3%

Nivel de significación:
p=0,000

En cuanto a los resultados de Lactoferrina fecal en los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Lf E.C	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	21	14	35
+	4	13	17

S: 48,1%
E: 84,0%
VPP: 76,0%
VPN: 60,0%

Nivel de significación:
p=0,014

4.2.3. Conjunto de test y actividad endoscópica en EI

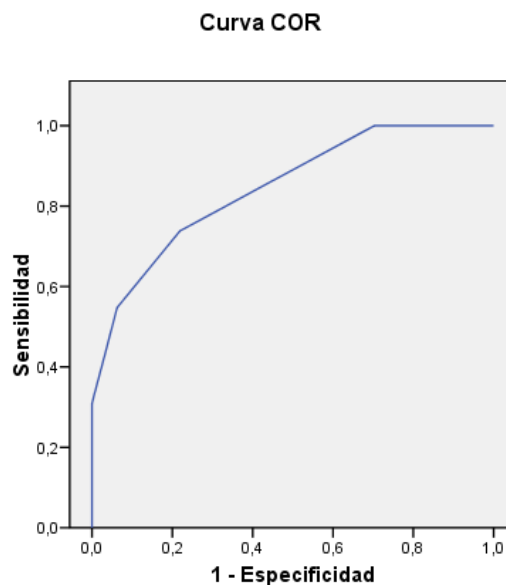
Los resultados teniendo en cuenta el conjunto de test, es decir el número de test positivos del conjunto en relación con la presencia o ausencia de actividad endoscópica en los pacientes con EEI en general así como su poder diagnóstico se muestran a continuación:

Nº Test +	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
0	19	0	19
1	31	11	42
2	10	8	18
3	4	10	14
4	0	13	13
TOTAL	64	42	106

Nº Test	VPP	VPN	S	E
0	48,3%	100%	100%	29,7%
1	26%	51%	26%	51%
2	44%	61%	19%	84%
3	71%	65%	23%	93%
4	100%	68%	30,9%	100%

**Nivel de significación:
p=0,00**

La curva ROC del conjunto de test es la que se muestra a continuación y presenta un área bajo la curva de 0,845.



4.2.4. Conjunto de test y actividad endoscópica en los subgrupos: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

Los resultados teniendo en cuenta el conjunto de test, es decir el número de test positivos del conjunto en relación con la presencia o ausencia de actividad endoscópica en los subgrupos de pacientes con Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn así como su poder diagnóstico se muestran a continuación:

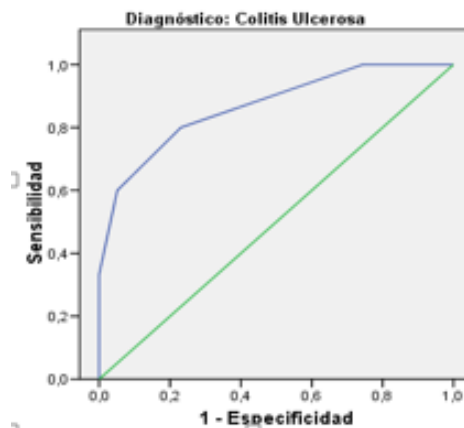
En el caso de los pacientes con Colitis Ulcerosa:

Nº Test + C.U	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
0	10	0	10
1	20	3	23
2	7	3	10
3	2	4	6
4	0	5	5
TOTAL	39	15	54

Nº Test C.U	VPP	VPN	S	E
0	34%	100%	100%	25%
1	13%	61%	20%	48%
2	30%	72%	20%	82%
3	66%	77%	26%	94%
4	100%	80%	33%	100%

**Nivel de significación:
p=0,00**

La curva ROC del conjunto de test en los pacientes con Colitis Ulcerosa es la que se muestra a continuación y presenta un Área Bajo la curva de 0,868.



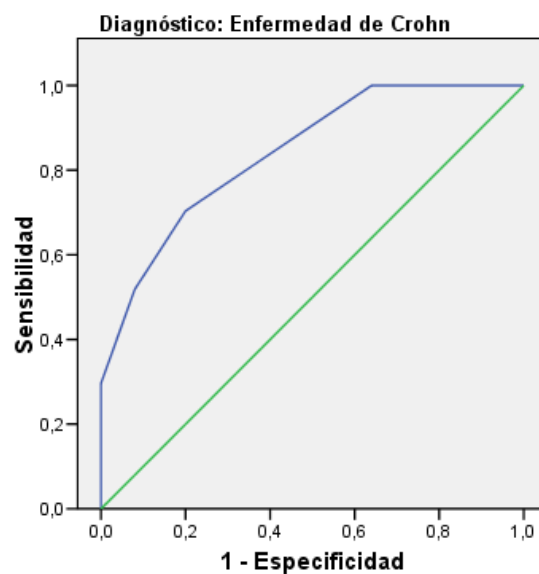
En el caso de los pacientes con Enfermedad de Crohn:

Nº Test + E.C	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
0	9	0	9
1	11	8	19
2	3	5	8
3	2	6	8
4	0	8	8
TOTAL	25	27	52

Nº Test E.C	VPP	VPN	S	E
0	62%	100%	100%	36%
1	42%	42%	29%	88%
2	62%	50%	18%	88%
3	75%	52%	22%	92%
4	100%	60%	30%	100%

Nivel de significación:
p=0,00

La curva ROC del conjunto de test en los pacientes con Enfermedad de Crohn es la que se muestra a continuación y presenta un área Bajo la curva de 0,841.



4.2.5. Conjunto de test y relación con gravedad de la actividad endoscópica

La relación entre el número de test positivos obtenidos mediante el test rápido y la gravedad de la actividad endoscópica visualizada en la colonoscopia es la siguiente:

Nº Test	Grado de Actividad Endoscópica				
	No	Leve	Moderada	Grave	Total
0	19	0	0	0	19
1	31	4	6	1	42
2	10	4	3	1	18
3	4	3	5	2	13
4	0	6	6	1	13

Realizando el análisis estadístico, si tenemos en cuenta los pacientes sin actividad endoscópica; es decir relacionamos el número de test positivos con no tener actividad endoscópica, tener actividad endoscópica leve, moderada o grave, el resultado es significativamente estadístico ($p=0,00$). Sin embargo cuando realizamos el análisis excluyendo los pacientes sin actividad endoscópica y solamente comparando el número de test positivos con presentar actividad endoscópica leve, moderada o grave, el resultado es no significativo ($p=0,94$). Este último resultado puede verse favorecido por la disminución de n que se produce, partiendo de una $n=106$ inicial a una $n=52$ que son los pacientes que presentan actividad endoscópica en la colonoscopia.

4.3. Relación actividad clínica y actividad endoscópica en CU

Los resultados de la relación entre la actividad clínica en pacientes con Colitis Ulcerosa según la escala de Mayo clínica y la actividad endoscópica según los resultados de colonoscopia se muestran a continuación:

Actividad Clínica	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
CU			
-	37	9	46
+	2	6	8

S: 40,6%
E: 94,8%
VPP: 75,0%
VPN: 80,4%

Nivel de significación:
 $p=0,001$

4.4. Relación actividad clínica y actividad endoscópica en EC

Los resultados de la relación entre la actividad clínica en pacientes con Enfermedad de Crohn según de Harvey-Bradshaw y la actividad endoscópica según los resultados de colonoscopia se muestran a continuación:

Actividad Clínica	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
EC			
-	22	14	36
+	3	13	16

S: 48,1%
E: 88%
VPP: 81,2%
VPN: 61,1%

Nivel de significación:
 $p=0,005$

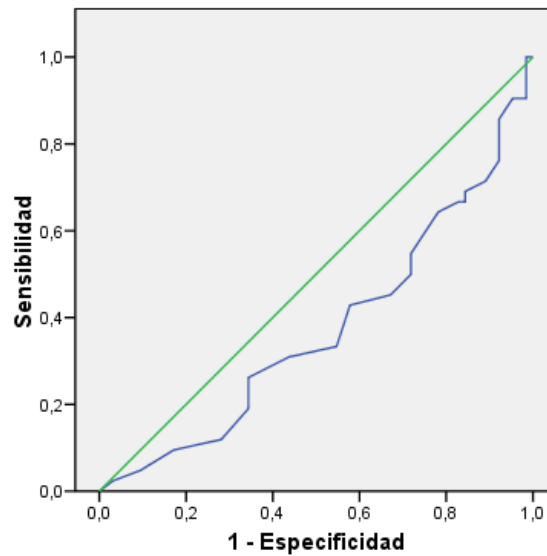
4.5. Relación escala CCVEEI y actividad endoscópica en EII

Los resultados sobre la relación entre la encuesta CCVEEI y la actividad endoscópica en el global de los pacientes con EII son los siguientes:

Actividad endoscópica	CCVEEI		
	N	Media	Desviación Típica
No	64	74,58	10,37
Si	42	70.18	10,16

Nivel de significación:
p=0,033

La curva ROC es la siguiente y presenta un valor de 0,373:



4.6. Relación subescala ansiedad Goldberg y actividad endoscópica

Los resultados de la relación entre presentar sintomatología ansiosa según la subescala de Goldberg y la actividad endoscópica en la muestra general son los siguientes:

Ansiedad	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	47	26	73
+	17	16	33

S: 38,0%
E: 73,1%
VPP: 48,0%
VPN: 64,0%

Nivel de significación:
p=0,20

4.7. Relación subescala depresión Goldberg y actividad endoscópica

Los resultados de la relación entre presentar sintomatología depresiva según la subescala de Goldberg y la actividad endoscópica en la muestra general son los siguientes:

Depresión	Actividad endoscópica		Total
	-	+	
-	56	38	94
+	8	4	12

S: 9,5%
E: 87,5%
VPP: 33,3%
VPN: 59,5%

Nivel de significación:
p=0,60

4.8. Relación parámetros analíticos y actividad endoscópica

A continuación se muestra la relación entre los resultados analíticos, obtenidos por los pacientes de la muestra general de EII, y la actividad endoscópica.

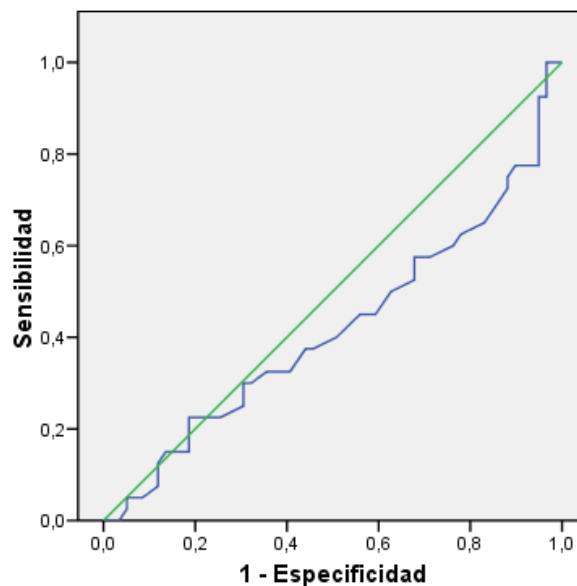
4.8.1. Hemoglobina

La relación entre los resultados de Hemoglobina sérica y actividad endoscópica es la siguiente:

Actividad Endoscópica	Hb		
	N	Media	Desviación Típica
No	59	14,58	1,62
Si	40	14,21	1,56

Nivel de significación:
 $p= 0,263$

La curva ROC de la hemoglobina sérica es la siguiente y tiene un Área bajo la Curva de 0,419:



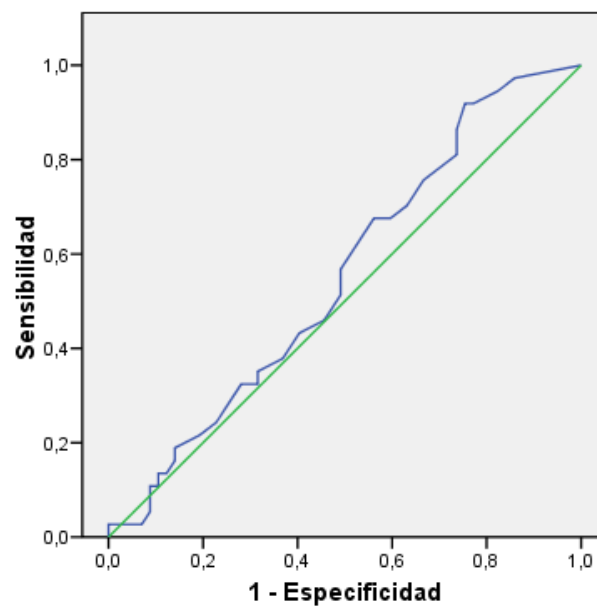
4.8.2. Velocidad de sedimentación globular (VSG)

La relación entre los resultados de VSG sérica y actividad endoscópica es la siguiente:

Actividad Endoscópica	VSG		
	N	Rango promedio	Suma de rangos
No	57	45,52	2594,50
Si	37	50,55	1870,50

Nivel de significación:
 $p= 0,38$

La curva ROC de la VSG sérica es la siguiente y tiene un área bajo la curva de 0,554:



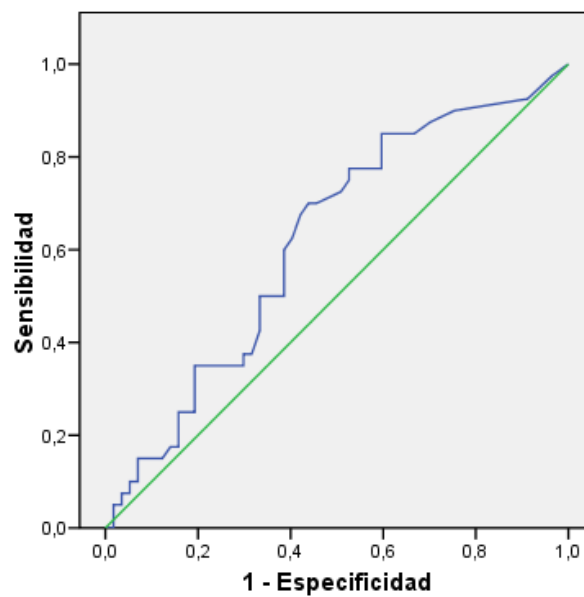
4.8.3. Proteína C reactiva (PCR)

La relación entre los resultados de PCR sérica y actividad endoscópica es la siguiente:

Actividad Endoscópica	PCR		
	N	Rango intermedio	Suma de Rangos
No	57	44,20	2519,50
Si	40	55,84	2233,50

Nivel de significación:
 $p= 0,045$

La curva ROC de la PCR sérica es la siguiente y tiene un área bajo la curva de 0,620:



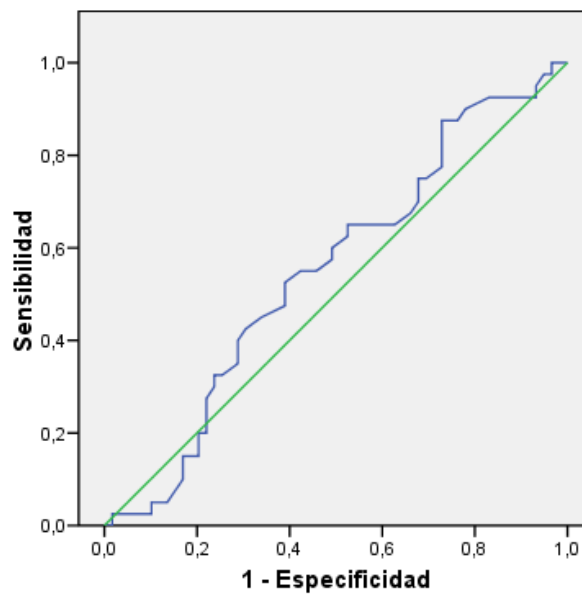
4.8.4. Leucocitos

La relación entre los resultados de leucocitos en sangre y actividad endoscópica es la siguiente:

Actividad Endoscópica	Leucocitos		
	N	Media	Desviación Típica
No	59	6830,51	2882,24
Si	40	6857,25	1846,78

Nivel de significación:
 $p= 0,959$

La curva ROC de los leucocitos en sangre es la siguiente y tiene un área bajo la curva de 0,549:



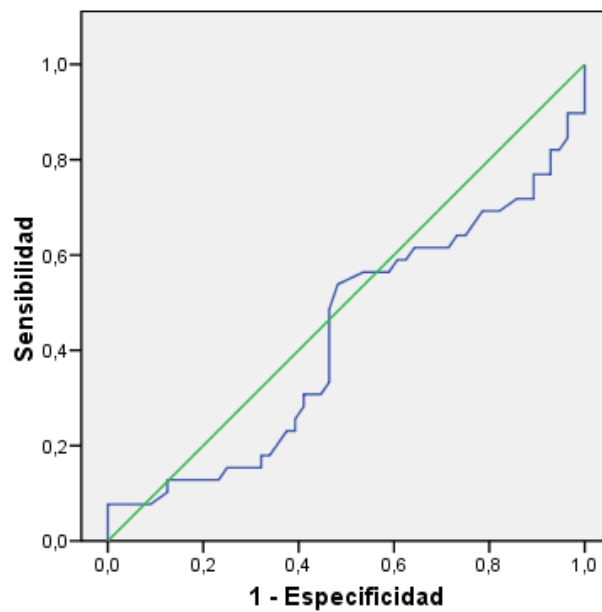
4.8.5. Albumina

La relación entre los resultados de Albumina sérica y actividad endoscópica es la siguiente:

Actividad Endoscópica	Albumina		
	N	Media	Desviación Típica
No	56	3,87	0,28
Si	39	3,79	0,39

Nivel de significación:
 $p= 0,249$

La curva ROC de los leucocitos en sangre es la siguiente y tiene un área bajo la curva de 0,429:



5. Discusión

Como ya se ha comentado previamente, los sujetos con EII son sometidos en numerosas ocasiones a endoscopias para la valoración de la actividad inflamatoria, con los riesgos que someterse a una prueba invasiva supone. Para intentar evitar colonoscopias no necesarias en los pacientes sin actividad inflamatoria se han estudiado diversos marcadores fecales, además de ellos, en la práctica clínica también se tiene en cuenta la situación clínica del enfermo, que muchas veces infraestima o sobrestima la actividad inflamatoria así como los parámetros sanguíneos que aunque sirven de ayuda, son completamente inespecíficos para EII elevándose en multitud de procesos inflamatorios.

En el presente estudio se ha estudiado la relación de varios marcadores fecales, test de actividad clínica y parámetros analíticos con la prueba referencia a día de hoy para la valoración de actividad en la EII que es la endoscopia. A continuación se van a detallar los resultados de mayor interés.

En cuanto al análisis de los biomarcadores de manera individualizada observamos que la Calprotectina es con diferencia el marcador con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo, características que hacen que sea un buen marcador de cribado, por ese motivo para nuestro estudio elegimos un punto de corte bajo, de 50 microgramos/gramo, a diferencia de otros estudios realizados con un punto de corte mayor como 100 o 250 microgramos/gramo obteniendo resultados peores en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo⁴⁰. En nuestro estudio la Calprotectina alcanza valores de sensibilidad y valor predictivo negativo de 97,6% y 95,6% respectivamente, valores similares a los obtenidos en otros estudios con este punto de corte⁴¹. Únicamente existe 1 caso de falso negativo, se trata de un paciente con C.U que presentaba actividad moderada endoscópica y que presentó positividad para Transferrina y Hemoglobina, por lo que probablemente presentase predominancia de sangrado sobre actividad inflamatoria, debido a este resultado en el test combinado, éste paciente a pesar de obtener una resultado de Calprotectina negativa hubiera sido candidato a realización de una colonoscopia.

En cuanto a la hemoglobina, ha obtenido unos buenos valores de especificidad (87,5%) con unos valores intermedios (75,8% y 76,7%) de valor predictivo positivo y negativo, finalmente presentó una baja sensibilidad del 59,5% lo que supuso un total de 17 resultados falsos negativos.

Unos resultados similares obtuvieron la Transferrina y la Lactoferrina, éstos marcadores no son superiores en cuanto a sensibilidad ni valor predictivo negativo a la Calprotectina, por lo que de

manera individual, en nuestro estudio no obtienen buenos resultados para ser test de cribado. Sin embargo sí aportan especificidad y valor predictivo positivo al conjunto de test, propiedades de las que carece la Calprotectina de manera individual.

En cuanto a los resultados de los biomarcadores de manera individual, analizándolos por subgrupos según el diagnóstico, observamos cómo tanto la Calprotectina como la Hemoglobina obtienen resultados similares en pacientes con Colitis Ulcerosa como en pacientes con Enfermedad de Crohn.

En cuanto a la Lactoferrina y Transferrina sí se observan resultados diferentes según la subpoblación. En el caso de la Transferrina en los pacientes con Colitis Ulcerosa, vemos que aporta sobre todo buen valor predictivo negativo (82,5%) careciendo de valor predictivo positivo (57,1%), resultados inversos a lo que ocurre en la subpoblación Enfermedad de Crohn que obtienen un valor predictivo positivo de 84,6% y un valor predictivo negativo de 58,6%. Estos resultados pueden deberse a la diferente localización de las lesiones en ambas enfermedades, aunque el tamaño de la n también ha podido intervenir en las diferencias observadas. En cuanto a la Lactoferrina, en nuestro estudio al igual que lo que se ha evidenciado en la literatura científica hasta la fecha se han observado resultados superiores en pacientes con Colitis Ulcerosa comparándolo con los pacientes con Enfermedad de Crohn²⁶.

Por otra parte, teniendo en cuenta el conjunto de los 4 biomarcadores, vemos que los mejores resultados estadísticos se obtienen con los resultados extremos del test rápido, es decir cuando se obtienen todos los biomarcadores negativos o positivos. En nuestro estudio 19 pacientes obtuvieron los 4 biomarcadores negativos y todos ellos tenían ausencia de actividad endoscópica lo que supone una Sensibilidad y un Valor Predictivo Negativo del 100%. De igual manera ocurre en el otro extremo de resultados, en los 13 pacientes que presentaron positividad a los 4 biomarcadores, ya que los 13 pacientes tenían actividad endoscópica lo que representa igualmente unos valores del 100% de especificidad y valor predictivo positivo. En cuanto a los resultados intermedios, vemos como a mayor cantidad de biomarcadores positivos, mayor es el valor predictivo positivo ascendiendo de 51% → 61% → 65% según se tengan 1,2 o 3 marcadores positivos. Con estos resultados, en la práctica clínica podrían haberse evitado o cuanto menos cuestionado 19 colonoscopias y en el resto de pacientes el número de resultados positivos del test podría ser útil para la priorización de la realización de colonoscopia. En cuanto a los resultados de la combinación del test en los distintos subgrupos de población, hemos observado cómo se obtienen resultados similares en ambos grupos, en el caso de la Colitis Ulcerosa el test obtiene un área bajo la curva de 0,868, en la Enfermedad de Crohn obtiene

0,841 y de manera global teniendo en cuenta los dos grupos un total de 0,845, por lo que vemos como se obtiene un buen resultado que es ligeramente mejor en los pacientes con Colitis Ulcerosa.

También se ha analizado la relación entre el número de biomarcadores positivos y la gravedad de la actividad endoscópica. En este caso hemos observado que si tenemos en cuenta a los pacientes sin actividad endoscópica, si parece haber una relación estadísticamente significativa ($p=0,00$) entre el número de biomarcadores y la gravedad de la actividad endoscópica, sin embargo cuando excluimos del análisis a los pacientes sin actividad endoscópica y únicamente tenemos en cuenta el número de biomarcadores obtenidos por los pacientes con presencia de actividad endoscópica, no existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,94$).

En cuanto a la relación entre la presencia de actividad clínica y actividad endoscópica observamos cómo no existe una buena relación entre ambas. En ambas enfermedades existen casos con actividad endoscópica y carencia de actividad clínica, en el caso de la Colitis Ulcerosa esto supone un valor predictivo negativo del 80,4%, en la Enfermedad de Crohn este hecho es aún más acusado, presentando un valor del 61,1%. De manera similar, no todos los pacientes con actividad clínica presentaron actividad endoscópica, existiendo una tasa de entorno al 20% de falsos positivos. Estos mismos hallazgos se evidencian en las encuestas de calidad de vida como es la escala CCVEEI, que muestra resultados poco fiables con una curva ROC con un área bajo la curva de 0,373. Por todo ello y en la línea de lo que ya se conoce en EII, la clínica no presenta una buena correlación con la actividad inflamatoria pudieron tanto infraestimar como sobrestimar la actividad endoscópica.

Respecto a las escalas de ansiedad y depresión de Goldberg y su relación con la presencia de actividad endoscópica hemos obtenido resultados no significativamente estadísticos, observando unos resultados estadísticos que muestran poca relación entre ambos procesos. Sin embargo se observan unas estadísticas descriptivas similares a lo que ocurre en práctica clínica habitual. Observamos tasas de síntomas ansioso-depresivos mayores que en población general aunque sin diferencias respecto a otras enfermedades crónicas, en nuestro estudio hasta un 31% de los pacientes presentaron sintomatología ansiosa por un 11% que presentaron síntomas depresivos.

Finalmente se ha analizado la relación de varios parámetros analíticos sanguíneos y la presencia o no de actividad endoscópica. En todos ellos se han observado diferencias mínimas entre los pacientes con y sin actividad endoscópica sin embargo el único parámetro que ha obtenido resultados significativamente estadísticos es la PCR. Así mismo es el parámetro que mejor curva

ROC ha obtenido con un área bajo la curva de 0,62. Con todo ello vemos como los parámetros analíticos no tienen una buena correlación con la actividad clínica, siendo la PCR el marcador que mejores resultados ha conseguido. En nuestro estudio estos malos resultados de correlación pueden verse influidos a que la recogida de analíticas no se produjo en el mismo momento de la realización de la colonoscopia, sino que se utilizó la última analítica del paciente previa a la colonoscopia, que en ocasiones presentaban una diferencia temporal de hasta 2 meses, por lo tanto en ese espacio temporal los parámetros analíticos pudieron alterarse hasta la realización de la colonoscopia.

Con todo ello vemos como en nuestro estudio se refuerzan varias ideas ya conocidas en la EEII como que la clínica y diversos marcadores analíticos no tienen una gran correlación con la actividad inflamatoria y que el test rápido que se utilizó podría ser una buena herramienta a la hora de evitar colonoscopias así como para priorizarlas en base al número de biomarcadores positivos. No obstante se deberían realizar nuevos estudios prospectivos y con una n superior para generar evidencia científica más robusta para poder recomendar su uso en práctica clínica habitual.

6. Limitaciones del estudio

- Se trata de un estudio transversal por lo que la evidencia científica es de menor calidad que si fuera prospectivo.
- La muestra del estudio (n=106) podría ser mayor para obtener resultados más representativos de la población de pacientes con EII general.
- Los datos de analíticas sanguíneas en muchos casos presentar una diferencia temporal de 1-2 meses en comparación con la colonoscopia, con los resultados erróneos que ello puede suponer.
- La mayoría de los pacientes se encontraban inactivos, lo que limita la utilidad del estudio, se necesitarían más pacientes con actividad para establecer conclusiones más férreas.

7. Conclusiones

- El test rápido que combina los 4 biomarcadores fecales obtuvo buenos resultados tanto en Colitis Ulcerosa como en Enfermedad de Crohn en sus extremos, con valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 100%, por lo que podría ser una buena herramienta a la hora de evitar y priorizar colonoscopias de seguimiento en pacientes con EII.
- De manera individualizada la Calprotectina es el biomarcador que mayor Sensibilidad y Valor predictivo negativo aportó, mientras que la Hemoglobina, Transferrina y Lactoferrina aportaron especificidad y valor predictivo positivo.
- Teniendo en cuenta la totalidad de los pacientes el test rápido si mostro relación entre el número de biomarcadores positivos y la gravedad de la actividad endoscópica. Sin embargo teniendo en cuenta únicamente los pacientes con actividad endoscopia, habiendo excluido los pacientes con ausencia de actividad, no se encontró relación estadísticamente significativa entre el número de biomarcadores positivos y la gravedad endoscópica.
- En nuestro estudio la variable analítica con mejores resultados respecto a actividad endoscópica fue la PCR con un área bajo la curva de 0,62. El resto de parámetros no obtuvieron resultados estadísticamente significativos.
- En nuestro estudio las escalas clínicas mostraron relación tanto en Colitis Ulcerosa como en Enfermedad de Crohn con la presencia de actividad clínica aunque con un alto número de falsos positivos y negativos.
- En nuestro estudio los pacientes mostraron tasas de sintomatología ansioso-depresiva mayores que la población general, aunque no se relacionó la presencia de estos síntomas con actividad endoscópica.

8. Bibliografía

1. 1.de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 739-49.
2. 2.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 Colitism* 2017; 2: 649-67.
3. 3-. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2016; 1: 23.
4. 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 a systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54.
5. 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.
6. 6.Maite Arroyo Villarino. Sintomas. En Fernando Gomollon et al. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4ª Ed. Madrid. Ergon. 2018. 99-110.
7. 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.
8. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980; 1: 514.
9. Laurie Keefer, Sunanda V. Kane .Considering the Bidirectional Pathways Between Depression and IBD: Recommendations for Comprehensive IBD Care. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Mar; 13(3): 164–169.

10. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 117-29.
11. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 661-5.
12. Lewis J. C-Reactive Protein: Anti-Placebo or Predictor of Response. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1114-1116. *Gastroenterology* 2005; 129:1114–1116.
13. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006; 55: 426-31.
14. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):162–9.
15. Anton Gies, Katarina Cuk, Petra Schrotz-King, Hermann Brenner. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United European Gastroenterology Journal*. 2018, Vol. 6(8) 1223–1231.
16. B.W. Moore, A soluble protein characteristic of the nervous system, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 19 (1965) 739e744.
17. A.G. Røseth, M.K. Fagerhol, E. Aadland, H. Schjønsby, Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces a methodological study, *Scand. J. Gastroenterol*. 27 (1992) 793e798.
18. Guardiola J, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la utilidad de la determinación de Calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018.

19. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 56-66.
20. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler 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.
21. Jusué V, Chaparro M, Gisbert JP. Accuracy of fecal calprotectin for the prediction of endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2018; 50: 353-9.
22. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:332-41.
23. Lobatón T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, Sánchez E, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1034---42.
24. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e641-51.
25. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1894---9.
26. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009; 15:1746–1754.

27. Ribbing Wilén h, J, Höijer J, Hultcrantz R. Fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: colonoscopy findings by different cut-off levels. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 jan;34(1):103-112.
28. Karling P, Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, Hultdin J. Improved monitoring of inflammatory activity in patients with ulcerative colitis by combination of faecal tests for haemoglobin and calprotectin. *Scand j clin lab invest.* 2019 jun 4:1-6
29. Anton Gies, Katarina Cuk, Petra Schrotz-King and Hermann Brenner. Fecal immunochemical test for hemoglobin in combination with fecal transferrin in colorectal cancer screening. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8) 1223–1231.
30. De Javier Castro Alvariñol. Diagnostico endoscópico en enfermedad inflamatoria intestinal. En Fernando Gomollon et al. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* 4º Ed. Madrid. Ergon. 2018. 122)
31. Kenneth W Schroeder. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildy to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1987.
32. Marco Daperno et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy.* 2004.
33. P. Rutgeerts et al. Predictability of the Postoperative Course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990.
34. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 465-83.

35. Christopher Ma, Robert Battat, Claire E.Parker et al. Update on C-reactive proteina and fecal calprotectin: are they accurate measures of disease in Crohn's disease?. Expert review of gastroenterology & hepatology . 2019; 13: 319-330.
36. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting TherapeuticTargets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 1324-38.
37. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2011; 141: 1194-201.
38. Shu-Chen Wei et al. Experience of patients with inflammatory bowel disease in using a home fecal calprotectin test as an objective reported outcome for self-monitoring. Intest Res 2018
39. Kalla R, Boyapati R, Vatn S, Hijos G. Patients' perceptions of faecal calprotectin testing in inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre patient-based survey. Scand J Gastroenterol. 2018 Dec; 53 (12): 1437-1442.
40. Lemann M, Colombel JF, Grimaud JC, et al. Faecal calprotectin and high-sensitivity C-reactive protein levels to assess mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the STORI study. Gut. 2010;59:A80.
41. Tibble J, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol M, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000;119(1):15-22. 2.
42. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 16: S1542-3565.

ANEXOS:

Anexo 1: Cuestionario general de Calidad de Vida en EII (CCVEII)

• ¿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.

• ¿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.

• ¿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.

• ¿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 <input type="checkbox"/> Siempre. | 5 <input type="checkbox"/> Pocas veces. |
| 2 <input type="checkbox"/> Casi siempre. | 6 <input type="checkbox"/> Casi nunca. |
| 3 <input type="checkbox"/> Bastantes veces. | 7 <input type="checkbox"/> Nunca. |
| 4 <input type="checkbox"/> A veces. | |

• ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las dos últimas semanas?

- | | |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Siempre. | 5 <input type="checkbox"/> Pocas veces. |
| 2 <input type="checkbox"/> Casi siempre. | 6 <input type="checkbox"/> Casi nunca. |
| 3 <input type="checkbox"/> Bastantes veces. | 7 <input type="checkbox"/> Nunca. |
| 4 <input type="checkbox"/> A veces. | |

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

- | | |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Siempre. | 5 <input type="checkbox"/> Pocas veces. |
| 2 <input type="checkbox"/> Casi siempre. | 6 <input type="checkbox"/> Casi nunca. |
| 3 <input type="checkbox"/> Bastantes veces. | 7 <input type="checkbox"/> Nunca. |
| 4 <input type="checkbox"/> A veces. | |

• ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?

- | | |
|---|---|
| 1 <input type="checkbox"/> Siempre. | 5 <input type="checkbox"/> Pocas veces. |
| 2 <input type="checkbox"/> Casi siempre. | 6 <input type="checkbox"/> Casi nunca. |
| 3 <input type="checkbox"/> Bastantes veces. | 7 <input type="checkbox"/> Nunca. |
| 4 <input type="checkbox"/> A veces. | |

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

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

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

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

DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)	DIRECTA	FINAL
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.		

Cuestionario general de Calidad de Vida en EII (CCVEII)

Anexo 2: Escala Parcial de Mayo

Ítem	Descripción	Puntuación
Número de deposiciones* (día)	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo usual	1
	3-4 deposiciones más de lo usual	2
	≥ 5 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
	Espustos rectales	3
Valoración médica global	Normal	0
	Enfermedad leve	1
	Enfermedad moderada	2
	Enfermedad grave	3
Total (hasta 9)		

Escala parcial de Mayo (De Virginia Robles Alonso et al. *Índices de actividad y PROS*. En Fernando Gomollon et al. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4ª Ed. Madrid. Ergon. 2018. 167)

ANEXO 3: Escala de Harvey-Bradshaw

Ítem	Descripción	Puntuación
Estado general	Excelente	0
	Bueno	1
	Regular	2
	Malo	3
	Pésimo	4
Dolor abdominal	Ninguno	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	3
Número de deposiciones líquidas	1 por cada deposición líquida	-
Presencia de masa abdominal	Ninguna	0
	Dudosa	1
	Presente	2
	Presente y dolorosa	3
Complicaciones (1 por cada complicación)	Artralgia	
	Uveítis	
	Eritema nodoso	
	Aftas	
	Pioderma gangrenoso	
	Fisura anal	
	Nueva fistula	
	Abceso	
Total		

Índice de Harvey-Bradshaw (De Virginia Robles Alonso et al. *Índices de actividad y PROS*. En Fernando Gomollon et al. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 4ª Ed. Madrid. Ergon. 2018. 168)

Anexo 4 Escala de ansiedad y depresión de Goldberg

Subescala de ansiedad:

- ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión? SI NO
- ¿Ha estado muy preocupado por algo? SI NO
- ¿Se ha sentido muy irritable? SI NO
- ¿Ha tenido dificultad para relajarse? SI NO

(Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)

- ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir? SI NO
- ¿Ha tenido dolores de cabeza o de nuca? SI NO
- ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas:
temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos). SI NO
- ¿Ha estado preocupado por su salud? SI NO
- ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido? SI NO

Total ansiedad:

Subescala de ansiedad de la escala de Goldberg.

Subescala de depresión:

- ¿Se ha sentido con poca energía? SI NO
 - ¿Ha perdido usted el interés por las cosas? SI NO
 - ¿Ha perdido la confianza en sí mismo? SI NO
 - ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas? SI NO
- (Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)
- ¿Ha tenido dificultades para concentrarse? SI NO
 - ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito) SI NO
 - ¿Se ha estado despertando demasiado temprano? SI NO
 - ¿Se ha sentido usted enlentecido? SI NO
 - ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas? SI NO

Total depresión:

Subescala de depresión de la escala de Goldberg.

ANEXO 5: Escala endoscópica de Mayo.

Escala 0-3

- Normal (0): sin signos inflamatorios
- Leve (1): Eritema
- Moderado (2): friabilidad, erosiones
- Severo (3): sangrado espontáneo, úlceras

Escala endoscópica de Mayo (De Javier Castro Alvariño. *Diagnostico endoscópico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En Fernando Gomollón et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4º Ed. Madrid. Ergon. 2018. 128*)






ANEXO 6: Índice endoscópico simple en Enfermedad de Crohn o SESC

Suma de 5 puntuaciones por segmentos (total 0-56)

- Úlceras: ninguna (0); 0,1-0,5 cm (1); 0,5-2 cm (2); > 2 cm (3)
- Superficie ulcerada: ninguna (0); < 10% (1); 10-30% (2); > 30% (3)
- Superficie afectada: ninguna (0); < 50% (1); 50-75% (2); > 75% (3)
- Estenosis: ninguna (0); única franqueable (1); múltiple franqueable (2); infranqueable (3)

Índice endoscópico simple en Enfermedad de Crohn o SESC (De Javier Castro Alvariño. *Diagnostico endoscópico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En Fernando Gomollón et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4º Ed. Madrid. Ergon. 2018. 128*)

ANEXO 7 Índice Rutgeerts

Grado	Hallazgos endoscópicos	
i0	Sin lesiones	
i1	< 5 lesiones aftosas	
i2	i2a: Lesiones limitadas a la anastomosis i2b: > 5 aftas o lesiones mayores en neointestino con skip areas, incluyendo o no anastomosis	
i3	Ileítis aftosa difusa en mucosa intestinal	
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o extensos del neointestino	

Índice de Rutgeerts (De Javier Castro Alvariño. *Diagnostico endoscópico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En Fernando Gomollón et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4º Ed. Madrid. Ergon. 2018. 131*)

ANEXO 8. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

(Obtenido de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.
12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificada apropiadamente.
13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la

participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador,

beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
28. Cuando el individuo potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
29. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención. Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del

público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO 9. Consentimiento Informado

Yo, (nombre y apellidos)..... con DNI

- Afirmo que he entendido toda la información que se me ha indicado.
- Aseguro que he podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Que he recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Y que he hablado con el Dr. HIJOS/VELAMAZAN

(nombre del investigador)

Una vez que he comprendido todos estos conceptos, acepto participar y considero que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos posteriores

Por todo ello, OTORGO de forma totalmente voluntaria mi CONSENTIMIENTO para

- Participar en el estudio titulado: VALORACIÓN COMPARATIVA DE CALPROTECTINA, SANGRE OCULTA EN HECES O SU COMBINACIÓN COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL MARCO DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON DICHA ENFERMEDAD
- Análisis de mis heces
- Recogida de datos sociodemográficos, antropométricos y de salud de mi historia clínica
- Recibir una copia de este consentimiento informado

Al finalizar el estudio deseo ser informada de los resultados obtenidos:

SÍ NO

Fecha:/...../.....

Firma del participante,

Firma del investigador

DNI del participante

DNI del investigador