



FACULTADE DE CIENCIAS DA SAÚDE.

MESTRADO EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA.

ESPECIALIDADE: INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Curso académico 2022-23.

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO.

**Modelos de predicción de resistencia a
corticoides en el brote grave de colitis
ulcerosa.**

Sara Gamundi Barros

Julio de 2023.

RELACIÓN DE DIRECTORES DEL TRABAJO DE FIN DE MASTER.

- **Sonia Pértega Díaz.** Licenciada en Matemáticas. Profesora ayudante doctora del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidade da Coruña (UDC), en el área de Medicina Preventiva y Salud Pública.

ÍNDICE:

1.	Resumen	7
2.	Antecedentes y estado actual del tema.....	10
2.1-	Generalidades de la colitis ulcerosa.....	10
2.2-	Diagnóstico de la colitis ulcerosa.....	10
2.3-	Evolución clínica de la colitis ulcerosa.....	11
2.4-	Tratamiento del brote grave de la colitis ulcerosa.....	12
2.4.1-	Manejo del brote grave corticorrefractario.....	12
2.4.2-	Predicción de corticorrefractoriedad en el brote grave.....	14
3.	Justificación del estudio.....	20
4.	Formulación de la pregunta de estudio.....	21
5.	Bibliografía más importante.....	21
5.1-	Criterios de elegibilidad.....	22
5.2-	Búsqueda bibliográfica.....	22
5.3-	Eliminación de duplicados.....	23
5.4-	Selección de artículos.....	23
6.	Hipótesis.....	25
7.	Objetivos.....	26
7.1-	Objetivo principal.....	26
7.2-	Objetivos secundarios.....	26
8.	Metodología.....	26
8.1-	Tipo de estudio.....	26
8.2-	Ámbito.....	27
8.3-	Muestra.....	27
8.4-	Criterios de inclusión y exclusión.....	27
8.5-	Selección de la muestra y fuentes de información.....	28
8.6-	Justificación del tamaño muestral.....	28
8.7-	Variables incluidas.....	29
8.7.1-	Variables demográficas.....	29
8.7.2-	Situación clínica basal del paciente.....	29

8.7.3-	Variables de predicción de respuesta al tratamiento.....	30
8.7.4-	Variables terapéuticas.....	30
8-7-5-	Variables en el seguimiento.....	31
8.8-	Índices de predicción de respuesta al tratamiento con corticoides incluidos.....	32
8.9-	Análisis de datos.....	32
8.10-	Limitaciones y sesgos.....	34
9.	Plan de trabajo.....	35
9.1-	Cronograma.....	35
9.2-	Reparto de tareas.....	36
10.	Aspectos éticos.....	37
11.	Aplicabilidad.....	39
12.	Plan de difusión de los resultados.....	40
12.1-	Colectivos de interés.....	40
12.2-	Congresos.....	40
12.3-	Revistas médicas.....	41
12.4-	Sesiones clínicas y reuniones.....	43
13.	Financiación de la investigación.....	43
13.1-	Recursos necesarios.....	43
13.1.1-	Infraestructura necesaria.....	43
13.1.2-	Recursos humanos necesarios.....	43
13.1.3-	Material fungible e inventariable necesario.....	44
13.2-	Costes.....	44
13.2.1-	Materiales, bienes y servicios:	44
13.2.2-	Costes de recursos humanos	45
13.2.3-	Costes de difusión de resultados	45
13.3-	Posibles fuentes de financiación.....	46
14.	Referencias bibliográficas.....	48
15.	Anexos.....	51

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

Índice de tablas:

I.	Clasificación de para la gravedad del brote de colitis ulcerosa.....	11
II.	Índice de Ho para predicción de resistencia a tratamiento con corticoides en el brote grave de colitis ulcerosa.....	15
III.	Categorías de riesgo de corticorrefractariedad en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa según Ho et al.....	15
IV.	Escala de Mayo para clasificación de gravedad endoscópica de la colitis ulcerosa.....	16
V.	Escala de UCEIS para clasificación de gravedad endoscópica de la colitis ulcerosa.....	18
VI.	Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	22
VII.	Cronograma de realización del estudio.....	36
VIII.	Reparto de tareas entre el equipo investigador.....	37
IX.	Resumen de costes del proyecto.....	46

Índice de figuras:

1. Esquema de manejo del brote grave de colitis ulcerosa según las guías de GETECCU de 2020.....	14
2. Modelo de predicción de corticorrefratariedad a las 72 horas en el brote grave de colitis ulcerosa propuesto por Mañosa et al. en 2011.....	17
3. Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica.....	23
4. Diagrama del procedimiento para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica del Sistema Público de Salud de Galicia.....	39

INDICE DE ACRÓNIMOS:

- **AEG:** Asociación Española de Gastroenterología.
- **CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- **CD:** *Clostridioides Difficile*.
- **CRD:** *Colaborador para recogida de datos*.
- **CMV:** *Citomegalovirus*.
- **CU:** Colitis Ulcerosa.
- **ECCO:** European Crohn and Colitis Organisation
- **EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- **FI:** Factor de Impacto.
- **IC:** Investigador colaborador.
- **IP:** Investigador principal.
- **GETECCU:** Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.
- **PCR:** Proteína C Reactiva.
- **SEPD:** ***Sociedad Española de Patología Digestiva***.
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

1. RESUMEN:

Introducción: La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica cuya prevalencia se encuentra en aumento. Un 25% de los pacientes presentan un brote grave a lo largo de su vida, de los cuales un tercio no responden al tratamiento de primera línea con corticoides, requiriendo una escalada terapéutica farmacológica o quirúrgica. Existen una serie de modelos para identificar a las 72 horas a aquellos pacientes con alta probabilidad de fracaso a corticoides. Sin embargo, los modelos más empleados son antiguos, por lo que su validez hoy en día es controvertida y hace que no existan unas recomendaciones claras sobre cuál de ellos emplear, lo que dificulta las decisiones clínicas y lleva a un retraso en la escalada del tratamiento.

Objetivos: El objetivo principal de este proyecto es el de comparar la validez y seguridad de los 3 modelos más empleados (Travis, Ho y Lindgren) para predecir la respuesta a corticoides, al tratamiento de segunda línea y la necesidad de colectomía en pacientes ingresados por un brote grave de colitis ulcerosa, teniendo además en cuenta el tratamiento de base de cada paciente. También se desarrollará un nuevo modelo de predicción cuya validez se comparará con la de los existentes.

Metodología: Se plantea un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo en el que se aplicarán los tres modelos predictivos a los pacientes ingresados en el hospital de La Coruña entre 2010 y 2021 con brote grave de colitis ulcerosa. De cada paciente incluido se recogerán de la historia clínica electrónica variables demográficas, analíticas, radiológicas, endoscópicas y terapéuticas. Se considerarán corticorrefractarios aquellos casos en los que se haya realizado durante el ingreso una escalada terapéutica. Se registrará además la necesidad de colectomía, reingreso y muerte en el año siguiente al alta hospitalaria.

Aplicabilidad: Los resultados de este estudio servirían de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas, optimizando el manejo de estos pacientes y permitiendo un inicio precoz de la escalada terapéutica.

RESUMO:

Introdución: A colite ulcerosa é unha enfermidade inflamatoria intestinal crónica cuxa prevalencia está en aumento. O 25% dos pacientes presentan un brote grave ao longo da súa vida, dos cales un terzo non responde ao tratamento de primeira liña con corticoides, requirindo unha escalada terapéutica farmacolóxica ou cirúrxica. Existen unha serie de modelos para identificar aqueles pacientes con alta probabilidade de falla de corticoides ás 72 horas. Non obstante, os modelos máis utilizados son antigos, polo que a súa validez na actualidade é controvertida e non hai recomendacións claras sobre cal deles utilizar, o que dificulta as decisións clínicas e provoca un atraso na escalada do tratamento.

Obxectivos: O obxectivo principal deste proxecto é comparar a validez e seguridade dos 3 modelos máis utilizados (Travis, Ho e Lindgren) para predicir a resposta aos corticoides, o tratamento de segunda liña e a necesidade de colectomía en pacientes ingresados. para un brote grave de colite ulcerosa, tendo en conta tamén o tratamento básico de cada paciente. Tamén se desenvolverá un novo modelo de predición cuxa validez se comparará cos existentes.

Metodoloxía: Proponse un estudo observacional, lonxitudinal, retrospectivo no que se aplicarán os tres modelos predictivos en todos os pacientes ingresados no hospital de A Coruña entre 2010 e 2021 con brote grave de colite ulcerosa. Recolleranse variables demográficas, analíticas, radiolóxicas, endoscópicas e terapéuticas de cada paciente a partir da historia clínica electrónica. Consideraranse corticorretractarios aqueles casos nos que durante o ingreso se realice unha escalada terapéutica. Tamén se rexistrará a necesidade de colectomía, reingreso e falecemento no ano seguinte ao alta hospitalaria.

Aplicabilidade: os resultados deste estudo axudarían á hora de tomar decisións clínicas, optimizando o manexo destes pacientes e permitindo o inicio precoz da escalada terapéutica.

ABSTRACT:

Introduction: Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease with an increasing prevalence. Around 25% of patients present a severe flare-up in their lifetime, of which one third do not respond to the first line treatment with steroids, requiring other therapeutic strategies either pharmacological or surgical. There are some indexes to identify at 72 hours those patients with a high probability of failure to corticosteroids. However, the most commonly used indexes are old, so nowadays their validity is controversial and there are no firm recommendations for which of them should be used, which makes clinical decisions difficult and leads to a delay in therapeutic escalation.

Objectives: The main objective of this project is to compare the validity and safety of the 3 most commonly used models (Travis, Ho, and Lindgren) to predict the response to corticosteroids, second-line treatment, and the need for colectomy in patients admitted for severe acute ulcerative colitis, taking into account the basic treatment of each patient. A new prediction model will also be developed and its validity will be compared with the previous ones.

Methodology: We propose an observational, longitudinal, retrospective study in which the three predictive models will be applied in all patients admitted to the hospital from La Coruña between 2010 and 2021 with acute severe ulcerative colitis. Demographic, analytical, radiological, endoscopic and therapeutic variables will be collected from the electronic medical record of each patient. Those cases in which a therapeutic escalation was performed during admission will be considered cortico-refractory. The need for colectomy, readmission and death in the year following hospital discharge will also be recorded.

Applicability: The results of this study would help in clinical decisions, improving the management of these patients and allowing early initiation of therapeutic escalation.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

2.1- Generalidades de la colitis ulcerosa.

La colitis ulcerosa (CU) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a la mucosa del colon, con una extensión variable desde el recto hasta colon proximal (1). Se trata de una enfermedad inmunomediada cuya etiología es multifactorial y solo parcialmente conocida, en la que influyen factores ambientales, dietéticos, genéticos, etc (2).

Tanto la prevalencia como la incidencia de esta enfermedad se encuentran en aumento, siendo su prevalencia superior a la incidencia dado que se trata de una enfermedad crónica, muchas veces diagnosticada en pacientes jóvenes. En Europa se estima que su incidencia es de hasta 24,3 por 100.000 personas/año (2).

Aunque puede diagnosticarse a cualquier edad, existen dos picos de edad con una incidencia superior. El más importante se produce entre la segunda y cuarta década de la vida, existiendo otro de menor cuantía entre la sexta y séptima década. No existen diferencias en la incidencia entre ambos sexos. En el estudio llevado a cabo por *Chaparro et al.* se estimó que la incidencia acumulada de la colitis ulcerosa en España en el año 2017 fue de un 8.1 casos/100.000 personas/año, con una edad media de 46 años (3).

2.2- Diagnóstico de la colitis ulcerosa.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en un conjunto de datos clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos. La clínica típica es la diarrea con presencia de restos hemáticos, el dolor abdominal, la distensión abdominal, el tenesmo rectal y la urgencia deposicional (4). También hay que tener en cuenta que estos pacientes pueden asociar una serie de manifestaciones extraintestinales como son la anemia, la arteriopatía axial o periférica, la osteoporosis, la afectación ocular o la colangitis esclerosante primaria, por lo que se trata realmente de una enfermedad sistémica (5).

A nivel endoscópico en estos pacientes es característica la afectación continua desde el recto con extensión proximal hacia el resto del colon. Es frecuente además la presencia de úlceras, erosiones, pseudopólipos y granulación de la mucosa (4).

Histológicamente presenta una afectación difusa limitada a la mucosa, siendo característica la presencia de microabscesos crípticos, la depleción de mucina y la distorsión de la arquitectura (4).

2.3- Evolución clínica de la colitis ulcerosa.

La colitis ulcerosa se caracteriza por su curso crónico, alternando periodos de menor actividad o remisión con otros de mayor actividad, también llamados brotes. Así, en el manejo de estos pacientes existirá un tratamiento de base para aquellos periodos de remisión (terapia de mantenimiento), y un tratamiento específico para aquellos periodos de mayor actividad (terapia de inducción) (1).

Los periodos de mayor actividad o brotes se clasificarán según su gravedad, que se puede estimar mediante una serie de índices. Uno de los más empleados en la práctica clínica habitual y en los estudios de investigación es la escala de Truelove-Witts, que se presenta en la Tabla I (6).

Brote leve	<p>≤ 4 deposiciones diarias con sangre.</p> <p>Ausencia de fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia o aumento de la VSG.</p>
Brote moderado	<p>Criterios intermedios entre leve y grave.</p>
Brote grave	<p>≥ 6 deposiciones diarias con sangre y alguno de los siguientes datos de afectación sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre > 37,5°C - Taquicardia (FC > 90 lpm). - Anemia (Hb <10.5 mg/dl), - VSG (> 30 mm/h).

Tabla I. Clasificación de Truelove-Witts para la gravedad del brote de colitis ulcerosa. VSG: velocidad de sedimentación globular, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto, Hb: hemoglobina.

Generalmente los pacientes con CU tienen un curso leve de la enfermedad. Sin embargo, se estima que hasta un 25% de los pacientes desarrollarán algún episodio de brote grave a lo largo de su vida, cuya mortalidad oscila entre un 1 y un 3% (7), siendo mayor en aquellos pacientes de edad más avanzada (8). Además, el brote grave supone un aumento de riesgo para colectomía, siendo de hasta un 30-40% a largo plazo y un 10-20% durante el propio ingreso (9).

2.4- Tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa.

La importancia de la clasificación de la gravedad de un brote radica en que el manejo de estos pacientes variará en función de esto. En el caso del brote grave las guías actuales a nivel español del Grupo Español de Trabajo en la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa (GETECCU) (1) y de la organización europea *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) (5), recomiendan el uso del tratamiento sistémico con corticoides intravenosos como terapia de primera línea, excepto en aquellos pacientes en los que no se recomienda su uso como son los pacientes con toxicidad grave previa o en situación de urgencia quirúrgica (1).

Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes no va a responder al tratamiento con dosis plenas de corticoides, denominándose brotes corticorrefractarios o corticorresistentes. En estos casos debe descartarse en primer lugar la infección por Citomegalovirus (CMV) y por Clostridioides Difficile (CD), por ser ambas infecciones causas conocidas de refractariedad al tratamiento con corticoides y potencialmente reversibles tras un tratamiento dirigido (4).

2.4.1- Manejo del brote grave corticorrefractario.

En estos casos los pacientes necesitan una terapia de segunda línea de rescate, cuya eficacia será mayor si se inicia de manera precoz (4). Además, hay que tener en cuenta que los corticoides son una medicación con importantes efectos adversos y que por tanto su uso debe llevarse a cabo con precaución, por lo que una escalada precoz cuando está indicada

también favorece al paciente en este aspecto. Algunos de estos efectos adversos son: miopatía, neuropatía, hipertensión arterial, afectación ocular, atrofia suprarrenal, intolerancia a la glucosa, brotes psicóticos, etc (4).

Para aquellos pacientes en los que exista una refractariedad al tratamiento con corticoides, el tratamiento de segunda línea puede llevarse a cabo con tratamiento médico o intervención quirúrgica mediante una colectomía total.

Con respecto al manejo farmacológico, las guías españolas (1) recomiendan el uso de infliximab o ciclosporina, sin poder ofrecer una recomendación sobre qué fármaco de estos dos elegir ya que los estudios clínicos realizados hasta el momento no han conseguido evidenciar la superioridad de uno sobre el otro (10,11).

Con respecto a la intervención quirúrgica, esta se considera la mejor alternativa para pacientes con complicaciones como son la perforación colónica, la hemorragia grave o el megacolon tóxico de más de 72 horas de evolución, así como en aquellos pacientes que han fracasado también a la terapia de segunda línea (1). En aquellos pacientes con indicación de colectomía el retraso en su realización supone un incremento del riesgo de complicaciones y de la mortalidad (12).

En la Figura 1 se representa el manejo del brote grave de colitis ulcerosa de acuerdo con las guías vigentes en España (1).

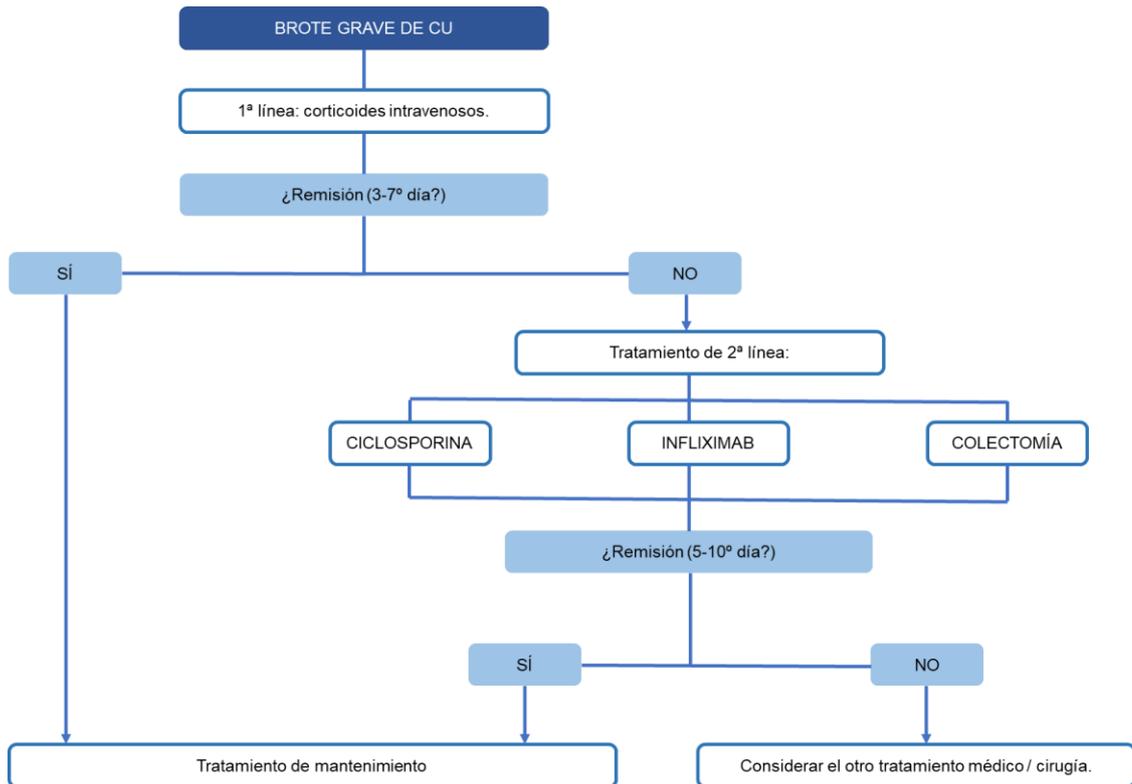


Figura 1. Esquema de manejo del brote grave de colitis ulcerosa según las guías de GETECCU. Elaboración propia a partir de las guías clínicas de GETECCU (1).

2.4.2- Predicción de corticorrefractariedad en el brote grave.

Así, un aspecto importante en el manejo de estos pacientes es valorar qué pacientes no han respondido a los corticoides, y por tanto se benefician de un cambio de tratamiento. Para ello las guías clínicas vigentes (1) recomiendan una evaluación sistemática de respuesta a los 3-5 días de haber iniciado la terapia con corticoides. Existen diferentes herramientas que permiten predecir la respuesta al tratamiento con corticoides al 3º día. Los más empleados en la práctica habitual son las siguientes:

- **Índice de Ho (13).**

Este índice fue desarrollado en un estudio llevado a cabo en 2004 sobre una muestra de 167 pacientes. Se definió la refractariedad a corticoides como la necesidad de colectomía a los 60 días del ingreso. En base a las variables que asociaron mayor probabilidad de refractariedad se creó la siguiente escala, expuesta en la Tabla II.

Variable		Puntuación
Deposiciones diarias	<4	0
	4-6	1
	7-9	2
	>9	4
Dilatación cólica (colon transverso > 6 cm)		4
Hipoalbuminemia (< 3 mg/dl)		1

Tabla II. Índice de Ho para predicción de resistencia a tratamiento con corticoides en el brote grave de colitis ulcerosa (13).

Se crearon tres categorías de riesgo de corticorrefractariedad, expuestos en la Tabla III. Así, una puntuación total igual o superior a 4 resultó un predictor de corticorresistencia, asociando una sensibilidad del 85% y especificidad del 75% (1).

Puntuación en la escala	Nivel de riesgo	% corticorrefractariedad
0-1	Riesgo bajo	11%
2-3	Riesgo intermedio	43%
≥ 4	Riesgo alto	85%

Tabla III. Categorías de riesgo de corticorrefractariedad en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa según Ho et al (13).

- Índice de Travis (14).

Este índice, también conocido como criterios de Oxford, está basado en un estudio publicado en 1996 sobre una muestra de 49 pacientes. Se definió la refractariedad a corticoides como la persistencia de más de 3 deposiciones diarias tras 1 semana de tratamiento o la presencia de restos hemáticos en las heces. La tasa de respuesta fue de un 42%.

Se analizaron hasta 36 variables clínicas, analíticas, radiológicas y endoscópicas, objetivando que a las 72 horas del inicio de corticoides las variables que asociaron una diferencia estadísticamente significativa fueron el número de deposiciones diarias y las cifras de proteína C reactiva (PCR). El uso conjunto de ambas variables (más de 8 deposiciones diarias al 3er día o entre 3 y 8 deposiciones diarias con PCR > 45mg/l) obtenía una

capacidad de predicción del 85% de necesidad de colectomía durante el ingreso.

- **Índice de Lindgren (15).**

Se trata de una fórmula matemática basada en un estudio publicado en 1997 sobre un total de 97 pacientes. Se definió la resistencia a corticoides como la necesidad de colectomía a los 30 días, estimando la tasa de resistencia a corticoides de un 40%. Se objetivó que los factores que asociaban mayor predicción para colectomía fueron el número de deposiciones y los niveles de PCR al tercer día. Con ello se creó la siguiente fórmula:

$$N^{\circ} \text{ de deposiciones diarias} + 0,14 \times \text{PCR}$$

Fórmula 1. Modelo de predicción de corticorrefractariedad en el brote grave de colitis ulcerosa de Lindgren.

Así, una puntuación igual o superior a 8 en la ecuación se relaciona con mayor probabilidad de colectomía, con una sensibilidad y especificidad del 75%.

Existen asimismo otras escalas que se pueden emplear con esta finalidad aunque de menor uso. Una de ellas es la escala endoscópica de Mayo, empleada habitualmente para estratificar la gravedad de la afectación endoscópica de la colitis ulcerosa, pero que también ha sido evaluada para la predicción de corticorrefractariedad (16). Se presenta dicha escala en la Tabla IV.

Grado	Hallazgos endoscópicos
0	Normal o enfermedad inactiva.
1	Enfermedad leve: eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad.
2	Enfermedad moderada: eritema marcado, ausencia de patrón vascular, erosiones.
3	Enfermedad grave: sangrado espontáneo, presencia de úlceras.

Tabla IV. Escala de Mayo para clasificación de gravedad endoscópica de la CU.

Otro nuevo modelo de predicción, que además aparece mencionado en las guías actuales de GETECCU, es el propuesto por *Mañosa et al.* que se compone de cuatro parámetros, tal y como se refleja en la Figura 2. En caso de confirmarse en otros centros podría ser una herramienta útil para tomar decisiones (17).

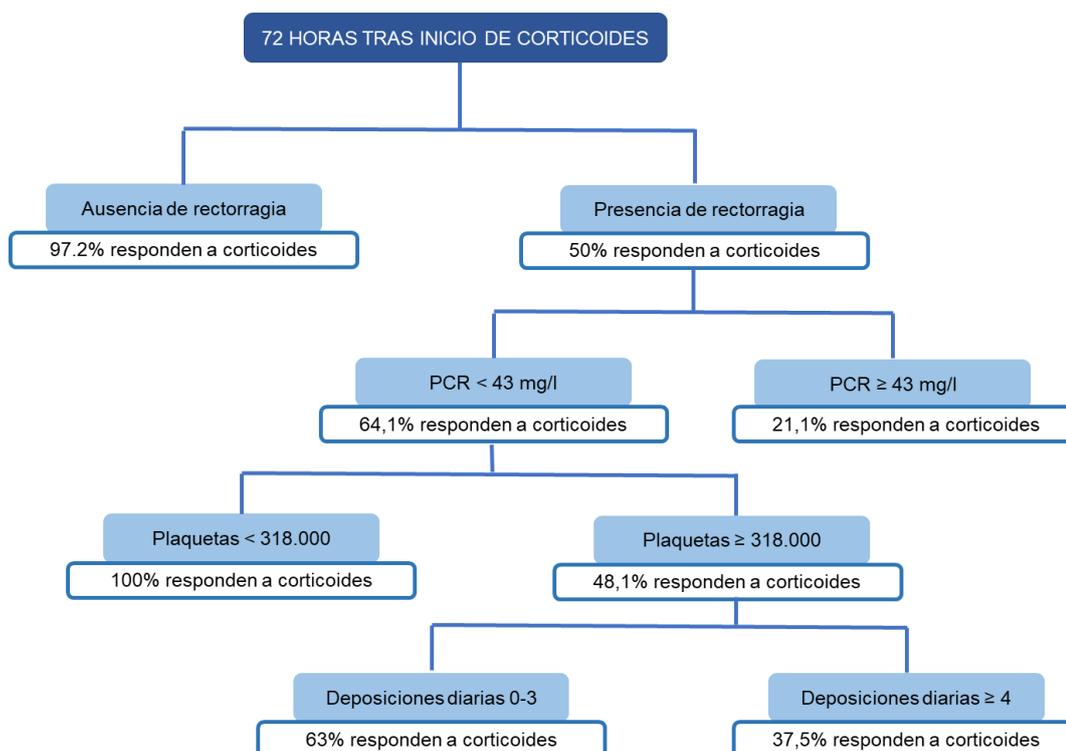


Figura 2. Modelo de predicción de corticorrefractoriedad a las 72 horas en el brote grave de CU propuesto por *Mañosa et al.* Elaboración propia basado en el estudio de *Mañosa et al.* (17).

Otros estudios más recientes han evaluado o propuesto otros modelos predictores como son:

- El uso del cociente CPR/albúmina propuesto por *Gibson et al.* en 2018, con una especificidad y especificidad del 76% (18).
- El modelo ACE propuesto por *Grant et al.* en 2020 (19), que combina las cifras de albúmina y PCR y los hallazgos endoscópicos, con una sensibilidad del 78%.
- El modelo de *Barnes et al.* en el que se combinó la albúmina al primer día, el uso de corticoides 1 semana previa al ingreso y el valor de la escala endoscopia Mayo. Mostró una sensibilidad del 80,8% y una especificidad del 80,2% (20).

- La escala propuesta por *Adams et al.* que valora en las primeras 24 horas de ingreso: albúmina <25g/L (1 punto), PCR >100 mg/L (1 punto) y la puntuación de la escala UCEIS (1 punto si >4 y 2 puntos si >7). Puntuaciones entre 3 y 4 identifican pacientes con un riesgo de resistencia a corticoides del 83% y 100% respectivamente (21). Cabe destacar que este modelo busca predecir la respuesta en las 24 horas iniciales del ingreso en lugar de las 72 horas recomendadas actualmente. La escala endoscópica UCEIS se resume en la siguiente tabla:

Descripción de lesiones	Puntuación
Patrón vascular	0 = normal 1 = pérdida focal 2 = ausencia completa
Hemorragia	0 = no. 1 = mucosa 2 = luminal mínima. 3= luminal moderada o severa.
Erosiones y úlceras	0 = no. 1 = erosiones. 2 = úlceras superficiales. 3 = úlceras profundas.

Tabla V. Escala de UCEIS para clasificación de gravedad endoscópica de la CU.

Se adjunta en Anexos una tabla (Tabla VI) con el resumen de los modelos previamente mencionados con las variables incluidas en cada uno y su capacidad predictora en el estudio original.

Actualmente las guías clínicas no hacen una recomendación sobre cuál de las escalas predictoras anteriormente mencionadas se debe emplear en la práctica clínica habitual, ya que no existe evidencia científica suficiente que demuestre la superioridad de alguna de ellas frente a otras. Por ejemplo, las guías españolas de GETECCU (1) mencionan el índice de Ho y el nuevo modelo de Mañosa et al. mientras que las guías británicas de la British

Society of Gastroenterology hacen referencia al modelo de Travis, de Ho, Lindgren y de Gibson (22). Las guías europeas no realizan una recomendación al respecto (5).

Hay que tener en cuenta que las escalas más empleadas provienen de estudios antiguos, lo que supone una limitación a la hora de adaptarlos a la práctica clínica habitual.

Por una parte, estos índices fueron estudiados inicialmente como una herramienta para predecir la necesidad de colectomía a corto plazo tras el brote grave de CU. Sin embargo, hoy el día el tratamiento de segunda línea de estos pacientes puede ser también farmacológico, lo que disminuye en muchas ocasiones la necesidad de colectomía. Así, cabe esperar que su eficacia para predecir la necesidad de colectomía hoy en día no sea la misma que en los estudios originales. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo por Williams et al. (11) que analizó la capacidad de los criterios de Travis para necesidad de colectomía, se vio que tan solo un 36% de los pacientes que cumplían los criterios fueron sometidos a colectomía, frente un 85% del estudio original.

Por otra parte, estas escalas han sido creadas previamente a la introducción de uso de los fármacos biológicos en la EII. Esto conlleva dos limitaciones: por una parte, el hecho de que los pacientes que no respondan a corticoides hoy en día sean subsidiarios de tratamiento de segunda línea con infliximab, aspecto no valorado en estos estudios. Otra limitación parte de que muchos de estos pacientes hoy en día emplean como tratamiento de base, y por tanto previo al episodio de brote grave, fármacos biológicos como son infliximab, adalimumab, ustekinumab, vedolizumab, etc. Por tanto, sería interesante conocer si el tratamiento de base de los pacientes altera la capacidad de predicción de estas escalas.

Asimismo, estas escalas o índices no han sido evaluados para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico de segunda línea, lo cual sería de gran interés hoy en día, ya que en aquellos casos en los que se estime una escasa respuesta a este tratamiento una colectomía precoz podría estar

indicada, ya que el retraso en la indicación quirúrgica empeora el pronóstico de estos pacientes (12).

En conclusión, el brote grave de colitis ulcerosa es una patología frecuente en la práctica clínica y que asocia elevada morbimortalidad para el paciente, por lo que un manejo adecuado del mismo resulta imprescindible. Para ello un aspecto clave, y en muchas ocasiones de difícil valoración, es la detección temprana de pacientes con alto riesgo de fracaso al tratamiento con corticoides y que se benefician de una escalada de tratamiento precoz.

Existen diferentes escalas o índices diseñados con este propósito. Sin embargo, las más empleadas son escalas antiguas, propuestas por estudios realizados previamente al inicio del tratamiento con fármacos biológicos, por lo que su aplicación en la práctica clínica puede resultar controvertida. Además, no existe suficiente evidencia que compare estos modelos, por lo que las guías no realizan unas recomendaciones claras a este respecto, generando en muchas ocasiones incertidumbre a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Hasta un 25% de los pacientes con CU presentan algún episodio de brote grave, cuya mortalidad se estima en un 1% y con una elevada morbilidad para el paciente. Hasta un 30% de estos pacientes presentarán refractariedad al tratamiento en primera línea con corticoides, precisando una terapia de segunda línea, cuya eficacia será mayor si se inicia precozmente.

Dado que un retraso en la escalada de tratamiento en aquellos pacientes que no responden a corticoides supone un aumento de morbilidad, con aumento de tasa de colectomía, resulta esencial una detección precoz de aquellos pacientes con baja probabilidad de respuesta a corticoides. Para ello se han propuesto ciertas escalas en diferentes estudios sin que las

guías clínicas actuales hagan recomendaciones sobre cuáles de ellas emplear.

Todo ello constituye un problema habitual en la práctica clínica habitual, en la que en ocasiones es difícil identificar aquellos pacientes en los que llevar a cabo una escalada terapéutica precoz.

El estudio cuyo protocolo se presenta a continuación tiene como objetivo principal el de comparar la validez de tres índices para la detección a las 72 horas de pacientes con alto riesgo de corticorrefractoriedad entre los pacientes ingresados por brote grave de colitis ulcerosa en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

4. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE ESTUDIO:

La formulación de la pregunta de estudio se ha llevado a cabo mediante la estructura PICO:

- Pacientes: pacientes ingresados en el CHUAC entre 2010-2021 con brote grave de colitis ulcerosa.
- Intervención: aplicación de 3 escalas para la predicción de refractoriedad a corticoides a las 72 horas del inicio del tratamiento.
- Comparación: comparar la validez de dichas escalas en esta muestra.
- Resultados (*outcome*): predicción de resistencia al tratamiento con corticoides a las 72 horas.

De esta forma, la pregunta del estudio es ¿qué escala predice mejor la resistencia al tratamiento con corticoides a las 72 horas en los pacientes ingresados por brote grave de colitis ulcerosa en el CHUAC?

5. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE:

Se ha realizado una revisión bibliográfica de estudios que comparen los principales modelos predictivos de respuesta a corticoides a fecha de abril de 2023. Los modelos predictores incluidos fueron los siguientes:

- Índice de Ho (13).

- Criterios de Travis (14).
- Fórmula de Lindgren (15).

5.1- Criterios de elegibilidad:

- **Sujetos de estudio:** Pacientes mayores de 18 años ingresados por brote grave de colitis ulcerosa que han recibido tratamiento con corticoides como terapia de primera línea.
- **Tipo de intervención:** Comparación de la capacidad de los principales modelos para predecir la respuesta al tratamiento con corticoides a las 72 horas del inicio.
- **Tipos de estudio:** revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales.

5.2- Búsqueda bibliográfica:

Se resume en la siguiente tabla la estrategia de búsqueda bibliográfica:

PubMed	
Términos de búsqueda:	ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract] AND predicting[Title/Abstract] AND severe[Title/Abstract] AND steroid[Title/Abstract]
Filtros:	Fechas (entre 1 de enero de 2010 y 1 de abril de 2023). Lenguaje: inglés o español.
nº de resultados:	21
SCOPUS	
Términos de búsqueda:	ulcerative AND colitis AND predicting AND severe AND steroid
Filtros:	Fechas (entre 2010 y 2023). Idioma: inglés.
nº de resultados:	37
SPRINGER LINK	
Términos de búsqueda:	Severe AND ulcerative AND colitis AND (predicting, OR outcome, OR steroid, OR Travis, OR Lindgren, OR Ho), incluyendo en el título: "severe ulcerative colitis".
Filtros:	Fechas (entre 2010 y 2023). Idioma: inglés.
Nº resultados	21

Tabla VI. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

5.3- Eliminación de duplicados:

Para la eliminación de posibles artículos duplicados se ha empleado el gestor bibliográfico Zotero. De los 79 artículos finalmente se han reducido a 55 tras eliminación de duplicados.

5.4- Selección de artículos:

Para la selección de artículos se ha llevado a cabo una lectura del título y resumen de cada uno de los artículos encontrados, de manera que se excluyeron 45 artículos. De los restantes se llevó a cabo una lectura completa del texto del artículo, con un resultado final de 2 artículos incluidos en la revisión bibliográfica.

Se adjunta en la siguiente figura el diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada.

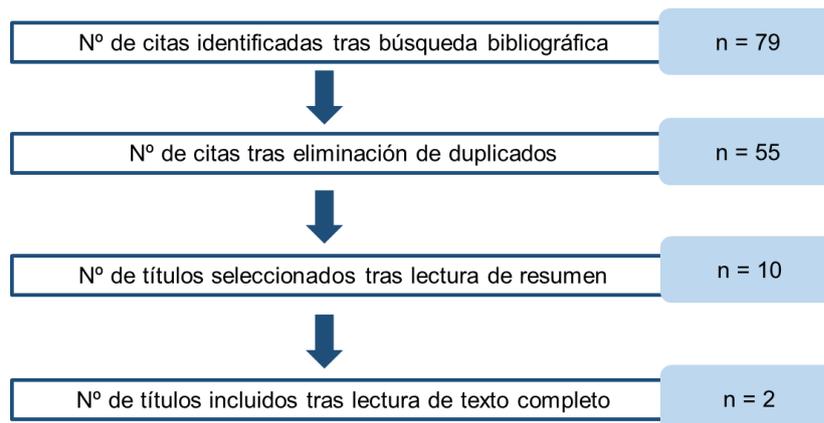


Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica.

A continuación se resumen los hallazgos de ambos artículos:

- **Lynch RW, Churchhouse AMD, Protheroe A, Arnott IDR, UK IBD Audit Steering Group. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(11):1132–41 (23).**

En 2021 se llevó a cabo una comparación entre el índice de Ho y el índice de Travis sobre una cohorte de 3049 pacientes de Reino Unido. Un total de

420 pacientes cumplían criterios para brote grave de CU y disponían de suficientes datos para llevar a cabo el estudio. En este caso se comparó la eficacia de ambas escalas para predecir la corticorresistencia, así como el fracaso al tratamiento de segunda línea.

Se definió la refractariedad a corticoides como la necesidad de introducción de tratamiento médico o quirúrgico de segunda línea durante el ingreso. Para definir la respuesta o resistencia al tratamiento de segunda línea se siguieron los mismos criterios (necesidad de cambio de tratamiento durante el ingreso).

El resultado del estudio concluyó que los pacientes que cumplían criterios de alto riesgo en cualquiera de las dos escalas tenían mayor probabilidad de resistencia a corticoides. La escala de Travis identificó además aquellos pacientes con mayor probabilidad de refractariedad al tratamiento de segunda línea.

Cabe destacar además que en este estudio la tasa de colectomía en pacientes de alto riesgo según los criterios de Travis et al. fue mucho menor que la referida en su estudio original. Esto pueda deberse probablemente al uso actual de infliximab como terapia de segunda línea, una mayor tasa de respuesta a ciclosporina en este estudio y a una probable mayor tendencia a la intervención quirúrgica antiguamente.

Un punto negativo de este estudio fue que el seguimiento de los pacientes fue tan solo durante el ingreso hospitalario.

- ***Bernardo S, Fernandes SR, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, Santos PM, et al. Predicting the course of disease in hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(3):541–6 (16).***

Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en 2019 en el que se compararon los siguientes índices para el brote grave de CU en un hospital de Lisboa entre 1990 y 2017: índice de Travis, índice de Ho, índice de

Lindgren y escala endoscópica de Mayo. Se emplearon los criterios de Truelove y Witts. Se obtuvo una muestra de 112 pacientes.

Un 42% de los pacientes presentaron respuesta incompleta o ausencia de respuesta a corticoides. Un 27% fueron sometidos a intervención quirúrgica a los 15 días del ingreso hospitalario.

Se compararon las 4 escalas teniendo en cuenta tres objetivos, con las siguientes conclusiones:

- Predicción de resistencia al tratamiento con corticoides: en este caso la escala de Lindgren fue superior a la de Ho y al Mayo, y similar a la de Travis.
- Predicción de necesidad de tratamiento médico de rescate: la escala de Lindgren fue superior a la de Mayo y la de Travis, siendo similar a la de Ho.
- Predicción de necesidad de intervención quirúrgica: la escala de Lindgren fue mejor predictor para la necesidad de colectomía que la de Ho y la de Travis. La escala endoscópica de Mayo no mostró diferencias estadísticamente significativas para este objetivo.

Sin embargo, un aspecto negativo es que en este estudio tampoco se evaluaron estas escalas para predecir la respuesta a tratamiento farmacológico de segunda línea.

6. HIPÓTESIS:

La hipótesis de investigación que subyace en el presente proyecto consiste en demostrar que existen diferencias entre las escalas estudiadas para la predicción a las 72 horas del brote grave de colitis ulcerosa corticorrefractario. No existe una sospecha previa sobre si alguna de estos modelos es superior a los otros.

7. OBJETIVOS.

7.1- Objetivo principal.

El objetivo general del estudio es-comparar la validez de 3 modelos para la predicción de resistencia al tratamiento con corticoides a las 72 horas de inicio del tratamiento en pacientes con brote grave de CU. Se compararán los siguientes modelos:

- Índice de Ho (13).
- Criterios de Travis (14).
- Fórmula de Lindgren (15).

7.2- Objetivos secundarios.

- Estimar el porcentaje de brotes graves de colitis ulcerosa que son refractarios a corticoides en nuestro medio.
- Comparar las características demográficas, clínicas, analíticas y radiológicas de los pacientes según su respuesta o no al tratamiento con corticoides.
- Desarrollar un índice de predicción de refractariedad a corticoides y comparar su validez con la de otros índices publicados.
- Comparar la validez de los 3 índices para predecir la refractariedad al tratamiento médico de segunda línea (infiximab o ciclosporina).
- Comparar la validez de los 3 índices para predecir la necesidad de colectomía a los 3 meses y tras 1 año de seguimiento.
- Comparar, en función del tratamiento de base de cada paciente previo al ingreso, la validez de estos índices para predicción de respuesta a corticoides, a tratamiento de segunda línea y necesidad de colectomía.

8. METODOLOGÍA.

8.1- Tipo y diseño del estudio.

Se trata de un estudio de tipo observacional, longitudinal, retrospectivo, de evaluación de pruebas diagnósticas. Se realizará un estudio con un enfoque pragmático que busque evaluar la práctica clínica habitual.

Se recogerán datos sobre la evolución clínica de los pacientes ingresados de forma consecutiva en el CHUAC por un brote grave de CU. Se aplicarán los 3 modelos de predicción de respuesta al tratamiento a todos los pacientes que cumplan los criterios de selección del estudio, comparando su validez y seguridad.

8.2- Ámbito:

Estudio de ámbito hospitalario, que se realizará en el CHUAC. Se trata de un hospital de tercer nivel que incluye un área sanitaria de aproximadamente 550.000 personas.

8.3- Muestra y periodo de estudio.

La muestra del estudio estará constituida por aquellos pacientes ingresados en el CHUAC con fecha de ingreso entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021 con el diagnóstico de brote grave de colitis ulcerosa.

8.4- Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Ingreso en el CHUAC entre 2010 – 2021 con diagnóstico de brote grave de colitis ulcerosa de acuerdo con los criterios de gravedad de Truelove-Witts (ver Tabla I) (6).
- Uso de corticoides intravenosos a dosis de 1g/kg/día o hasta un máximo de 60g/día de metilprednisolona o equivalente como tratamiento de primera línea.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con infección activa por CMV o CD.

8.5- Selección de la muestra y fuentes de información.

Se trata de un estudio con finalidad pragmática en el que se busca que la muestra sea lo más parecida y representativa del conjunto de pacientes con brote grave de CU, por lo que los criterios de inclusión y exclusión serán poco estrictos. Se incluirán todos aquellos pacientes que de forma consecutiva cumplieran los criterios de selección establecidos en el periodo de estudio marcado.

Los datos necesarios para la realización del estudio se obtendrán retrospectivamente de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el proyecto. Los datos de cada paciente se recogerán codificados, de manera que a cada sujeto del estudio se le asignará un código para su seudonimización. A aquellos pacientes que durante el periodo del estudio sean valorados en las consultas externas de EII se les solicitará su consentimiento informado para participar en el estudio. Sin embargo, dado que no todos estos pacientes se encuentran a seguimiento activo (pérdidas de seguimiento, cambios de Área Sanitaria, seguimiento por otros especialistas, etc.) es esperable que no se obtenga el consentimiento de todos los participantes del estudio. Por tanto, todos los datos del estudio serán recogidos y seudonimizados por un equipo independiente y diferenciado del equipo investigador, cumpliendo lo establecido en la disposición adicional 17^a de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

8.6- Justificación del tamaño muestral:

Dado que se trata de un estudio retrospectivo, en el que el coste por cada paciente incluido en el estudio es mínimo, y dada el carácter pragmático del estudio, el tamaño muestral estará determinado por todos aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección, sin realización de técnicas de muestreo. Se ha establecido este periodo de estudio, entre 2010 y 2021, para incluir pacientes en los que el infliximab ya estuviese aprobado como terapia de segunda línea y su uso extendido. Asimismo, este periodo

permite llevar a cabo un seguimiento posterior de al menos 1 año tras el alta a domicilio.

De acuerdo con los datos proporcionados por el equipo de codificación diagnóstica del servicio de Documentación Clínica de la Gerencia del Área Sanitaria de A Corua y Cee existe un total de 542 pacientes que han ingresado en el periodo del estudio de forma urgente con colitis ulcerosa como diagnóstico principal al alta. A estos pacientes se les aplicarán los criterios de selección y aquellos que los cumplan serán incluidos en el estudio. Se estima, según experiencia previa, que alrededor del 70% de estos pacientes serán casos de brotes graves, estimándose que en la práctica totalidad de los mismo se iniciará tratamiento con corticoides. El tamaño muestral previsto se sitúa, por lo tanto, en torno a 380 pacientes, de los cuales un 30% podrían corresponder a brotes corticorrefractarios (114 brotes corticorrefractarios y 266 respondedores). Este tamaño muestral permitirá estimar los valores de sensibilidad y especificidad asociados a cada una de las escalas predictivas, que se suponen en torno al 75%, con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 8\%$.

8.7- Variables incluidas:

De cada paciente incluido en el estudio se recogerán diferentes variables demográficas, clínicas, analíticas, radiológicas, endoscópicas y terapéuticas relativas a su ingreso hospitalario, realizándose además un seguimiento durante el año posterior al alta hospitalaria. Las mediciones que se registrarán en cada caso se detallan a continuación.

8.7.1- Variables demográficas:

- Sexo.
- Edad al ingreso (años).
- Consumo de tabaco activo (sí/no).
- Talla (cm).
- Peso (kg).

8.7.2- Situación clínica basal del paciente:

- Debut de la enfermedad (sí/no).
- Años desde el diagnóstico de la enfermedad.

- Número de ingresos previos por brote de colitis ulcerosa.
- Tratamiento de mantenimiento previo al ingreso:
 - o Ninguno / salicilatos orales o tópicos.
 - o Azatioprina.
 - o Fármacos biológicos anti-TNF.
 - o Otros fármacos biológicos.
 - o Inhibidores de JAK.

8.7.3- Variables de predicción de respuesta al tratamiento:

- Número de deposiciones diarias al ingreso.
- Número de deposiciones diarias al 3º día de ingreso.
- Presencia de restos de sangre en las deposiciones al 3º día de ingreso.
- Frecuencia cardíaca del paciente al ingreso.
- Tª máxima durante las primeras 48 horas de ingreso.
- Cifra de PCR al ingreso (mg/L).
- Cifra de PCR a las 72h (mg/L).
- Cifras de VSG (velocidad de segmentación globular) al ingreso.
- Hemoglobina al ingreso (mg/dl).
- Albúmina al día 1 de ingreso (mg/dl).
- Diámetro de colon transversal (cm) en las primeras 72h de ingreso hospitalario. Se obtendrá en base a exploración radiológicas realizadas (radiografía, ecografía o TAC abdominal) que consten en la historia clínica.
- Escala endoscópica de Mayo (Tabla IV) en las primeras 72 horas de ingreso.

8.7.6- Variables terapéuticas y de respuesta al tratamiento:

- Fecha de ingreso hospitalario.
- Fecha de inicio del tratamiento con corticoides
- Respuesta al tratamiento con corticoides (sí/no). Se considerará que responden al tratamiento con corticoides aquellos pacientes que son dados de alta con este tratamiento. Se considerarán

corticorrefractarios a aquellos casos en los que se haya realizado la colectomía durante el ingreso o cambio de tratamiento (infliximab/ciclosporina).

- Tratamiento empleado de 2ª línea (infliximab / ciclosporina / colectomía).
- Fecha de inicio de terapia de 2ª línea. Se calculará el número de días desde inicio de tratamiento con corticoides hasta inicio de terapia de 2ª línea.
- Respuesta al tratamiento de 2ª línea (sí/no). Se considerarán respondedores aquellos pacientes que son dados de alta con este tratamiento, sin necesidad de intervención quirúrgica o cambio de tratamiento durante el ingreso. Serán considerados refractarios aquellos pacientes con necesidad de cambio a una 3ª línea de tratamiento o intervención quirúrgica durante el ingreso.
- Necesidad de colectomía durante el ingreso.
- Fecha de la colectomía. Se calculará el número de días desde inicio de corticoides hasta colectomía.
- Fecha de alta hospitalaria. Se calcularán el número de días de estancia hospitalaria.
- Necesidad de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Fecha de ingreso en la UCI.
- Fecha del alta en la UCI. Se calcularán el número de días de estancia en la UCI.
- Fallecimiento durante el ingreso (si/no).

8.7.6- Variables en el seguimiento (1 año tras alta hospitalaria):

- Necesidad de colectomía.
- Fecha de la colectomía. Se calculará la necesidad de colectomía en los primeros 3 meses y en el primer año.
- Necesidad de reingreso hospitalario por brote de CU tras 1 año.
- Fecha del primer reingreso hospitalario. Se calculará días desde alta hospitalaria hasta primer reingreso.
- Fallecimiento en el seguimiento.

- Fecha de fallecimiento.

8.8- Índices de predicción de respuesta al tratamiento con corticoides evaluados en el estudio:

Los índices que se van a evaluar en este estudio se presentan a continuación así como las variables necesarias para el cálculo de cada uno y su interpretación.

- **Índice de Ho (9):** para su cálculo son necesarias tres variables: número de deposiciones diarias al tercer día de tratamiento con corticoides, diámetro de colon transversal en pruebas de imagen y cifras de albúmina al ingreso (ver Tabla II). A cada una de estas variables se le otorga un valor, de forma que una puntuación total igual o superior a 4 puntos predice un mayor riesgo de refractariedad a corticoides (1).
- **Criterios de Travis (10):** en este caso se considera como predictor de alto riesgo la presencia de 8 deposiciones diarias a las 72 horas del inicio del tratamiento o entre 3 y 8 deposiciones diarias con una PCR mayor a 45 mg/l.
- **Fórmula de Lindgren (11):** se basa en una fórmula matemática compuesta del número de deposiciones diarias y los niveles de PCR a las 72 horas del inicio de corticoides, de forma que una puntuación superior a 8 asocia mayor riesgo de colectomía (ver Fórmula 1).

8.9- Análisis de datos.

Para llevar a cabo el análisis de datos del estudio se empleará el programa informático IBM SPSS Statistics versión 29. El nivel de significación alfa establecido para los contrastes de hipótesis será de 0.05. Se utilizará un planteamiento bilateral.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables, de forma que las variables cuantitativas se presentarán con su media y desviación estándar en caso de distribución normal, y mediante la mediana y el rango

intercuartílico en caso de distribución asimétrica. Para contrastar normalidad se empleará el estadístico de Kolmogórov-Smirnov. En el caso de variables cualitativas estas se presentarán con su frecuencia absoluta y porcentaje.

Para valorar la validez y seguridad de cada índice predictivo se estimará su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cocientes de verosimilitud, junto con su 95% intervalo de confianza, con los puntos de corte establecidos para cada escala, utilizando como referencia o *gold-standar* la propia evolución del paciente (respondedor: dado de alta con corticoides, no respondedor: necesidad de colectomía o escalada terapéutica). Estas mediciones se llevarán a cabo para el tratamiento con corticoides, el tratamiento farmacológico de primera línea y la necesidad de colectomía (durante ingreso, a los 3 meses, al año). Todo ellos se evaluará además en subgrupos en función del tratamiento de base de cada paciente.

Además, en los índices predictores de resultado cuantitativo continuo se representará la curva ROC, calculando el área bajo la curva y su 95% intervalo de confianza. Se comparará la validez de las pruebas analizadas mediante el método propuesto por DeLong et al (24). Se determinarán los puntos de corte con mayor capacidad discriminante, mediante el índice de Youden.

Se llevará a cabo además un análisis bivalente para identificar variables que en este estudio se asocien de forma estadísticamente significativa una mayor refractariedad tanto al tratamiento con corticoides como al tratamiento de segunda línea. Para la comparación de parámetros cuantitativos se empleará el test t de Student o el test de Mann-Whitney. Para la comparación de porcentajes se empleará el test chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Posteriormente, se realizará un análisis multivariante de regresión logística para identificar las variables asociadas de forma independiente a la refractariedad con corticoides o al tratamiento de segunda línea. Los coeficientes del modelo se emplearán para desarrollar

un índice de predicción cuya validez se comparará con la de los tres índices analizados en el estudio.

Finalmente, se realizará un análisis mediante curvas de Kaplan-Meier para el análisis de eventos dependientes del tiempo. Las curvas de supervivencia se compararán mediante el test log-rank. Se emplearán modelos de regresión de Cox en el análisis bivalente y multivalente.

8.10- Limitaciones y sesgos del estudio.

- **Sesgos de selección:** No se espera que existan sesgos importantes de selección ya que se incluirán en el estudio todos los sujetos que de forma consecutiva hayan ingresado por CU en este centro durante un periodo de tiempo de más de 10 años. Se pretende así obtener una muestra representativa de los pacientes que sufren un brote grave de CU, manteniendo un enfoque pragmático que garantice la validez y posibilidades de generalización de los resultados del proyecto.

Al tratarse de un estudio unicéntrico una limitación del estudio es que debe analizarse con mayor exhaustividad la validez externa de sus resultados.

- **Sesgo de información:** dado que se trata de un estudio de carácter retrospectivo, basado en el análisis de la información registrada en la historia clínica, no puede descartarse la existencia de posibles sesgos de información, ya que es posible que en algunos casos no se disponga de la información necesaria para el cálculo de alguno de los índices. Por otra parte, para disminuir la posibilidad de cometer este tipo de sesgos, las variables analizadas durante el estudio, así como las necesarias para el cálculo de cada modelo de predicción, serán variables objetivas y cuantificables. Además, la recogida de datos será revisada por un segundo colaborador investigador para disminuir los posibles errores que puedan cometerse en la recogida de datos.

- **Sesgos de confusión:** Son debidos al efecto de terceras variables. Para tratar de minimizarlos se recogerá información de diferentes variables demográficas, clínicas, analíticas... que se podrán tener en cuenta en el análisis, empleándose modelos de regresión múltiple que permitan ajustar por el efecto de las mismas.

Además, existen una serie de sesgos característicos de los estudios de en los que se evalúan pruebas diagnósticas, como son los siguientes:

- **Sesgo de criterio de referencia imperfecto:** consiste en el uso de un modelo diagnóstico de referencia peor que el modelo que se evalúa. En este caso se trata de un estudio retrospectivo en el que se considera como modelo de referencia la propia evolución de la enfermedad, por lo que no se espera que se cometa este sesgo.
- **Sesgo de verificación:** es aquel que se produce cuando la prueba de referencia solo se aplica a parte de los participantes. En este caso las pruebas a estudio se aplicarán a todos los participantes al margen de que hayan respondido o no al tratamiento con corticoides, es decir, al margen del resultado de la “prueba de referencia”.
- **Sesgo de sospecha diagnóstica:** se produce cuando las pruebas a estudio se aplican conociendo el resultado del goldstandar. Sin embargo, en este estudio es poco probable que se produzca este sesgo ya que las variables de las pruebas a estudio son objetivas y están registradas en la historia clínica.

9. PLAN DE TRABAJO

9.1- Cronograma:

Se plantea desarrollar este proyecto a lo largo de 24 meses. En la Tabla VII se muestra un resumen del cronograma del estudio:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Solicitud de permisos		Reclutamiento de pacientes y obtención del consentimiento informado.									
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
			Recogida de datos	Análisis estadístico		Redacción resultados	Difusión.				

Tabla VII. Cronograma de realización del estudio..

9.2- Reparto de tareas:

Para llevar a cabo el proyecto, será necesaria la participación de 1 investigador principal (IP), 3 investigadores colaboradores (IC1, IC2, IC3) y 5 colaboradores para la recogida de datos (CRD1, CRD2, CRD3, CRD4, CRD5).

- Solicitud de permisos: será realizará por el IP e IC1.
- Reclutamiento de pacientes y obtención del consentimiento informado: será realizado por IP1 e IP2. Se llevará a cabo dentro de la práctica clínica habitual en la propia consulta con el paciente, por lo que no se ha incluido en el reparto de tareas.
- Recogida de datos: será realizada por los colaboradores CRD1, CRD2 y CRD3. Los colaboradores CRD4 y CRD5 realizarán una revisión de los datos recogidos para disminuir la probabilidad de errores.
- Análisis estadístico: se llevará a cabo por el IP e IC3.
- Redacción de resultados: será realizada por IP junto con IC1 e IC2.
- Difusión de resultados: Será realizada por IP junto con IC1 e IC2.

En la Tabla VIII se resume el reparto de tareas teniendo como base una jornada laboral de 40 horas semanales y por tanto de 160 horas mensuales.

Solicitud permisos	320 horas		IP 5% + IC1 5%
Recogida de datos	Fase I	240 horas	CRD1 5% + CRD2 5% + CRD3 5%
	Fase II	240 horas	CRD4 5% + CRD5 5%
Análisis estadístico	320 horas		IP 10% + IC3 15%
Redacción de resultados	480 horas		IP 10% + IC1 10% + IC2 10%
Difusión resultados	320 horas		IP 2,5% + IC1 2,5% + IC2 2,5%

Tabla VIII. Reparto de tareas.

10. ASPECTOS ÉTICOS.

Los investigadores se comprometen a respetar la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo y cuantas declaraciones éticas y normas son de aplicación a este estudio, en concreto la normativa actualmente vigente en materia de salud, investigación y protección de datos. Para la realización del proyecto se solicitará la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol. Se adjunta en Anexos (Anexo 2) el formulario de solicitud. Una vez obtenido el dictamen favorable, se solicitará autorización a la Gerencia del Área Sanitaria de A Coruña-Cee para la realización del citado proyecto.

Toda la información necesaria para esta investigación se extraerá de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en el proyecto. Los datos clínicos de los pacientes serán facilitados al equipo investigador seudonimizados, cumpliendo con los requisitos establecidos por la Disposición Adicional 17ª (Tratamiento de datos de salud) de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y garantía de los derechos digitales. El procedimiento de seudonimización se realizará

siguiendo el procedimiento establecido en el Área Sanitaria de A Coruña-Cee y que implica la supervisión y autorización del Subdirector de Información y del Gerente del Área Sanitaria, garantizando una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación. Así mismo, siguiendo lo establecido en la LO 3/2018, el equipo investigador garantiza su compromiso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación, confirmando que adoptará las medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso a la información de terceros no autorizados.

Además, dado que estos pacientes se encuentran a seguimiento en las Consultas Externas de Digestivo con una periodicidad habitual semestral o anual, se recogerá el Consentimiento Informado por escrito de estos pacientes durante la visita. Se adjunta como Anexo 3 la hoja informativa a pacientes y como Anexo 4 el consentimiento informado.

La obtención de los datos extraídos para el estudio, así como su tratamiento, conservación, comunicación y cesión se llevará a cabo de acuerdo con el Reglamento General de Protección de datos (Reglamento UE2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016). La confidencialidad de los datos será garantizada según lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y el RD 1716/2011. Se respetará asimismo lo establecido en la Instrucción 2/2020 relativa al protocolo para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica. Dado que se trataría de un estudio de bajo impacto de acuerdo con dicha Instrucción, será necesario además un contrato entre el investigador/promotor y el Área Sanitaria de A Coruña – Cee, tal y como se muestra en la siguiente figura.

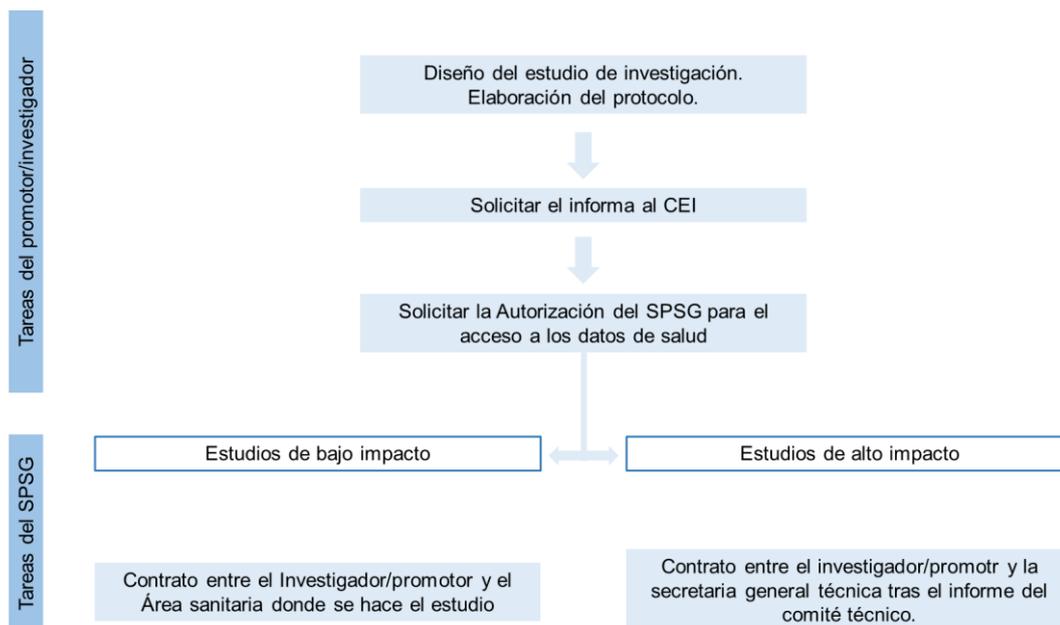


Figura 4. Diagrama del procedimiento para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica del Sistema Público de Salud de Galicia. Elaboración propia en base a la Instrucción 2/2020.

11. APLICABILIDAD

La colitis ulcerosa es una patología cuya incidencia y prevalencia se encuentra en aumento, por lo que se trata de una patología común en la práctica clínica habitual y cuyo manejo resulta importante. Concretamente, en el brote grave de esta enfermedad, debido a su morbimortalidad, es necesario un manejo multidisciplinar, estructurado y planificado, para así poder llevar a cabo una escalada terapéutica en los pacientes que no han respondido al tratamiento de primera línea. Este paso en muchas ocasiones puede resultar controvertido, llevando a un retraso en el cambio de tratamiento, lo cual puede ser empeorar el pronóstico del paciente.

El objetivo de este estudio es el de aumentar la evidencia científica sobre aquellas escalas predictoras de resistencia a corticoides y conocer su validez sobre nuestra población, facilitando así la decisión clínica del ajuste del tratamiento de estos pacientes. Los resultados serán aplicables además para otros centros hospitalarios que manejen pacientes ingresados con esta patología, tanto a nivel autonómico como nacional.

Además, se estudiará como objetivo secundario la capacidad de estas escalas para la detección de pacientes con refractariedad al tratamiento de segunda línea, por lo que permitiría ampliar su utilidad en la práctica clínica.

Por otra parte, este estudio incluye además variables como es el tiempo hasta inicio del tratamiento de segunda línea en nuestro centro, de forma que se podría valorar la calidad asistencial, valorando si realmente se realiza en los tiempos recomendados en las guías clínicas. En caso de no ser así podría permitir reflexionar e intentar filiar las causas por las cuales se produce este retraso terapéutico.

12. PLAN DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

12.1- Colectivos de interés:

Este estudio puede ser de interés para aquellos profesionales especialistas de Aparato Digestivo que se dediquen específicamente a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, así como a aquellos especialistas en cuya práctica clínica habitual puedan manejar a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal durante su estancia hospitalaria (médicos especialistas de Aparato Digestivo, Medicina Interna, Cuidados Intensivos, Cirugía del aparato General y Digestivo, Farmacología Clínica, etc).

Asimismo, los resultados de este estudio pueden resultar interesantes para los pacientes que padecen esta patología. Es importante tener en cuenta que la decisión del tratamiento aplicado siempre debe ser consensuada con el paciente y que por tanto es imprescindible aportar información que les ayude a comprender su situación, su pronóstico y las opciones terapéuticas disponibles en cada momento.

12.2- Congresos:

Para la difusión de los resultados del estudio una de las herramientas que se tendrá en cuenta será su comunicación en los congresos tanto a nivel autonómico como nacional, bien sea como comunicación oral o como exposición en póster. Existen varios congresos en los cuales podría ser de interés este trabajo:

- Autonómicos:
 - Próximas jornadas monográficas de actualización en la EII de Asociación Gallega de Investigación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se trata de una reunión llevada a cabo anualmente en la que se exponen temas relacionados con el manejo de la EII y se comparten experiencias de los centros de esta comunidad autónoma.

- Nacionales:
 - Reunión anual de GETECCU. Su periodicidad es anual. Su formato combina modalidad presencial y online. Son específicas de la EII.
 - Próxima edición del Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Se trata de un congreso anual que aborda diferentes aspectos de la especialidad de Aparato Digestivo, dejando generalmente una o media jornada dedicada especialmente a la EII.
 - Próxima edición de la Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Se trata de un congreso anual en el que se abordan diferentes partes de la especialidad de Aparato Digestivo, dejando también parte de alguna jornada para temas relacionados con la EII.

12.3- Revistas médicas.

Existen asimismo numerosas revistas a nivel nacional e internacional con áreas relacionadas con la del estudio y que por tanto podrían servir para la difusión de los resultados. Se ha llevado a cabo una revisión en el Journal Citation Reports, cuya última actualización data del año 2021, para conocer aquellas revistas con mayor factor de impacto (FI).

- Nacional:
 - ***Revista Española de Enfermedades Digestivas:***

Se trata de la revista de la SEPD. Publican cada mes una nueva edición, que incluye tanto artículos originales como revisiones académicas de artículos relevantes para la práctica de la especialidad de Gastroenterología y de Hepatología, por lo que incluyen una amplia temática (endoscopia digestiva, EII, hepatología, oncología digestiva, etc). Su FI es de 2,389, perteneciendo al cuartil Q3.

- ***Gastroenterología y Hepatología:***

Es la revista oficial de la AEG, de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, de GETECCU y de la Sociedad Española de Enfermedad Celíaca. En esta se publican tanto artículos originales como documentos de consenso de las sociedades científicas, y abarca una amplia gama de temas relacionados con la gastroenterología y la hepatología, entre los cuales se incluye la EII. Su FI es de 5,867, siendo del cuartil Q3.

- Internacional:

- ***Inflammatory Bowel Diseases.***

Se trata de la revista oficial de *Crohn's and Colitis Foundation*, original de Estados Unidos. Esta revista es específica de la EII, con publicaciones sobre la patogénesis de esta patología, su epidemiología, evaluación y tratamiento. Su FI es de 7,29 y su cuartil Q1.

- ***Journal of Crohns and Colitis.***

Es la revista oficial de la ECCO. Se trata de una revista específica para la EII, que publica artículoso originales, revisiones, casos clínicos, etc. Su FI es de 10.020. Pertenece al Cuartil Q1.

- ***United European Gastroenterology Journal.***

Es la revista oficial de la *United European Gastroenterology*. Publica artículos originales de interés para los gastroenterólogos, abarcando una gran amplitud de temas. Su factor de impacto es de 6,886, perteneciente al cuartil Q1.

12.4- Sesiones clínicas y reuniones:

Otro ámbito en el que puede resultar útil la difusión de los resultados del estudio es mediante la realización de sesiones clínicas multidisciplinares llevadas a cabo en el CHUAC en las que participen los profesionales pertenecientes a los colectivos de interés, así como cualquier otro profesional del centro que lo desee. Asimismo, puede resultar de interés su difusión en reuniones no oficiales en las que participan diferentes servicios de Aparato Digestivo de la comunidad de Galicia para la puesta en común del manejo de diferentes patologías, frecuentemente sobre la EII.

13. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

13.1- Recursos necesarios.

13.1-1. Infraestructura necesaria.

La infraestructura necesaria para este proyecto se encuentra disponible en el propio servicio de Aparato Digestivo del CHUAC, consistente en despachos con ordenadores para codificación de datos, realización de análisis estadísticos y redacción de textos.

13.1-2. Recursos humanos necesarios.

El equipo investigador estará compuesto por un investigador principal y dos investigadores colaboradores, que contarán con el apoyo de un tercer investigador para la supervisión de los aspectos estadísticos. Asimismo, se contará con 5 colaboradores que llevarán a cabo la recogida de datos seudonimizada.

- IP: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de tercer año del CHUAC.
- IC 1: Facultativa Especialista Adjunta de Aparato Digestivo con plaza en propiedad en el CHUAC que desarrolla su actividad profesional fundamentalmente en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- IC 2: Facultativa Especialista Adjunta de Aparato Digestivo con plaza en propiedad en el CHUAC que desarrolla su actividad profesional fundamentalmente en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

- IC 3: Licenciada en Matemáticas.
- CRD 1: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de segundo año del CHUAC.
- CRD 2: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de segundo año del CHUAC.
- CRD 3: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de tercer año del CHUAC.
- CRD 4: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de cuarto año del CHUAC.
- CRD 5: Médico Interno Residente de Aparato Digestivo de cuarto año del CHUAC.

13.1-3 Material fungible e inventariable necesarios.

- Material fungible:
 - o 10 bolígrafos.
 - o 1 cartucho de tinta negra para la impresora.
- Material inventariable:
 - o 5 ordenadores con acceso a Internet. No será necesaria su compra ya que se encuentran disponibles en el servicio de Aparato Digestivo del CHUAC así como en la biblioteca del hospital.
 - o 1 impresora. No será necesaria su compra ya que se dispone de impresoras disponibles para su uso en el servicio de Aparato Digestivo del CHUAC.

13.2- Costes:

13.2.1- Materiales, bienes y servicios:

Dadas las características de este estudio el coste de materiales necesarios para realizar el estudio es muy bajo, tal y como se muestra en la Tabla IX.

13.2.2- Costes de recursos humanos:

El investigador principal y los investigadores colaboradores no supondrán un coste económico añadido para el estudio. Sí que será remunerado económicamente el trabajo realizado por los colaboradores externos para la recogida de datos, con un precio de 12€ por hora de trabajo realizada.

13.2.3- Costes de difusión de resultados:

En cuanto a los congresos, podría resultar interesante su comunicación o presentación en un congreso a nivel autonómico específico de EII y de otro a nivel nacional. Así, se ha estimado el precio medio de los congresos nacionales (teniendo en cuenta los mencionados anteriormente de GETECCU, SEPD y AEG) para calcular el coste de difusión de los resultados. Se ha estimado el desplazamiento en 50€ a nivel autonómico y 150€ el nacional, el hospedaje en 100€/noche y la dieta en 50€ por día.

De la misma forma, y teniendo en cuenta que de este estudio puedan extraerse hasta 2 artículos (uno de ellos sobre predicción de respuesta a corticoides y necesidad de colectomía, y otro sobre predicción de respuesta a tratamiento de segunda línea) se ha calculado el precio medio de las revistas mencionadas previamente, que fue de 1940€.

En la Tabla IX se resumen los costes estimados del estudio:

<u>Materiales, bienes y servicios:</u>	
Ordenador (5 unidades).	0€
Paquete folio 500 unidades	8€
Cartucho de tinta negra para impresora	13€
<u>Costes de recursos humanos</u>	
Investigador principal y colaboradores.	0€
Colaboradores para recogida de datos.	720€
<u>Costes de difusión de resultados:</u>	
Inscripción a congresos	600€
<i>Jornadas monográficas de EIGA</i>	<i>200€</i>
<i>Coste medio de congreso nacional</i>	<i>400€</i>
Desplazamiento, hospedaje y dieta en congresos	600€
Publicación en revistas (<i>coste medio de revistas x 2 publicaciones en revistas</i>).	3880€
<i>Revista Española de Enfermedades Digestivas</i>	<i>0€</i>
<i>Gastroenterología y Hepatología</i>	<i>0€</i>
<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>	<i>3324€</i>
<i>Journal of Crohns and Colitis</i>	<i>3881€</i>
<i>United European Gastroenterology Journal.</i>	<i>2500€</i>
Coste total de difusión de resultados	5080€
COSTE TOTAL DEL PROYECTO:	5821€

Tabla IX. Resumen de costes del proyecto.

13.3- Posibles fuentes de financiación.

Para poder llevar a cabo la investigación, se buscarán fuentes de financiación a través de convocatorias de instituciones y organizaciones, tanto públicas como privadas.

- **Ayudas de instituciones públicas:**

- *Becas de investigación de la Diputación Provincial de la Coruña, del área de Ciencias de la Salud.* Son becas de carácter anual con una cuantía de 10.000€.

- **Ayudas específicas para estudios sobre la EII:**

- *GETECCU:* ofrecen becas con carácter anual de 12.000€ para proyectos de investigación relacionados con la EII.

- *AEG*: ofrecen becas dirigidas a estudios de diferentes ámbitos de la especialidad de Aparato Digestivo, entre los cuales se encuentra una beca específica para estudios de EII, por la cuantía de 10.000€

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F, et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43 Suppl 1:1–57.
2. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):643–54.
3. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodríguez C, Riestra S, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: Large-scale epidemiological study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2885.
4. Alós R, Chaparro M, Barreiro M, Clofent V, Bastida G, Doménech E, et al. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7ª ed. Madrid:Ergon. 2019.
5. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2–17.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. *BMJ.* 1955;2(4947):1041–8.
7. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(4):431–7.
8. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):8–33.
9. Barrerio-de Acosta M, Carmona A, Carpio D, Diz-Lois MT, Echarri A, Fernández A et al. Colitis ulcerosa: nuevos retos, nuevos tratamientos. Madrid: Grupo Aula Médica. 2020.
10. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909–15.
11. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):15–24.
12. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg.* 2010;97(3):404–9).

13. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(10):1079–87.
14. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38(6):905–10.
15. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(10):831–5.
16. Bernardo S, Fernandes SR, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, Santos PM, et al. Predicting the course of disease in hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):541–6.
17. Mañosa M, Cabré E, Garcia-Planella E, Bernal I, Gordillo J, Esteve M, et al. Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2497–502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21634>
18. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, et al. CRP/albumin ratio: An early predictor of steroid responsiveness in acute severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(6):e48–52.
19. Grant RK, Jones G-R, Plevris N, Lynch RW, Jenkinson PW, Lees CW, et al. The ACE (albumin, CRP and endoscopy) index in acute colitis: A simple clinical index on admission that predicts outcome in patients with acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(4):451–7.
20. Barnes A, Spizzo P, Mountifield R. Corticosteroid exposure prior to admission and predicting need for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Intern Med J.* 2022;52(5):828–33.
21. Adams A, Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Subhaharan D, Kakkadasam Ramaswamy P, Kumar S, Kedia S, McGregor CG, Ambrose T, George BD, Palmer R, Brain O, Walsh A, Ahuja V, Travis SPL, Satsangi J. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut.* 2023 Mar;72(3):433-442.
22. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1–106.
23. Lynch RW, Churchhouse AMD, Protheroe A, Arnott IDR, UK IBD Audit Steering Group. Predicting outcome in acute severe ulcerative colitis: comparison of the Travis and Ho scores using UK IBD audit data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(11):1132–41.

24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-45.

ANEXOS:

Anexo 1. Resumen de modelos predictivos de corticorretractariedad.

Modelo	Variables incluidas	Parámetros predictores
Ho et al (13)	- nº deposiciones diarias - Dilatación de colon - Cifra de albúmina	Sensibilidad 85%
		Especificidad 75%
Travis et al (14)	- nº deposiciones diarias - Cifra de PCR	
Lindgren et al (15)	- nº deposiciones diarias - Cifra de PCR	Sensibilidad 75%
		Especificidad 75%
Mañosa et al (17)	- Presencia de rectorragia - Cifra de PCR - Cifra de plaquetas - nº deposiciones diarias	Sensibilidad 96.4%
		Especificidad 74.2%
Gibson et al(18)	- Cifra de PCR - Cifra de albúmina	Sensibilidad 76%
		Especificidad 76%
Grant et al (19)	- Cifra de PCR - Cifra de PCR - Escala endoscópica Mayo.	Sensibilidad 78%
Barnes et al (20)	- Cifra de albúmina. - Uso de corticoides previo - Escala endoscópica Mayo	Sensibilidad 80,8%.
		Especificidad 80,2%
Adams et al (21)	- Cifra de albúmina. - Cifra de PCR. - Puntuación escala UCEIS.	Sensibilidad

Anexo 2. Formulario solicitud evaluación de Comité de Ética de Investigación.



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Xerencia do Servizo
Galego de Saúde



CARTA DE PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN A LA RED DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

D/D^a:

con teléfono:

y correo electrónico:

SOLICITA la evaluación de:

- Estudio nuevo de investigación
- Respuesta a las aclaraciones solicitadas por el Comité
- Modificación o Ampliación a otros centros de un estudio ya aprobado por el Comité

DEL ESTUDIO:

Título:

Promotor:

MARCAR si el promotor es sin ánimo comercial y confirma que cumple los requisitos para la exención de tasas de la Comunidad Autónoma de Galicia (más información en la web de comités)

Tipo de estudio:

- Ensayo clínico con medicamentos
- Investigación clínica con productos sanitarios
- Estudio observacional con medicamento de seguimiento Prospectivo (EOM-SP)
- Otros estudios no catalogados en las categorías anteriores.

Investigadores y centros en Galicia:

Y adjunto envío la documentación en base a los requisitos que figuran en la web de la Red Gallega de CEIs, y me comprometo a tener disponibles para los participantes los documentos de consentimiento aprobados en gallego y castellano.

Fecha:

Firma:

Red de Comités de Ética de la Investigación
Xerencia Servizo Galego de Saúde

Anexo 3: Hoja de información al paciente adulto/a.

TÍTULO DEL ESTUDIO: *Modelos de predicción de resistencia a corticoides en el brote grave de colitis ulcerosa.*

INVESTIGADOR: Sara Gamundi Barros.

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña.

Este documento tiene por objetivo ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Área Sanitaria de La Coruña y Cee.

Si decide participar en el mismo debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir o no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es la finalidad de este estudio?

Este estudio tiene como objetivo el de comparar diferentes modelos o índices para predecir de forma precoz la respuesta al tratamiento en los pacientes ingresados por brote grave de colitis ulcerosa. Así, se analizarán estos modelos sobre los casos de brote grave de colitis ulcerosa que han ingresado en este centro entre 2010 y 2021. Para ello se recogerán una serie de datos clínicos de cada paciente a través de la historia clínica electrónica y se codificarán formando una base de datos.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Usted es invitado a participar porque padece de colitis ulcerosa y ha tenido un ingreso en este centro hospitalario por un brote grave de colitis ulcerosa entre 2010 y 2021.

¿En qué consiste mi participación?

Si usted acepta participar en el estudio, se recogerán de su historia clínica electrónica una serie de variables referentes a su ingreso por brote grave de colitis ulcerosa, que serán analizadas posteriormente conjuntamente con las del resto de participantes. Su participación no supondrá un cambio en el número de visitas a este centro, de consultas médicas, cambios de tratamiento, etc. No será necesario contactar con usted

posteriormente para conseguir nuevos datos ya que todos ellos se extraerán de su historial clínico.

Su participación no tendrá una duración adicional para usted.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

Su participación no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la predicción de respuesta a corticoides en el brote grave de colitis ulcerosa. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas que ingresen por este motivo.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

Información referente a sus datos:

La recogida, tratamiento, conservación, comunicación y transferencia de sus datos se realizará de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos vigente de carácter personal, Ley 14/2007 de investigación biomédica y RD 1716/2011.

La institución en la que se realiza esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado de Protección de Datos a través de los siguientes medios: dirección de correo electrónico: Delegado.proteccion.datos@sergas.es

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recolectados y almacenados de manera Seudonimizada (Codificada), la seudonimización es el tratamiento de datos personales de tal forma que no puedan ser atribuidos a un interesado sin el uso de información adicional. En este estudio solo el equipo de investigación conocerá el código que le permitirá conocer su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos personales le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, rectificar, cancelar, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de sus datos. También puede solicitar una copia de los mismos o que ésta sea enviada a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede dirigirse al Delegado de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto indicados anteriormente o al investigador principal de este estudio en la dirección de correo electrónico: sara.gamundi.barros@sergas.es y/o teléfono: XXXXXXXXX .

Asimismo, tiene derecho a presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que no se ha respetado alguno de sus derechos.

Únicamente el equipo de investigación y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. La información que no puede ser identificada puede ser transmitida a terceros. En caso de que se transmita alguna información a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, al menos, al exigido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recopilados serán eliminados o guardados de forma anónima para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. elegir en la hoja de firma de consentimiento.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación é promovida por el servicio de Aparato Digestivo de A Coruña con fondos aportados por instituciones públicas.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Vd. pode contactar con la investigadora Sara Gamundi Barros usando el número de teléfono XXXXXXXXX y/o el endereço electrónico sara.gamundi.barros@sergas.es.

Muchas gracias por su colaboración.

Anexo 5. Consentimiento informado.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: _____

Yo, _____

- *Leí la hoja de información al participante do estudio arriba mencionado que se me entrego, pude conversar con _____ y hacer todas as preguntas sobre el estudio necesarias.*
- *Comprendo que mi participación es voluntaria, y que podo retirarme do estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.*

Al acabar el estudio, mis DATOS acepto que sean:

- Eliminados.
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.

Firmado.: El/la participante,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento.

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha: