Prevalencia de enfermedad Inflamatoria Intestinal no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis

Investigadores Principales

Dra. Ana Gutiérrez Casbas. Gastroenterología.

Hospital General Universitario de Alicante.

Dr. Jesús Sanz Sanz. Reumatología.

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Comité Científico

Dr. Jordi Gratacós. Reumatología. Hospital de Sabadell Parc Taulí

Dr. Ignacio Marín-Jiménez. Gastroenterología. Hospital U. Gregorio Marañón

Dr. Iago Rodríguez Lago. Gastroenterología. Hospital de Galdakao

Dra. Elisa Trujillo Martín. Reumatología. Hospital Universitario de Canarias

Coordinación metodológica

Zulema Plaza Almuedo. Unidad de Investigación. SER

Versión 4.0: enero 2021

ÍNDICE

ÍNDICE 2

JUSTIFICACIÓN 3

OBJETIVOS 4

METODOLOGÍA 5

EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO PARA LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN 18

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS 19

INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO 19

BIBLIOGRAFÍA 20

CRONOGRAMA 23

ANEXOS 24

JUSTIFICACIÓN

Es frecuente que los pacientes con espondiloartritis (EsP) padezcan manifestaciones gastrointestinales. En un porcentaje importante, estas manifestaciones se deben a una enfermedad inflamatoria intestinal (EII)[1-3]. El 7,8% de pacientes con EsP y sin diagnóstico previo de patología intestinal crónica, tendrían síntomas compatibles con EII activa[4].

Dada la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de estas patologías, los pacientes con EsP pueden beneficiarse del desarrollo de estrategias que posibiliten una detección temprana de una EII asociada.

La calprotectina fecal (CF) ha mostrado utilidad en la valoración de la presencia y el grado de lesiones inflamatorias a nivel intestinal. Aunque existe un rango de valores intermedios para los que su interpretación no está clara, tiene un alto valor predictivo negativo para la existencia de EII[5]. No obstante, su interpretación en pacientes con EsP no está claramente definida.

Por otro lado, el análisis proteómico en sangre podría permitir la identificación de nuevos marcadores asociados al desarrollo de EII en pacientes con artritis psoriásica (APs), así como las vías implicadas en la patogenia de esta comorbilidad y potencialmente informar sobre las intervenciones terapéuticas más adecuadas. Aunque la CF es actualmente el principal marcador para el cribado de EII, tiene una baja especificidad en general y en pacientes con APs por lo que la identificación de marcadores séricos con mayor exactitud diagnóstica supondría una mejor opción diagnóstica[6].

Por último, en un número creciente de enfermedades se ha observado disbiosis de la microbiota intestinal. Esto ha llevado a establecer la hipótesis de que dicha disbiosis

podría ser una parte integral de la etiología de estas enfermedades inmunomediadas. De hecho, publicaciones recientes han relacionado la disbiosis de la microbiota intestinal con un papel en la patogenia de la APs[7,8] y podría ser un factor determinante en la aparición de síntomas gastrointestinales en estos pacientes.

OBJETIVOS

Primario: Estimar la prevalencia de EII no diagnosticada en pacientes con EsP.

Secundarios:

- Estimar la prevalencia de EII, asintomática o subclínica, no diagnosticada en pacientes con EsP.
- Evaluar los niveles de CF en pacientes con EsP sin diagnóstico previo de EII, tanto en aquellos con síntomas digestivos con sin ellos, y su asociación con variables demográficas, clínicas, analíticas y hallazgos de endoscopia (colonoscopia, endoscopia por cápsula).
- Identificación de marcadores protéicos en sangre asociados a EII en pacientes con APs.
- Estudiar la microbiota intestinal de pacientes con APs y evaluar su asociación con síntomas gastrointestinales, niveles de CF y los hallazgos de endoscopia.
- Evaluar el impacto en la calidad de vida de la afectación intestinal en pacientes con EsP.
- Evaluar la utilidad de características clínicas como herramienta de cribado de EII en pacientes con EsP.
- Evaluar la preferencia de los pacientes con EsP en la forma de administración (vía, frecuencia) del tratamiento y la influencia de la afectación intestinal.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio transversal observacional multicéntrico.

Selección y reclutamiento de centros

El estudio se realizará en el nivel de atención especializada del Sistema Nacional de Salud (SNS). Puesto que en los centros de atención ambulatoria y especialidades médicas no existen registros fiables sobre las condiciones específicas de los pacientes, el estudio se realizará en pacientes que acudan a consulta en centros hospitalarios.

La selección de los centros será según el resultado de un cuestionario para evaluar las características organizativas y el interés real de los centros que muestren voluntad de participar. Deberán ser hospitales con un nivel de complejidad 4 o 5 que cuenten con la participación y coordinación de los Servicios de Reumatología y de Digestivo.

Todos deberán acreditar el visto bueno de sus correspondientes órganos de gerencia y comités éticos, siendo suficiente la conformidad con el dictamen emitido por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del investigador principal, el cual corresponde al del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. El protocolo será enviado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su aceptación y categorización.

Se invitará a participar a 14 centros.

Población de estudio y criterios de selección

La población de estudio la constituyen los pacientes de 18 años y más, con diagnóstico establecido de EsP (APs y EsPAx), atendidos en las consultas de los Servicios de Reumatología del SNS.

Se seleccionarán los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Edad ≥18 años. En el caso de los mayores de 50 años, se incluirán aquellos que no tengan una colonoscopia en los últimos 3 años o en caso de haberse realizado, que cumpla los siguientes criterios:
    - colonoscopia completa hasta ciego,
    - en esa colonoscopia se haya visualizado el ileon terminal,
    - tenga una buena preparación intestinal, considerada si ningún segmento tenía una puntuación de Boston de 0 ó 1.
- Diagnosticados de EsP según los criterios CASPAR[9] para APs y ASAS[10] para EsPAx (radiográfica y no radiográfica), independientemente de la fecha de diagnóstico.
- Capaces de entender y firmar el consentimiento informado, y de comunicarse eficazmente con el personal que realiza el estudio.

Se excluirá a los pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico previo de EII u otra patología intestinal crónica en seguimiento activo, al menos en el servicio de Digestivo.
- Tratamiento actual, con biológicos o esteroides sistémicos (en dosis ≥10 mg de prednisona o equivalente) en los 30 días previos.
- Pacientes que estén participando en algún ensayo clínico o proyecto de investigación relacionado con éste o algún otro problema de salud y que dificulten una adecuada participación en el estudio.
- Cualquier otro problema de salud que a juicio del investigador impida una adecuada participación en el estudio.

Desarrollo del estudio (*Anexo 1*)
El reumatólogo invitará a participar en el estudio a los pacientes con EsP que cumplan los

criterios de selección en una de sus visitas habituales al Servicio. Tras firma del consentimiento informado, el reumatólogo cumplimentará el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que incluirá variables sociodemográficas y de hábitos de vida del paciente, la fecha de visita, la fecha de diagnóstico de la EsP, tipo de EsP, actividad de la EsP (BASDAI, ASDAS, DAS28, DAPSA), tratamiento actual de la EsP, diagnóstico de alguna patología digestiva y características clínicas dentro del espectro clínico de la EII. El paciente completará un cuestionario autoadministrado de calidad de vida (EuroQoL 5D- 5L) y de preferencias en la forma de administración del tratamiento de la EsP. Por último, el coordinador del estudio (o un miembro del equipo investigador que el IP del centro designe que realizará las funciones de coordinador del estudio), proporcionará al paciente un tubo específico para la recogida de una muestra de heces para medición de CF. El análisis de CF se llevará a cabo en el marco del seguimiento habitual de pacientes para el diagnóstico de EII El coordinador del estudio contactará con el paciente para acordar el día y el lugar para la recogida de la muestra de heces. El paciente entregará el tubo con la muestra al coordinador del estudio en la fecha acordada, y éste lo etiquetará con un código anonimizado que vinculará al paciente, el cual coincidirá con el que se le asignó a la entrada en el estudio. Dicho código estará vinculado a la historia clínica del paciente mediante un patient log. Solo tendrán acceso a dicha información el IP, coordinador, equipo investigador de cada centro y el monitor del estudio. Ese día se le realizará la calprotectina fecal *in situ* con la muestra que entregue, mediante un kit de detección rápido de calprotectina fecal. Esa fecha deberá ser siempre antes de la visita con el digestólogo. El coordinador del estudio deberá introducir el dato en el CRD electrónico, de manera que el digestólogo pueda acceder al resultado antes de la consulta con el paciente. El circuito para la recogida y el análisis de la CF se detallan en el anexo 2.

El reumatólogo derivará al digestólogo de su centro a todos los participantes. Éste evaluará al paciente y realizará las investigaciones necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico de EII (anamnesis, exploración física, analítica, colonoscopia con toma de biopsia y enteroscopia con cápsula), de acuerdo a criterios empleados en la práctica clínica habitual, y establecidos por consenso por los IP y el CC del proyecto. La estrategia que se seguirá es la siguiente (esquema en anexo 3):

- Paciente sin tratamiento con AINE y CF ≥80 µg/g: realizar colonoscopia
- Paciente en tratamiento con AINE y CF≥160 µg/g: realizar colonoscopia
- Paciente con AINE y CF=80-160 µg/g: Hay que derivar al paciente a reumatología para que , si es posible a criterio del reumatólogo y el paciente acepta, se retire el AINE durante 2 semanas. Habrá que comunicárselo al coordinador del estudio para que pasadas dos semanas se repita la medición de CF .Si CF ≥80 µg/g: realizar colonoscopia.
- Paciente con CF <80 µg/g: no realizar colonoscopia, salvo que el digestólogo lo considere indicado en base a la clínica del paciente.

En los casos en que la colonoscopia sea negativa, siguiendo las recomendaciones de práctica clínica habitual, se realizará una enteroscopia con cápsula. Previamente, se empleará una cápsula de prueba (Patency Agile) que se disuelve en caso de retención mayor de 72 horas. Si existiese contraindicación para la endoscopia con cápsula (incapacidad para deglutirla, cápsula Patency patológica…), sería necesaria la realización de una entero-resonancia magnética.

Los pacientes podrán recibir inhibidores de la bomba de protones en el momento de la determinación de la CF, ya que no hay evidencia científica sólida sobre la influencia de estos fármacos en los niveles de la CF[11].

A los pacientes con APs se les invitará a participar en un análisis de la microbiota y del proteoma. Se les explicará el objetivo de dicho análisis y se les solicitará la aceptación de su participación a partir de la firma de un consentimiento información especifico, de acuerdo a la legislación vigente sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, del 3 de julio) para estudios con muestras biológicas. Las muestras de sangre y de heces se tomarán cuando se les realice las analíticas, dentro de la práctica clínica habitual para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, reservando parte de la muestra para el análisis proteómico, y se les entregará el kit para la recogida de muestra de heces para el análisis del microbioma, indicándole dónde entregarlo y el plazo máximo para la entrega. Ninguna de las pruebas requeridas para los resultados de este objetivo secundario del estudio será invasiva para el paciente. El análisis del proteoma y del microbioma se realizará a 200 pacientes con APs que serán seleccionados de la muestra total, categorizados según los resultados de la calprotectina fecal y la colonoscopia.

El paciente recibirá las instrucciones acerca de cómo recoger y entregar las diferentes muestras a través de un manual proporcionado y, previamente, explicado por su reumatólogo y su digestólogo.

El periodo de tiempo desde la valoración del paciente por parte del reumatólogo hasta la valoración por parte del digestólogo deberá ser el mínimo posible (en todo caso siempre inferior a 1 mes).

La duración total del trabajo de campo se estima que será de 13 meses aproximadamente (12 meses para las visitas y 1 mes más para finalizar la realización de endoscopias). Esta duración podría aumentar debido a aspectos organizativos y logísticos en cada centro participante.

Recogida y manejo de las muestras biológicas

Calprotectina fecal

El análisis de la muestra fecal para la determinación de la calprotectina se llevará a cabo en cada hospital, mediante el método rápido de detección cuantitativa de Quantum Blue® fCAL extended de Bühlmann, inventariable y fungible suministrados por el promotor del estudio a cada centro. El coordinador del estudio en cada centro se encargará de analizar la calprotectina fecal. Una vez que el paciente le proporcione la muestra debidamente recogida realizará el test rápido para el análisis de la Calprotectina fecal siguiendo debidamente las instrucciones proporcionadas por el fabricante e introducirá el dato en el CRD electrónico, de manera que el digestólogo pueda acceder al resultado antes de la consulta con el paciente.

Proteoma y microbioma

Para evitar costes extraordinarios a los centros participantes y minimizar la variabilidad en los resultados, el análisis proteómico y del microbioma se realizará en las instalaciones del financiador, en la siguiente dirección: Lab 42-3100A J&J PRD, L.L.C. - Spring House Main Dock 3-4 1400 McKean Road, Spring House, PA 19477. La recogida, almacenamiento y envío de las muestras desde los hospitales participantes hasta estas instalaciones será gestionado directamente por la empresa Polar Express (empresa especializada incluida en el registro oficial de exportadores de muestras biológicas del Ministerio de Sanidad), y coordinado por Bioclever 2005 S.L.U. (CRO con experiencia en este tipo de estudios).

En las instalaciones del financiador las muestras serán manejadas y analizadas por un técnico especialista y un científico senior. Durante todo el proceso, las muestras serán conservadas de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Los marcadores séricos que se medirán serán los vinculados a la actividad de las enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la Proteína C Reactiva (PCR), el Amiloide A (SAA), la Interleucina 6 (IL-6) ó el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), entre otros. Las técnicas analíticas utilizadas para cuantificar estas proteínas incluirán, por ejemplo: ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas), MSD (Meso Scale Discovery) o Luminex.

Para el análisis del microbioma, se implementará cualquiera de los dos enfoques más frecuentemente utilizados: 1) secuenciación de amplicones estándar, o secuenciación de genes de rRNA, con el fin de la abundancia relativa de taxones en una comunidad bacteriana, y para comparar entre grupos. Este nivel de análisis puede ayudar a abordar los cambios en el perfil microbiano general. Esta técnica también se refiere a la secuenciación 16S; 2) secuenciación de metagenomas de escopeta realizada para el perfil taxonómico (diversidad y abundancia), así como análisis funcional. Esta técnica permite la secuenciación paralela de ADN de todos los organismos dentro de la comunidad, con una alta cobertura para la detección a nivel de especie.

Colonoscopia

Para reducir el riesgo de sesgo en la lectura de las imágenes endoscópicas se establecen los siguientes índices, los cuales serán utilizados de manera estandarizada por todos los endoscopistas implicados en el proyecto:

- SES-CD para la enfermedad de Crohn
- UCEIS, colitis ulcerosa, que debería realizarse por segmentos (ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma, recto).
- Lewis score en la cápsula endoscópica.

Además, se procurará que en cada hospital participe un solo endoscopista.

Para normalizar los hallazgos histológicos, se utilizará las definiciones preestablecidas en el consenso de histopatología en EII de la European Crohn's and Colitis Organisation de 2013[12] para:

- Abscesos crípticos
- Granuloma
- Depleción de mucina
- Distorsión arquitectura críptica
- Infiltrado neutrofílico en las criptas
- Criptitis
- Atrofia de criptas
- Erosión
- Plasmocitosis basal
- Metaplasia de células de Paneth
- Infiltrado agudo neutrofílico
- Infiltrado crónico

Para considerar que una colonoscopia es válida ha de cumplir los criterios de calidad establecidos por los digestólogos miembros del CC de EISER:

- Colonoscopia completa, definida como aquella en la que se visualiza el ciego y el ileon terminal, y
- Buena preparación, definida como un score de 2 ó 3 en todos los segmentos colónicos, según la escala de Boston.

Para todas las muestras biológicas del presente estudio, éstas se analizarán,

exclusivamente, para los objetivos del estudio y se destruirán una vez completados estos análisis.

Conjunto de Variables que se recogen en el CRD

1. Año de nacimiento.
2. Sexo.
3. Fecha de visita al reumatólogo.
4. Fecha de visita al digestólogo.
5. Hábitos de vida (tabaco y alcohol).
6. Fecha de diagnóstico de EsP.
7. Tipo de EsP.
8. Actividad de la EsP.
9. Tratamiento actual de la EsP (incluyendo AINE y dosis en las 2 últimas semanas).
10. Diagnóstico de patología digestiva actual. Tratamiento con IBP y dosis.
11. Calprotectina fecal.
12. Cuestionario de calidad de vida: EuroQol-5D-5L.
13. Pregunta sobre preferencia en la forma de administración del tratamiento de EsP (que incluya vía de administración y frecuencia).
14. Rectorragia, salvo que la semiología hemorroidal sea evidente y haya hemorroides en la exploración física.
15. Diarrea crónica (más de 4 semanas de evolución) de características orgánicas.
16. Enfermedad perianal.
17. Dolor abdominal crónico (más de 4 semanas de evolución; persistente o recidivante).
18. Anemia ferropénica o ferropenia.

19. Manifestaciones extraintestinales de EII.
20. Fiebre o febrícula, sin focalidad aparente y de más de una semana de duración.
21. Pérdida de peso no explicable.
22. Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal.
23. Astenia
24. Déficit de B12
25. Resultado de la colonoscopia.
26. Resultado de la entero-RM.
27. Resultado de la endoscopia con cápsula.
28. Diagnóstico de EII.
29. Tipo y localización de la EII.
30. Fecha de inicio de los síntomas de EII.
31. Análisis proteómico en sangre: los resultados serán remitidos a la UI de la SER.
32. Análisis del microbioma en heces: los resultados serán remitidos a la UI de la SER.

Los puntos del 1-10 y del 12-13 serán cumplimentados en el CRD por el reumatólogo, del 23-32por el digestólogo, del 14-22 por ambos. El dato sobre la calprotectina lo introducirá la persona encargada a tal efecto en cada centro

Muestreo y tamaño muestral

De acuerdo con el estudio de Stebbings et al.[4], realizado en una muestra de 77 pacientes con EsP axial sin diagnóstico previo de patología intestinal crónica, el 7,8% presentaban síntomas compatibles con EII activa. Para estimar una prevalencia del 10% con un nivel de confianza del 95%, una precisión absoluta del 2,5% y asumiendo un 15% de pérdidas, el tamaño muestral necesario es de 650 pacientes (en torno a 50 por centro).

El muestreo será consecutivo. El reumatólogo invitará a participar en el estudio a los pacientes con EsP que cumplan los criterios de selección en una de sus visitas habituales al Servicio.

Se establecerá que la razón casos de APs:EsPAx sea al menos 2:1, de acuerdo con la estimación de la prevalencia de EA y APs en España[13].

Análisis proteómico y del microbioma

Por conveniencia, en este subestudio participarán:

- 100 pacientes con APs con clínica compatible con EII (50 con CF baja; 25 con CF alta y endoscopia negativa; 25 con CF alta y endoscopia positiva).
- 100 pacientes con APs sin clínica compatible con EII (50 con CF baja; 25 con CF alta y endoscopia negativa; 25 con CF alta y endoscopia positiva).

Análisis estadístico

Se plantea la siguiente secuencia de análisis:

a) Análisis descriptivo de todas las variables de interés mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico) en el caso de variables cuantitativas y, distribución de porcentajes en el caso de las cualitativas. Este análisis se hará para la muestra global y para los siguientes subgrupos:
    - pacientes con EII asintomática
    - paciente con EII sintomática
    - pacientes con EA
    - pacientes con APs
b) Estimación de la prevalencia de EII e intervalo de confianza al 95%., tanto para la

muestra global como para los siguientes estratos:

- pacientes con EII asintomática
- paciente con EII sintomática
- pacientes con EA
- pacientes con APs

c) Para el estudio de las asociaciones incluidas en los objetivos secundarios, se realizarán los análisis bivariantes y multivariantes correspondientes, en función del tipo de variables.

Recogida de datos y monitorización

Los investigadores incorporarán la información a un cuaderno electrónico de recogida de datos diseñado específicamente para el estudio en el que cada paciente estará identificado por un código único, sin inclusión de nombre o apellidos.

Se elaborará un Manual de Instrucciones que describirá todo el trabajo de campo, desde la forma de reclutar la muestra hasta cómo completar los apartados del CRD. Este manual tendrá como objetivo que la recogida de datos se realice de modo homogéneo y de acuerdo a la normativa aplicable vigente.

Se realizará una monitorización online desde la Unidad de Investigación de la SER de todos los pacientes incluidos en la base de datos para confirmar que no haya inconsistencias o valores perdidos relevantes.

La comunicación de acontecimientos adversos se adecuará a la Orden SAS/3470/2009, que establece como obligación del promotor la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten durante el transcurso del estudio al órgano competente de la Comunidad. Autónoma. Las instrucciones para la realización de dicha notificación

se encuentran en la siguiente dirección: h ttps://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/instruccionesnotificar-promotor-EPA-no-TAC.pdf. La notificación la debe realizar el promotor, en un plazo de 15 días desde que se tuvo conocimiento de la sospecha de reacción adversa, al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que notifique el caso. Asimismo, cualquier sospecha de reacción adversa a un fármaco de Janssen será notificada por el promotor a Janssen, como financiador del estudio, por e-mail. Para la notificación de los mismos se utilizará el sistema de envío seguro de mail SECURE E-MAIL.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo, se seguirán La Orden SAS/3470/2009 SAS , La Ley investigación biomédica 14/2007, y las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines *for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-* CIOMS-Ginebra, 1991), y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente.

El protocolo del proyecto se enviará a la AEMPS para su clasificación. Una vez obtenida dicha clasificación, se seguirá la normativa correspondiente al tipo de estudio asignado por dicho organismo.

El estudio será remitido para su evaluación al Comité Ético de Investigación (CEIm) de referencia (el correspondiente al centro del investigador principal, Hospital Universitario

Puerta de Hierro Majadahonda) y a los CEIm de todos los centros participantes. Se solicitará la aprobación oficial de las gerencias para la realización del estudio en cada hospital, de acuerdo a lo estipulado en la Orden SAS/3470/2009.

Se obtendrá el CI de los pacientes y éste será un requisito indispensable para su inclusión en el estudio.

Todos los investigadores que colaboren en el estudio firmarán un documento de compromiso en el que se recogerán sus funciones y sus obligaciones.

Tanto en la recogida de datos como en el manejo de los mismos se tendrá en cuenta la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y lo establecido en el Reglamento Europeo 679/2016 y demás normativa aplicable.

EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO PARA LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio no comporta ningún riesgo adicional para los pacientes participantes, puesto que su seguimiento será el que su médico decida por práctica clínica habitual.

En relación a las muestras solicitadas durante el estudio, tampoco se prevé ningún riesgo adicional al que pudiera ser sometido por práctica clínica habitual.

Por otra parte, se espera que los resultados del estudio ayuden al mejor entendimiento y manejo de los pacientes con este tipo de patologías, de modo que su participación y el análisis del proteoma y microbioma podrían suponer un beneficio adicional para los participantes y el conjunto de la población de estudio.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información contenida en este documento es propiedad de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Se entiende que esta información no se revelará a otras personas sin la autorización previa de la SER, por escrito.

El promotor y los investigadores del estudio garantizarán la confidencialidad de los datos de las participantes y velarán para que se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, que desarrolla la Regulación Europea 2016/679 (Regulación General de Protección de Datos) en España.

En todos los informes y análisis de datos, los sujetos incluidos se identificarán únicamente con un código. Los datos obtenidos durante el estudio son confidenciales y sólo serán utilizados con el propósito de satisfacer los objetivos del estudio.

Los investigadores son los responsables de mantener el rigor científico y metodológico del estudio.

INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

El estudio se realiza según la práctica clínica habitual del médico investigador participante sin interferir en los hábitos de prescripción. El factor de exposición fundamental investigado es la prevalencia de una patología y no un medicamento. La decisión de prescribir cualquier medicación será independiente de la posible participación de los pacientes en el mismo y vendrá únicamente determinada por la práctica clínica habitual del médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-

articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):65-73.

2. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol. 2015;34(4):745-53.

3. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Lavi I, Comanesther D, Batat E, Zisman D. Gastrointestinal comorbidities in patients wi th psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(11):2679-2684.

4. Stebbings S, Jenks K, Treharne GJ, García JA, Schultz M, Highton J, et al. Validation of the Dudley Inflammatory Bowel Symptom Questionnaire for the assessment of bowel symptoms in axial SpA: prevalence of clinically relevan t bowel symptoms and associationwith disease activity. Rheumatology (Oxford) 2012;51(5):858-65.

5. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110(3):444-54.

6. Benfaremo D, Luchetti MM, Gabrielli A. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease-Associated Spondyloarthritis: State of the Art and Unmet Needs. J Immunol Res. doi: 10.1155/2019/8630871.Gilis E, Mortier C, Venken K, Debusschere K, Vereecke L, Elewaut D. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. J Rheumatol Suppl. 2018;94:36-39.

7. Scher JU. The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Joints. J Rheumatol Suppl. 2018;94:32-35.

8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.

9. M Rudwaleit, A G Jurik, K-G A Hermann, R Landewé, D van der Heijde, X Baraliakos, H Marzo-Ortega, M Østergaard, J Braun, J Sieper. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1520-7.

10. F. Magro, C. Langner, A. Driessen, A. Ensari, K. Geboes, G.J et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of

Crohn's and colitis 2013;7: 827–851,

11. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 May;15(5):573-4; author reply 574.

12. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatologia; 2018.

CRONOGRAMA

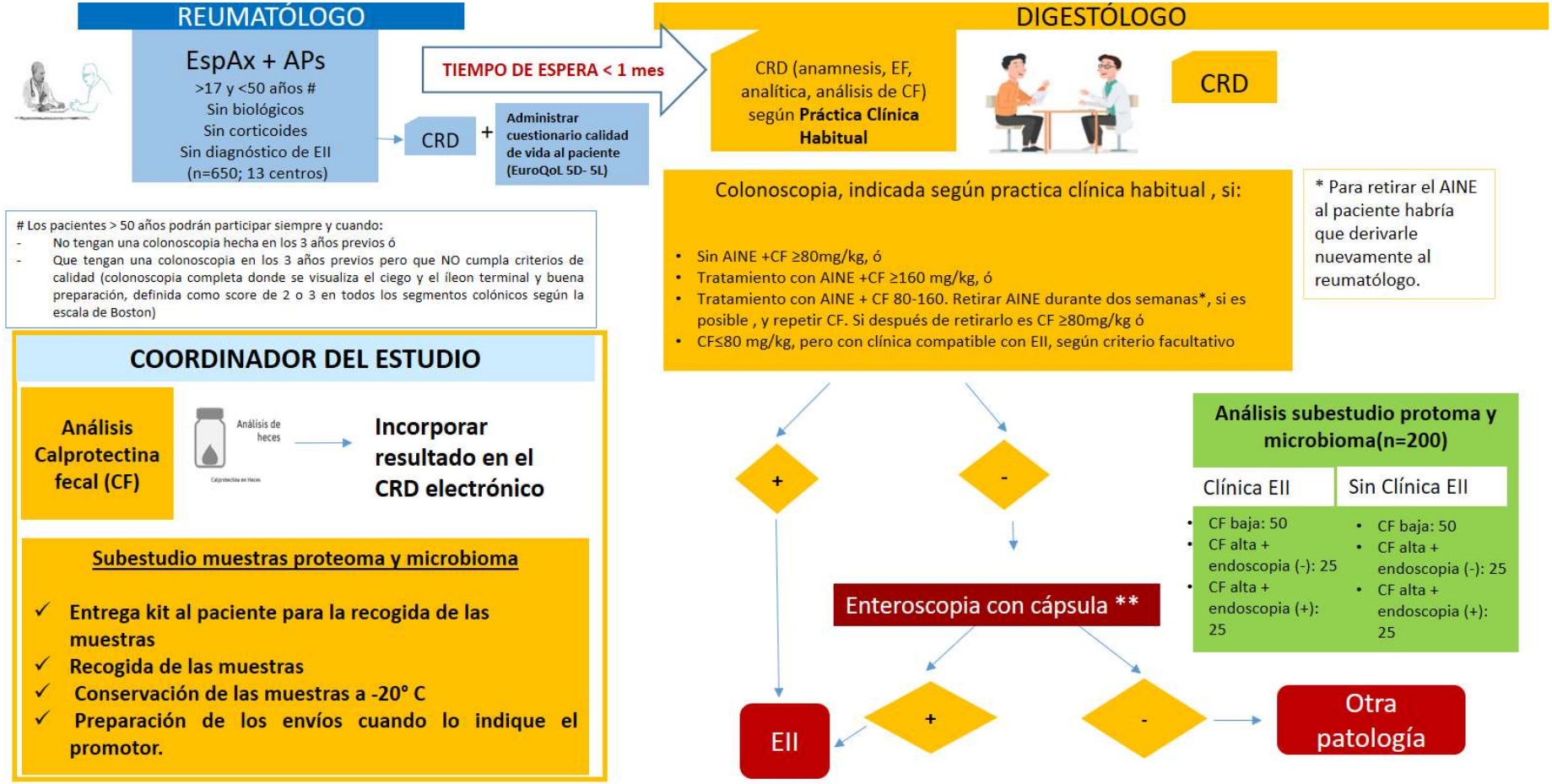
	Meses																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Elaboración del protocolo y materiales de estudio																									
Presentación al CEIC de referencia y aprobación																									
Trámites administrativos (CEIm y firma de contratos)*																									
1ª visita de estudio (reumatólogo)																									
2ª visita de estudio + proceso diagnóstico** (digestólogo)																									
Monitorización online																									
Análisis de los datos y redacción del informe final																									
Difusión de resultados																									

*La duración de los trámites administrativos podrá incrementarse dependiendo de la clasificación del estudio por parte de la AEMPS.

**Podrá sufrir demoras por lista de espera en los centros participantes para realizar las endoscopias, enterorresonancias magnéticas y cápsulas endoscópicas.

ANEXOS

Anexo 1. Desarrollo del estudio.



** Si existiera contraindicación para la realización de la endoscopia por cápsula (incapacidad para deglutirla, capsula Patency patológica, etc) sería necesaria la realización de una entero-resonancia magnética

Anexo 2. Recogida, análisis y entrega de resultados de calprotectina fecal.

TIEMPO DE ESPERA < 1 mes

REUMATÓLOGO

1. El IP del Servicio de Reumatología será el encargado de explicar al paciente el estudio. Tras resolver dudas se procede a la firma del consentimiento informado(CI). El reumatólogo completará la visita de estudio y derivará al paciente al Servicio de Digestivo.

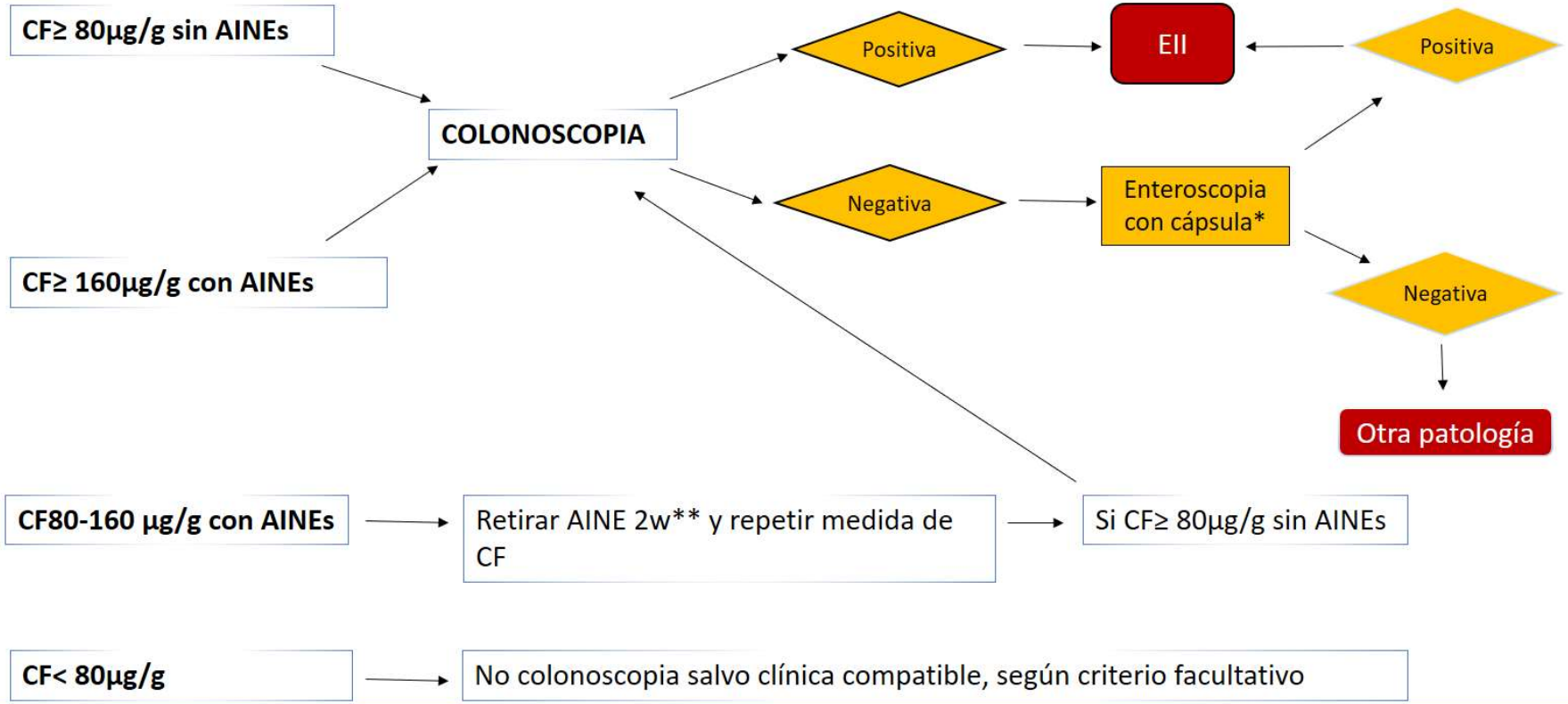
2. El coordinador del estudio proporcionará el tubo debidamente etiquetado para la recogida de la calprotectina fecal al paciente para comunicarle cuándo y dónde debe entregar la muestra. La detección de la calprotectina deberá ser **siempre anterior** al día y hora que el paciente tenga consulta con el digestólogo.

3. El paciente entregará la muestra de heces al coordinador del estudio el día y hora que le hayan comunicado previamente. Una vez analizada la CF, éste deberá introducir en el CRD electrónico el valor de la CF de manera que el digestólogo disponga del resultado antes de que el paciente acuda a consulta.

DIGESTÓLOGO

4. El paciente acudirá el día citado al servicio de digestivo. En función del resultado de la CF el digestólogo continuará con el resto de pruebas establecidas según protocolo.
Si el paciente estuviera tomando AINEs y el resultado de la CF estuviera entre 80-160 µg/g el digestólogo derivará de nuevo al paciente al reumatólogo para que valore, siempre que el paciente esté de acuerdo , el retiro de los AINEs , durante al menos 2 semanas. Una vez pasado este tiempo se repetirían los pasos de 2-4.

Anexo 3. Estrategia a seguir según resultado de la CF, pruebas adicionales y anamnesis



* Si existiera contraindicación para la realización de la endoscopia por cápsula (incapacidad para deglutirla, capsula Patency patológica, etc) sería necesaria la realización de una entero-resonancia magnética

** A criterio del reumatólogo y si el paciente acepta