Prevalencia de enfermedad Inflamatoria Intestinal no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis

MANUAL DEL INVESTIGADOR

Investigadores Principales: Ana Gutiérrez Casbas, Jesús Sanz Sanz
Comité Científico: Jordi Gratacós, Ignacio Martín Jiménez, Iago Rodríguez Lago, Elisa Trujillo Martín.
Coordinación metodológica: Zulema Plaza**.** Unidad de Investigación. UI-SER

Estadística: Fernando Alonso. UI SER.

Monitorización: Jesús Tomás Sánchez y Nuria Montero. UI SER.

Marzo, 2021 Versión 1.0

Patrocinado por:

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN

2. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

-2.1 CENTROS

-2.2 RESPONSABLES Y COLABORADORES

2.2.1 Servicio de Reumatología.

2.2.2 Servicio de Digestivo.

2.2.3 Coordinador del estudio

2.2.3 De la UI de la SER.

2.2.4 De la CRO Bioclever

3. MATERIALES

4. SELECCIÓN DE PACIENTES

5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

6. RECOGIDA DE DATOS

6.1 Variables a recoger por el reumatólogo

6.2 Variables a recoger por el digestólogo

7. INTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA Y CONSERVACION DE LAS MUESTRAS DEL ESTUDIO

7.1 Muestras de Calprotectina Fecal

7.2 Muestras para el subestudio de proteoma y microbioma

8. DATOS DE CONTACTO DURANTE LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

9. ANEXOS

1. INTRODUCCIÓN

- El proyecto EISER es un estudio transversal observacional y multicéntrico, cuyo objetivo primario es estimar la prevalencia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis (espondiloartritis axial radiográfica, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica axial, artritis psoriásica periférica y artritis psoriásica mixta en España.

- Los objetivos secundarios son: a) estimar la prevalencia de EII, asintomática o subclínica, no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis(EspA), b) Evaluar los niveles de calprotectina fecal (CF) en pacientes con EspA sin diagnóstico previo de EII, tanto en aquellos con síntomas digestivos como sin ellos, y su asociación con variables demográficas, clínicas, analíticas y hallazgos de endoscopia, c) Identificación de marcadores proteicos en sangre asociados a EII en pacientes con Artritis Psoriásica (APs,) d) Estudiar la microbiota intestinal de pacientes con APs y evaluar su asociación con síntomas gastrointestinales, niveles de CF y los hallazgos de endoscopia, e) Evaluar el impacto en la calidad de vida de la afectación intestinal en pacientes con EspA, f) Evaluar la utilidad de las características clínicas como herramientas de cribado de EII en pacientes con EspA, g) Evaluar la preferencia de los pacientes con EspA en la forma de administración (vía, frecuencia) del tratamiento y la influencia de la afectación gastrointestinal.

- Este manual es una guía para el buen desarrollo del estudio y como tal debe ser leído y entendido tanto por el **responsable** como por los **colaboradores** del estudio en cada centro participante **antes de iniciar el reclutamiento de pacientes**. En caso de no ser posible la lectura por todos los colaboradores en cada centro, el responsable designado en cada uno se compromete a contar debidamente la información que aquí se recoge.

- Se trata de un estudio de colaboración entre el servicio de Reumatología y el de Digestivo, por lo que a efecto del estudio lo dirigen dos Investigadores Principales (IPs), a los que se puede recurrir para tratar cualquier tema relacionado con el mismo: Jesús Sanz Sanz (jesussanzsanz4@gmail.com) como IP reumatólogo y Ana Gutiérrez Casbas (gutierrez_anacas@gva.es) como IP digestólogo.

- Si le surge alguna duda durante la lectura de este manual a nivel logístico póngase en contacto con la coordinadora del proyecto en la Unidad de Investigación (UI) de la SER, Zulema Plaza (zulema.plaza@ser.es).

2. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

2.1 CENTROS

Durante el mes de junio de 2020 se abrió convocatoria publica para reclutamiento de los centros. Los centros interesados en participar rellenaron un documento de viabilidad, firmado por los jefes de los servicios de Reumatología y de Digestivo. Durante el mes de julio se realizó la selección final de los centros, y se informó posteriormente por correo electrónico a los centros incluidos y excluidos. Actualmente hay 13 centros de complejidad 4-5 que cuentan con la participación y coordinación de los servicios de Reumatología y de Digestivo.

Todos han acreditado 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.

A continuación, se detalla el listado de centros:

- Hospital Regional Universitario de Málaga
- Hospital Reina Sofía
- Hospital de Cabueñes
- Hospital Son Llatzer
- Hospital Universitario de Canarias
- Hospital Parc Taulí
- Hospital de Basurto
- Hospital de Galdakao
- Complejo Hospitalario de A Coruña
- Complejo Hospitalario de Santiago
- Hospital Puerta de Hierro
- Hospital Universitario Gregorio Marañón
- Hospital Santa Lucia

2.2 RESPONSABLES Y COLABORADORES

Este estudio se realiza con la colaboración de dos servicios dentro de cada hospital: servicio de Reumatología y el de Digestivo. Por lo tanto, en cada centro habrá **dos investigadores responsables** (uno de cada servicio) y podrá haber, además, tantos investigadores colaboradores como se acuerde en el servicio.

Tanto los IPs del centro, como los investigadores colaboradores, deberán firmar el compromiso de colaboración del centro. El IP de cada servicio coordinará a los investigadores colaboradores, comunicándoles todos los aspectos relacionados con el estudio y con los criterios de selección de los pacientes. Y mantendrá estrecha comunicación con el IP del otro servicio. Es muy importante que, siempre que sea posible, el IP de cada servicio continúe siéndolo a lo largo de toda la duración del estudio, para garantizar la homogeneidad en el proceso de la recogida de datos. Si esto no fuera posible, deberá procurar trasmitir correctamente toda la información del estudio a la persona que le sustituya.

Además, en cada centro se designará, preferiblemente, un solo **coordinador del estudio** que se encargue de ambos servicios o, en casos puntuales, uno por cada servicio. En caso necesario, se puede designar para esta tarea a uno de los investigadores colaboradores del estudio o el IP del servicio en cuestión.

En los siguientes párrafos se especifican más en detalle las funciones de cada rol dentro de cada servicio.

2.2.1 Servicio de Reumatología.

- *Investigador Principal o Investigadores Colaboradores:*

  Las funciones del IP y de los colaboradores son:

  - Identificar pacientes con EspA que cumplan los criterios de selección en una de las visitas habituales al centro. Informar a los sujetos objeto de la investigación mediante la Hoja de Información del paciente (HIP) y obtener su Consentimiento Informado (CI).

  - Identificar e informar a los sujetos con APs mediante la HIP y obtener su CI para la

participación en el subestudio de proteoma y microbioma

- Completar la visita del estudio
- Responder las incidencias detectadas en la monitorización remota
- Guardar el archivo del estudio (protocolo, CI, tablas de reclutamiento, compromisos del investigador, etc.) así como cualquier documento fuente que se haya generado para el estudio durante 5 años.
- Informar al CEIC de la marcha del estudio.
- Tener disponible la información sobre el estado del estudio y del seguimiento cuando lo requieran desde la UI-SER o los IPs del proyecto.
- Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- Derivar al digestólogo de su centro a todos los participantes.
- Deberá ponerse en contacto con la UI-SER para informar de cualquier cambio en el equipo colaborador.
- Tener una comunicación estrecha con el servicio de Digestivo para evitar la pérdida de información que pueda interferir en el estudio.

2.2.2 Servicio de Digestivo:

- *Investigador Principal o Investigadores Colaboradores:*

Las funciones del IP y de los Investigadores Colaboradores:

- Evaluar al paciente y 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, establecidos por consenso por los IP y el CC del proyecto y recogidos en el protocolo.
- Completar la visita del estudio

- Responder las incidencias detectadas en la monitorización remota Guardar cualquier documento fuente que se haya generado para el estudio durante 5 años.

- Informar al CEIC de la marcha del estudio.

- Tener disponible la información sobre el estado del estudio y del seguimiento cuando lo requieran desde la UI-SER o el IP del proyecto.

- Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto.

- El responsable o los colaboradores del servicio de Digestivo deberán ponerse en contacto con la UI-SER para informar de cualquier cambio en el equipo colaborador.

- Tener una comunicación estrecha con el servicio de reumatología para evitar la pérdida de información que pueda interferir en el estudio.

2.2.3 *Coordinador del estudio en cada centro:*

- Registrar al paciente en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) electrónico.

- Rellenar el *patient log* de modo que se vincule el código del paciente con la historia clínica del paciente ***(anexo 1)***.

- Cumplimentar el CRD electrónico.

- Administrar cuestionario de calidad de vida (EuroQoL 5D- 5L) y de preferencias en la forma de administración del tratamiento de la EspA al paciente (***anexo 2***).

- Entregar tubo para la recogida de heces, para el posterior análisis de calprotectina fecal, y explicarle al paciente cómo debe ser la recogida de la muestra.

- Determinar la calprotectina fecal del estudio mediante el test rápido Quantum Blue® fCAL Extended de Bühlmann* e introducir el dato en el CRD electrónico **antes de que el paciente acuda a la visita con el digestólogo**.

- Para aquellos pacientes que presente APs y que hayan accedido a participar en el subestudio del proteoma y microbioma el coordinador tendrá que realizar las siguientes tareas adicionales:

1. Deberá entregarle al paciente un kit (rotulado previamente con el código del centro y el del paciente) que contendrá un tubo de heces y otro de sangre (ver sección 7.1). Y explicarle al paciente cómo debe ser la recogida de las muestras.

2. Avisar a la coordinadora científica del estudio (Zulema Plaza: zulema.plaza@ser.es) de las muestras que se van obteniendo para el control de las que se van extrayendo , así como control de stock de kits en el centro.

La recogida de las muestras para su envío a Estados Unidos (EEUU) la organiza la CRO Bioclever a través de Polar Express. Se producirán dos envíos a lo largo del estudio: cuando se alcance el 50% del reclutamiento y cuando se finalice el reclutamiento en el centro. . Cuando vaya a procederse al envio de las muestras el coordinador del estudio en cada centro deberá mandar escaneado el *requisition form* que acompañe a cada muestra, así como un listado de las muestras enviadas a la coordinadora científica del estudio. En el ***anexo 3*** puede encontrarse una guía rápida sobre el proceso de obtención de muestras del estudio.

2.2.4 De la UI- SER: Desde la UI-SER se realizarán las siguientes funciones:

- Supervisar las gestiones administrativas y logísticas con los CEIC y las gerencias de los hospitales.

- Coordinar el trabajo de campo y el envío del material a los centros.

- Llevar un registro de los pacientes incluidos en el estudio.

- Registrar a los pacientes con APs que han dado su consentimiento para participar en el subestudio de microbioma y proteoma. La coordinadora científica del estudio avisará a la CRO Bioclever cuando los centros tengan que organizar las recogidas de las muestras. Esta recogida se realizará en dos momentos: cuando los centros alcancen el 50% del tamaño muestral y cuando se termine la inclusión de pacientes en cada centro.

- Resolver posibles incidencias a nivel logístico durante el estudio.

- Realizar una monitorización online de todos los pacientes incluidos en la base de datos para garantizar la calidad de los mismo, y que no haya resultados inconsistentes o fuera

de rango. Los responsables de monitorizar el estudio confeccionarán un listado con los datos que precisan aclaración en cada hospital, identificando al paciente al que hacen referencia mediante su código correspondiente. Este listado se enviará a los investigadores, que contrastarán la información con la Historia Clínica o con otros documentos fuente para verificarla. Una vez comprobados y corregidas las incidencias en los datos por parte de los investigadores y corregidas en la plataforma, volverán a remitir el documento con las incidencias a la UI para que se compruebe que todas las inconsistencias detectadas han sido solucionadas.

- Realizar el análisis estadístico.
- Elaborar el informe final en colaboración con el IP del proyecto y el Comité Científico.
- Coordinar y mantener el proyecto activo.

2.2.5 De la CRO Bioclever:

- Organizar el envío del material a los centros del subestudio del proteoma y microbioma para pacientes con APs, durante el estudio

- Organizar la recogida y en el envío de las muestras del subestudio del proteoma y microbioma para pacientes con APs a EEUU a través de la empresa Polar Expres.

Tanto el envío del material a los centros como la recogida de las muestras en los centros deberá ser aprobada por la coordinadora científica del estudio.

3. MATERIALES EN EL ESTUDIO

Los centros investigadores recibirán de manera electrónica y en papel el protocolo completo del estudio, así como el CI (general y del subestudio), el CRD, manual de investigador, cuestionarios de calidad de vida, aprobación del CEIC, clasificación de la AEMPS y contrato con el centro. Toda esta documentación estará recogida y deberá almacenarse en el archivo del estudio.

Desde la UI-SER se facilitarán los datos de acceso para entrar al CRD electrónico.

Así mismo recibirán los materiales necesarios para la recogida y análisis de muestras:

- Máquina Quantum Blue de tercera generación para análisis de calprotectina fecal (1 por centro en aquellos centros que no poseían una al comienzo del estudio).
- Colectores para la recogida de heces para análisis de la calprotectina Fecal (60 por centro).
- Kits para la determinación de calprotectina fecal (60 por centro).
- Una Micropipeta 10-100µl y puntas desechables (1000 unidades)
- Vórtex.
- Kits para extracción de muestras para subestudio de proteoma y microbioma (15 al comienzo del estudio y posteriormente se irán enviando conforme se vaya acabando el stock en el centro). Cada kit contiene lo siguiente:

- Tubo de sangre PAXGene

- Tubo de Heces **OMNIGENGUT,** acompañado de instrucciones sobre cómo recoger la muestra de heces

- *Requisition form (**anexo 4**)*: Compuesto de una **copia en blanco** y otra autocopiativa en **amarilla**. El coordinador del estudio en el centro deberá rellenar

adecuadamente con los datos que se solicitan y conservarlo hasta el momento del envío. Cuando vaya a procederse a enviar las muestras a EEUU la **copia blanca** debe enviarse junto con las muestras mientras que la copia **amarilla** debe quedarse en el centro archivado junto al CI y otra documentación del paciente.

- Dos etiquetas que habrá que rellenar con el código del paciente y pegar en los tubos. El día que el paciente entregue las muestras habrá que registrarlo en las etiquetas. **Este día debe coincidir con el que se incluya en el *requisition form* como día de recogida.**

4. SELECCIÓN DE PACIENTES

La población de estudio será aquella que cumpla los siguientes criterios:

- 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 EspA según los criterios CASPAR para APs y ASAS para EsPAx (radiográfica y no radiográfica) *(**anexo 5**),* independientemente de la fecha de diagnóstico.
- Capaces de entender y firmar el CI, 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.

Se estima una participación 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 EspA que cumplan los criterios de selección en una de sus visitas habituales al servicio.

Además, en aquellos pacientes con APs el reumatólogo les ofrecerá participar en el subestudio de proteoma y microbioma.

De acuerdo con la estimación de prevalencia de EA y de APs del EPISER2016, se espera una relación APs: EA de 2:1.

5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

- En el presente estudio existen **dos** CIs:
  - Un CI que deben firmar **todos** los pacientes como requisito indispensable para participar en el estudio.
  - Un CI opcional para el subestudio que **solo** se les ofrecerá a aquellos pacientes con APs. Si el paciente no acepta participar en el subestudio podrá seguir participando en el estudio general sin prejuicio alguno.

- El investigador deberá explicarle debidamente el estudio al paciente y proporcionarle la HIP que contiene información detallada de sus derechos y de las implicaciones, tanto teóricas como prácticas, que tiene su participación en este proyecto.

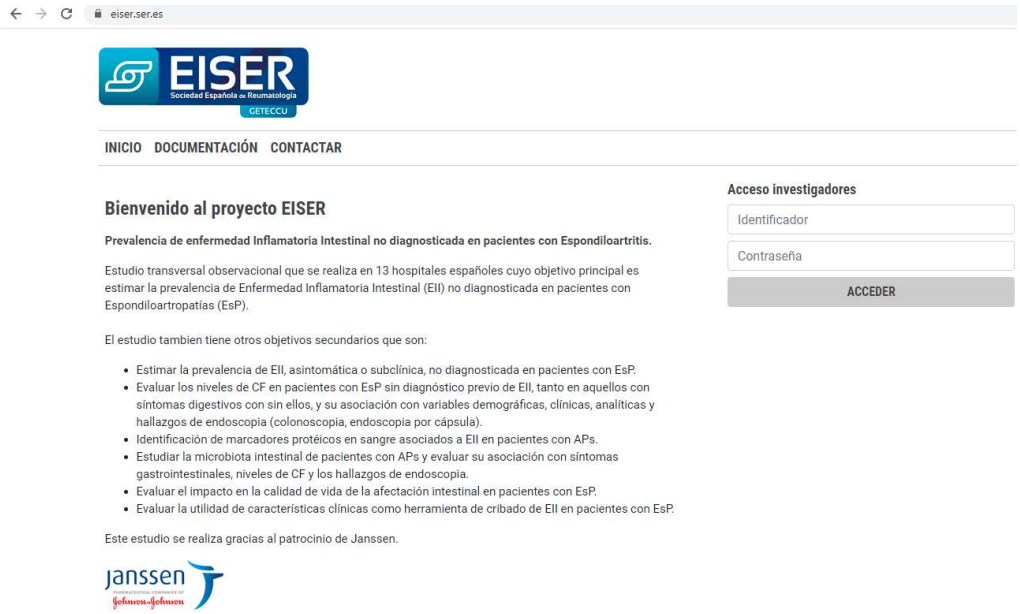
- Una vez leída esta información, y aclaradas las dudas que hayan podido surgir, se le pedirá al paciente que complete y firme las hojas correspondientes del CI. El modelo **deberá imprimirse y firmarse por duplicado**, de modo que haya **una copia para el paciente** que se le entregará, **y una copia para el médico** que deberá conservarse en el archivo del estudio. **En ningún caso se remitirán las hojas de CI a la SER.**

6. RECOGIDA DE DATOS

Todos los datos clínicos del paciente deben quedar recogidos en documentos fuentes que deberían ser principalmente la historia clínica o en su defecto el CRD en papel diseñado *ad hoc* para el estudio (al inicio del estudio se enviará a los centros participantes por mail una version imprimible para facilitar su cumplimentación y recogida de datos). Sin embargo, estos datos

solamente serán válidos una vez se registren en la plataforma informática expresamente diseñada para este fin. El CRD estará también disponible en formato PDF en la web.

El coordinador del estudio en el centro será el encargado de la recogida de datos en el CRD electrónico diseñado para el estudio. El acceso se realizará a través del siguiente dominio: https://eiser.ser.es/.



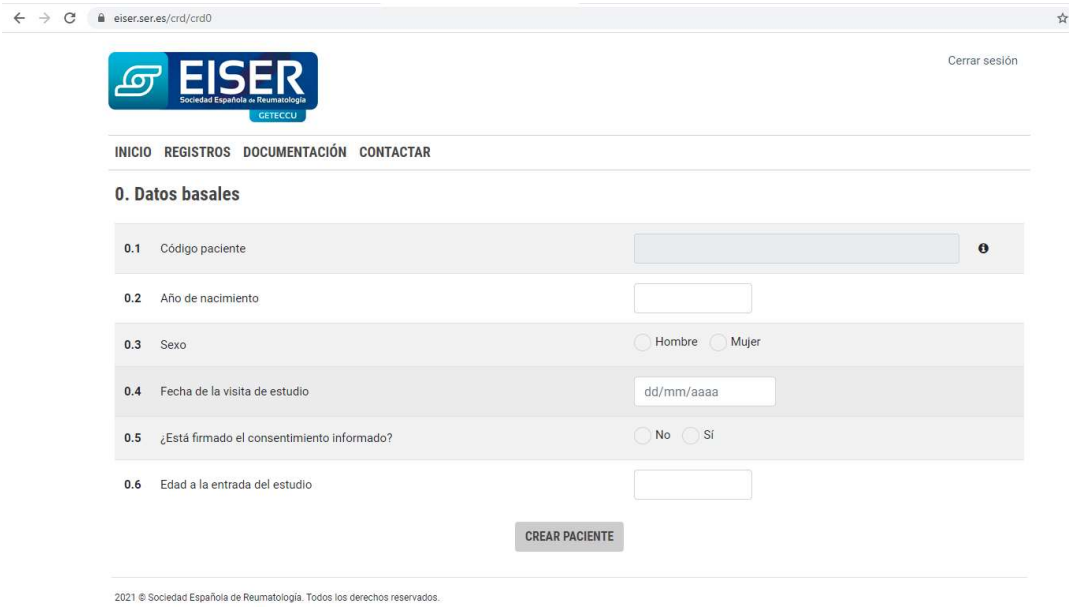
Desde la UI-SER se les facilitará acceso al CRD electrónico mediante una clave personal al IP y al coordinador/es dentro de cada centro.

Cada centro contará con un código de centro específico asignado. Cuando se incluya un paciente, la plataforma le dará un código de paciente de manera que cada paciente tenga un código de paciente único. El número del paciente será un código de 4 cifras (código de 2 cifras correspondiente al centro + código de 2 cifras correspondiente al paciente según su orden de inclusión en el centro). El código de cada centro puede consultarse en el ***anexo 6***.

Es importante tener en cuenta que en el caso de querer introducir un nuevo paciente en el CRD electrónico debe hacerse siempre desde el servicio de Reumatología. Una vez identificados en la plataforma se hará de la siguiente manera:

a. Para crear un nuevo paciente pulsaremos sobre “Crear nuevo paciente”

b. Se abrirá la pestaña "0. Datos basales" que tendrá que cumplimentar. El código del paciente se creará automáticamente una vez se hayan introducido los datos basales y se haya pulsado en la pestaña guardar.



Una vez creado el paciente por el servicio de Reumatología, ya aparecerá como paciente a completar por el servicio de Digestivo también.

c. A continuación, ambos servicios, podrán ir cumplimentando cada una de las secciones del CRD.

d. Desde el servicio de Reumatología se podrán consultar ciertos datos metidos

Para más detalles sobre como completar cada una de las secciones del CRD electrónico consultar el documento disponible en la plataforma electrónica llamado:" Instrucciones para completar CRD electrónico"

Los detalles sobre las variables a recoger en cada servicio se recogen a continuación:

6.1 VARIABLES A RECOGER POR EL REUMATÓLOGO

A continuación, se detallan las variables a recoger en el CRD del reumatólogo. Las instrucciones y posibles variaciones sobre las variables a recoger durante el estudio se irán actualizando en un documento que estará disponible en la página web del estudio.

Código paciente: *4 dígitos. Los dos primeros son los correspondientes al centro. Los 2 siguientes al paciente (por orden de inclusión en el estudio).*

Año de nacimiento: Formato (aaaa) Debe ser posterior a la fecha de nacimiento al menos 18 años. Edad a la entrada del estudio: Recoger la edad cuando el paciente firma para participar en el estudio.

Edad a la entrada del estudio: Se recogerá la edad del paciente en el momento que firma el consentimiento informado para participar en el estudio.

Sexo: Masculino o Femenino.

Fecha de visita al reumatólogo: Formato (dd/mm/aaaa).

Criterios de inclusión: Respuesta sí o no. En caso de que se marque no en alguno de los criterios el CRD no dejará seguir rellenando datos porque el paciente no será incluible en el estudio.

Criterios de exclusión: Respuesta sí o no. En caso de que se marque si en alguno el CRD no dejará seguir rellenando datos porque el paciente no será incluible en el estudio.

Hábito tabáquico: Tipo de fumador, número de cigarrillos diarios (por término medio), edad a la que empezó a fumar, edad a la que dejó de fumar.

Consumo de alcohol: Número de copas/vasos cada día de una semana habitual, dentro de los últimos 12 meses.

Cuestionario calidad de Vida (EuroQoL 5D- 5L): Recoger las respuestas dadas por el paciente en el cuestionario administrado.

Tratamiento actual de la EspA: Marcar si toma AINES o no. En caso de respuesta afirmativa marcar el último AINE que ha tomado (solo 1 opción). Especificar dosis en las últimas 2 semanas.

Toma de AINEs para otra patología distinta de la EspA: Respuesta sí o no.

Fecha de diagnóstico de EspA: Formato (dd/mm/aaaa). Si no se conoce el día exacto recoger como fecha el 15 del mes y año.

Tipo de EspA: Artritis psoriásica axial, Artritis psoriásica periférica, Artritis psoriásica mixta, Espondiloartritis axial radiográfica y Espondiloartritis axial no radiográfica

Firma consentimiento informado para subestudio de proteoma y microbioma: Solo en pacientes con APs. Respuesta sí o no

TOMA DE MUESTRAS (*información a recoger si el paciente tiene **APs y ha firmado el consentimiento infomado para participar en el subestudio de proteoma y microbioma***)

- ¿Se ha recogido muestra de sangre para análisis de proteoma?: Responder sí o no.
- Fecha de recogida: Si la respuesta anterior es afirmativa recoger fecha de recogida de la muestra: Formato (dd/mm/aaaa).
- ¿Se ha recogido muestra de heces para análisis de microbioma?: Responder sí o no.
- Fecha de recogida: Si la respuesta anterior es afirmativa recoger fecha de recogida de la muestra: Formato (dd/mm/aaaa).

Actividad de la EspA:

- Valoración global del paciente: Según respuestas dadas por el paciente en el cuestionario *(**anexo 7**)*.
- De la analítica más reciente recoger: fecha, valor de Velocidad de sedimentación (VSG); valor de Proteína C-reactiva (PCR). Recoger al menos uno de los dos valores.
- NAD68: Número de articulaciones dolorosas (máximo 68).
- NAT66: Número de articulaciones Tumefactas (máximo 66).
- BASDAI (***anexo 8***) (Rellenar en aquellos pacientes con afectación axial): Según respuestas dadas por el paciente en el cuestionario,
- En caso de APs con afectación periférica: Nivel general de dolor articular durante la última semana descrito por el paciente (de 0- ninguno, a 10- muy fuerte).
- En caso de APs: Área de superficie corporal afectada por la psoriasis (BSA %).

Uso de FAME (fármacos modificadores de enfermedad): Formato (dd/mm/aaaa). La fecha de inicio no puede ser anterior a la fecha de diagnóstico de la EspA. Si no se conoce el día registrarlo como 15 del mes y año. Se pueden marcar varias opciones de FAME.

Pregunta sobre preferencia en la forma de administración del tratamiento de EspA:

- ¿Qué vía de administración del tratamiento prefiere el paciente?: Explicar al paciente la implicación de cada una: (Elegir solo una opción) Oral; subcutánea; intravenosa.
- ¿Qué frecuencia de administración del tratamiento prefiere el paciente? (Elegir solo una opción): Varias veces al día; una vez al día; varias veces a la semana; una vez a la semana; varias veces al mes; una vez al mes; menos de una vez al mes.
- ¿Qué es más importante para el paciente, la vía de administración o la frecuencia? (Elegir solo una opción): Mucho más importante la vía de administración; Más importante la vía de administración, pero no mucho; Mucho más importante la frecuencia de administración; Más importante la frecuencia de administración, pero no mucho; Las 2 por igual; Ninguna de las 2.

Patología digestiva: Si o no. Si la respuesta es afirmativa especificar el tipo: Ulcerosa, reflujo gástrico, cálculos biliares, hepática (especificar cuál), otra (especificar).

- Rectorragia sin semiología hemorroidal evidente: Respuesta sí o no.
- Diarrea crónica (> 4 semanas) de características orgánicas (diarrea acuosa, o que despierta al paciente por la noche, o con síntomas acompañantes como pérdida de peso, fiebre, o signos de malabsorción, o que se acompaña de manifestaciones extraintestinales de EII): Respuesta sí o no.
- Dolor abdominal crónico (más de 4 semanas de evolución; persistente o recidivante): Respuesta sí o no.
- Manifestaciones extraintestinales de EII: Respuesta sí o no. Si la respuesta es afirmativa especificar cual: colangitis esclerosante primaria, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, epiescleritis, estomatitis aftosa, otra (especificar).
- Enfermedad perianal: Respuesta sí o no. Si la respuesta es afirmativa especificar cual: fisura, fistula (especificar si simple o compleja), absceso, colgajo cutáneo, ulceración, estenosis anal. Especificar cuándo ha presentado enfermedad perianal (pasado o presente). Puede elegirse ambas opciones.
- Anemia ferropénica o ferropenia: Respuesta sí o no.
- Fiebre o febrícula (sin focalidad aparente y de más de una semana de duración): Respuesta sí o no.
- Pérdida de peso no explicable por otras causas: Respuesta sí o no.
- Antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal: Respuesta Si o no.

A rellenar en caso de que el digestólogo remita para valoración de la interrupción del tratamiento con AINE durante 2 semanas por tener cifras de calprotectina fecal entre 80 y 160 µg/g:

- ¿Ha acudido el paciente para valoración de la interrupción del AINE?: Respuesta sí o no.
- ¿Se ha interrumpido el tratamiento con AINE? Respuesta sí o no.
- Fecha de retirada del AINE : Formato (dd/mm/aaaa).

6.2 VARIABLES A RECOGER POR EL DIGESTÓLOGO

A continuación, se detallan las variables a recoger en el CRD del reumatólogo. Las instrucciones y posibles variaciones sobre las variables a recoger durante el estudio se irán actualizando en un documento que estará disponible en la página web del estudio.

Código paciente: (el mismo que se asignó en la visita en Reumatología)

Fecha de la visita a Digestivo: Formato (dd/mm/aaaa).

Calprotectina fecal: Dato en µg/g.

IMPORTANTE: Si el resultado es 80-160µg/g y el paciente toma AINE, hay que remitir de nuevo a Reumatología para valoración de la interrupción del AINE durante dos semanas y repetir el test de calprotectina a las 2 semanas de la retirada del AINE.

Fecha de realización de segunda calprotectina fecal: Formato (dd/mm/aaaa).

Calprotectina fecal (segunda medida): Dato en µg/g.

Manifestaciones clínicas relacionadas con EII

Antecedentes familiares de EII: Respuesta sí o no.

Clínica compatible con EII: Respuesta sí o no.

Fecha de inicio de los síntomas de EII: Responder en caso de haber respondido si en la pregunta anterior. Formato mm/aaaa.

- Rectorragia sin semiología hemorroidal evidente: Respuesta sí o no.
- Diarrea crónica (> 4 semanas) de características orgánicas (diarrea acuosa, o que despierta al paciente por la noche, o con síntomas acompañantes como pérdida de

peso, fiebre, o signos de malabsorción, o que se acompaña de manifestaciones extraintestinales de EII): Respuesta sí o no.

- Dolor abdominal crónico (más de 4 semanas de evolución; persistente o recidivante): Respuesta sí o no.
- Manifestaciones extraintestinales de EII: Respuesta sí o no. Si la respuesta es afirmativa especificar cual: colangitis esclerosante primaria, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, epiescleritis, estomatitis aftosa, otra (especificar).
- Enfermedad perianal: Respuesta sí o no. Si la respuesta es afirmativa especificar cual: fisura, fistula (especificar si simple o compleja), absceso, colgajo cutáneo, ulceración, estenosis anal. Especificar cuándo ha presentado enfermedad perianal (pasado o presente). Puede elegirse ambas opciones.
- Anemia ferropénica o ferropenia: Respuesta sí o no.
- Fiebre o febrícula (sin focalidad aparente y de más de una semana de duración): Respuesta sí o no.
- Pérdida de peso no explicable por otras causas: Respuesta sí o no.
- Astenia: Respuesta sí o no.
- Déficit de B12: Respuesta sí, no o no realizada.

Colonoscopia: Marcar si se ha realizado o no

- Fecha de la colonoscopia: Formato dd/mm/aaaa
- Se alcanza ciego: Respuesta sí o no.
- Ileoscopia: Respuesta sí o no.
- Escala de Boston: Estima la preparación para la colonoscopia. Marcar puntuación (0-3) distintos segmentos del colon en colon (derecho, transverso, izquierdo).
- Colonoscopia válida: Respuesta sí o no. La colonoscopia solo es válida si se cumple: ciego = sí + ileoscopia = Sí + Boston = 2-3 en todos los segmentos.
- Colonoscopia normal: Respuesta sí o no.
- Hallazgos compatibles con EII en la colonoscopia: Respuesta sí o no.
- Tipo de lesiones: Se pueden elegir varias respuestas de entre las disponibles: Eritema, aftas, friabilidad, ulceras superficiales, ulceras profundas, estenosis.
- Localización de las lesiones: Se pueden elegir varias respuestas de entre las disponibles: íleon terminal, ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma y recto.

- Resultado biopsia: Se pueden elegir varias opciones de entre las disponibles: abscesos crípticos, granulomas, depleción de mucina, distorsión, arquitectura, criptitis, atrofia de criptas erosión-ulceración, plasmocitosis basal, metaplasia de Paneth, infiltrado agudo (neutrofílico), infiltrado crónico.
- Diagnóstico endoscópico: Responder si la respuesta a hallazgos compatibles con EII en la colonoscopia es afirmativa. Marcar **solo** una opción: Crohn, Colitis ulcerosa o EII inclasificable.
- Si se diagnostica enfermedad de Crohn: recoger la siguiente información para el cálculo del **SES-CD (***Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn´s Disease* **)(*anexo 9)*** en los distintos segmentos (ileón, colon derecho, colon transverso, colon descendente,sigma y recto). **La puntuación se calculará de forma automática en el CRD electrónico:**

  Presencia y tamaño de las ulceras: Elegir una opción por segmento

  ☐ No ☐ 1-5 mm ☐ 5-20 mm ☐ >20 mm

  Extensión de las úlceras: Elegir una opción por segmento

  ☐ No ☐ <10% ☐ 10-30% ☐ >30%

  Superficie afectada por la enfermedad: Elegir una opción por segmento

  ☐ No ☐ <50% ☐ 50-75% ☐ >75%

  Presencia y tipo de estenosis: Elegir una opción por segmento

  ☐ No ☐ única ☐ múltiple ☐ no se puede pasar

- Si se diagnostica colitis ulcerosa, recoger la siguiente información para el cálculo del Índice de severidad endoscópica en Colitis Ulcerosa (UCEIS) (***anexo 9***) por segmentos (ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma y recto). **La puntuación se calculará de forma automática en el CRD electrónico):**

  Patrón vascular: Elegir una opción por segmento

  ☐ Normal ☐ pérdida focal ☐ ausencia completa

  Hemorragia: Elegir una opción por segmento

  ☐ No ☐ mucosa

☐ luminal mínima ☐ luminal moderada o severa

Erosión/ulcera: Elegir una opción por segmento

☐ No ☐ erosiones

☐ úlceras superficiales ☐ úlceras profundas

- Otros hallazgos en la colonoscopia. Respuesta sí o no. Si la respuesta es afirmativa indicar cual entre las siguientes opciones. Se pueden elegir varias respuestas: Pólipos, colitis isquémica, cáncer colorrectal, colitis infecciosa, otra (indicar cuál).

Endoscopia con cápsula

- Marcar si se ha realizado o no.
- Fecha de la prueba: Formato (dd/mm/aaaa).
- Resultado: Indicar si es normal o patológico.
- Hallazgos: En caso de que el resultado sea patológico. Pueden elegir varias respuestas) entre los siguientes: eritema, aftas, úlceras, estenosis, otro (indicar cuál).
- Localización de las lesiones: En caso de que el resultado sea patológico indicar hallazgo. Se pueden elegir varias respuestas entre los siguientes: duodeno, yeyuno, íleon, ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma, recto.
- Índice de Lewis (***anexo 9***): Recoger dato del informe médico.

Entero-RM

- Marcar si se ha realizado o no.
- Fecha de la prueba: Formato (dd/mm/aaaa).
- RM normal: Responder sí o no.
- RM compatible con EII: Responder solo si la RM no es normal.
- Otros hallazgos: Responder solo si la RM no es normal. Indicar hallazgos.
- Localización de las lesiones: En caso de que el resultado sea patológico indicar localización. Se pueden elegir varias respuestas entre las siguientes: duodeno, yeyuno, íleon, ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma, recto.
- Tipo de lesiones: En caso de que el resultado sea patológico indicar lesiones en cada segmento (duodeno, yeyuno, íleon, ciego-colon ascendente, colon transverso, colon

descendente, sigma, recto). Se pueden elegir varias respuestas entre las siguientes: patrón inflamatorio, estenosis, fístulas y absceso.

- Score MaRIA simplificado por segmentos: La puntuación se calculará en el CRD electrónico de forma automática. Elegir una opción en cada segmento (íleon, ciego-colon ascendente, colon transverso, colon descendente, sigma, recto): engrosamiento >3 mm, edema, hipertrofia grasa, úlceras.

Diagnóstico de EII: Responder sí o no

Diagnóstico de otra patología digestiva: Responder si o no. Si la respuesta es afirmativa especificar cuál.

Tipo de EII: Escoger una opción de entre las siguientes: Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, EII inclasificable.

Clasificación:

Si es EC, responder a los siguientes ítems de la clasificación de Montreal:

- Edad al diagnóstico de la EC (según Montreal): A1 (16 años), A2 (17-40 años), A3 (>40 años).
- Localización de la EC (según Montreal). Elegir solo una opción: L1 (ileon), L2 (colon), L3 (ileocólico) o Localización alta (L4).
- Patrón clínico de la EC (según Montreal). Elegir solo una opción: B1 (inflamatorio), B2 (estenosante) o B3 (penetrante).
- ¿Enfermedad perianal? Responde sí o no.

Si es CU o EII inclasificable*, responder a los siguientes ítems de la clasificación de Montreal:*

- Extensión (según Montreal) Elegir solo una opción: E1(proctitis), E2(colitis izquierda), E3(colitis extensa)
- Gravedad (según Montreal) Elegir solo una opción: S0(inactividad), S1(leve), S2(moderado) y S3 (grave)

7. INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA Y CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

7.1 MUESTRAS DE CALPROTECTINA

1. Cuando el paciente firme el CI para participar en el estudio el coordinador del estudio designado en cada centro debe registrarlo a través de la plataforma electrónica.

2. Posteriormente le proporcionará al paciente un tubo específico para la recogida de heces (*fig. 1*) para el análisis de calprotectina. Este tubo debe conservarse en nevera hasta el momento en el que se produzca la recogida de la muestra *(anexo 10).*

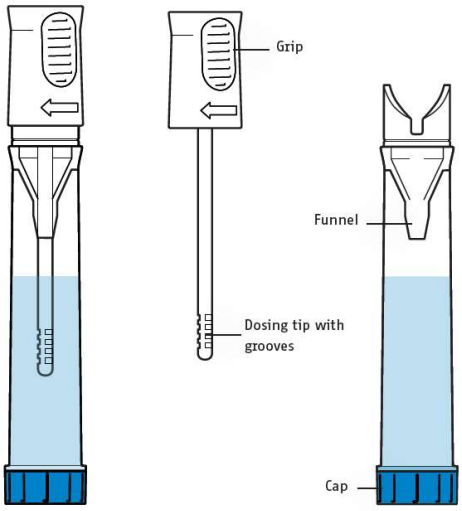


Figura 1: Tubo colector de heces Calex® para análisis de calprotectina fecal

El tubo debe ir debidamente rotulado con el número del paciente asignado a la entrada del estudio mediante la plataforma. Proporcionará al paciente la hoja de instrucciones para la recogida de la muestra *(fig. 2).*

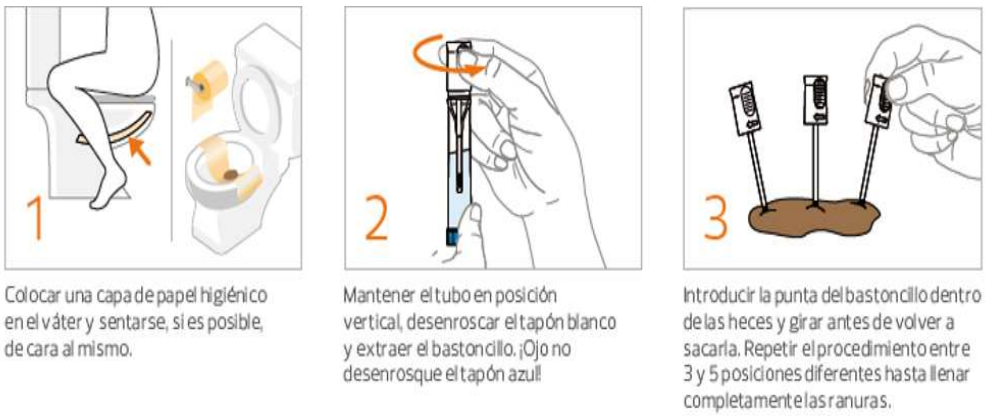


Figura 2: Instrucciones para la recogida de heces en el tubo específico Calex®

3. Se acordará con el paciente un día de entrega que deberá ser lo más pronto posible para su análisis.

4. El día acordado, el paciente entregará la muestra al coordinador del estudio que deberá realizar el análisis de calprotectina fecal mediante el dispositivo Quantum Blue® siguiendo las instrucciones del fabricante. Una vez recogida la muestra en el tubo Calex® si la muestra no pudiera analizarse el mismo día de la recogida puede mantenerse refrigerada un máximo de 15 días *(anexo 9*).

5. Una vez obtenga el dato de la calprotectina fecal deberá Introducirlo en el CRD electrónico para que esté disponible el día que el paciente vaya a consulta con el digestólogo. La muestra restante en el tubo se congelará a -20ºC por si hubiera que repetir el análisis por alguna razón.

Para información más detallada sobre conservación de los reactivos, de los tubos Calex ®y de las muestras ver *anexo 10*.

7.2 MUESTRAS PARA SUBESTUDIO DE PROTEOMA Y MICROBIOMA

Solo para pacientes con APs que firmen para participar en el subestudio de proteoma y microbioma.

Se obtendrán dos muestras:

1. Una muestra de heces. Se recogerá en un tubo de OMNIGENGUT. El paciente debería coger una muestra de heces en el tubo proporcionado el mismo día que entregue las

heces para el análisis de la calprotectina. ¡MUY IMPORTANTE! Cada muestra debe ir en su tubo específico. Una vez el paciente recoja las heces deberá entregárselo al coordinador del estudio que congelará la muestra a -20C° hasta el momento del envío de las muestras. NUNCA ALMACENAR A -80°C.

2. Una muestra de sangre en un tubo de paxgene. Esta muestra debería obtenerse el mismo día que le extraiga de manera local sangre al paciente. Una vez que se lo extraigan el coordinador debe almacenarlo a -20C°

Ambas muestras se almacenarán a -20C° junto con el *requisition form* debidamente relleno (ver sección 3: Materiales del estudio para más detalles e como rellenarlo).

Hay que avisar a la coordinadora científica del estudio (Zulema Plaza: zulema.plaza@ser.es) de las muestras que se van obteniendo para el control de stock de kits en el centro, y de cuando se deben organizar las recogidas.

8. DATOS DE CONTACTO

- Si le surge alguna duda durante la lectura de este manual, por favor, póngase en contacto con:

Zulema Plaza Almuedo

Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología

C/ Marqués de Duero 5. Madrid. 28001. Tfno.: 91-5767799

Correo electrónico: zulema.plaza@ser.es

Anexo 1: *Patient log*

PATIENT IDENTIFICATION LOG

Nombre Investigador Principal *					**Pag____de_____**
Título del estudio: EISER: "Prevalencia de enfermedad Inflamatoria Intestinal no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis".					**Código centro: _____**
Sponsor	**Fundación Española de Reumatología**				
Numero paciente en el estudio (como aparece en el CRD)	**Fecha firma Consentimiento Informado (dd/mm/yyyy)**	**Nombre y apellidos del paciente**	**Fecha de nacimiento (dd/mm/yyyy)**	**Numero de teléfono**	**Numero de historia clínica**

Este documento es de uso interno y debe ser guardado en el archivo del investigador (NUNCA debe enviarse al Sponsor)

A rellenar el dia del cierre del estudio: Nombre del IP* _____ Firma _____ Día _____

*Aunque en este estudio haya dos investigadores responsables (uno en cada servicio) a efectos legales el Investigador Principal será el responsable de Reumatología

Anexo 2: Cuestionario calidad de vida

Cuestionario de Salud.

Versión en español para España

(Spanish version for Spain)

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.

MOVILIDAD

- No tengo problemas para caminar ❑
- Tengo problemas leves para caminar ❑
- Tengo problemas moderados para caminar ❑
- Tengo problemas graves para caminar ❑
- No puedo caminar ❑

AUTO-CUIDADO

- No tengo problemas para lavarme o vestirme ❑
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme ❑
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme ❑
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme ❑
- No puedo lavarme o vestirme ❑

ACTIVIDADES COTIDIANAS *(Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)*

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas ❑
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas ❑
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas ❑
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas ❑
- No puedo realizar mis actividades cotidianas ❑

DOLOR / MALESTAR

- No tengo dolor ni malestar ❑
- Tengo dolor o malestar leve ❑
- Tengo dolor o malestar moderado ❑
- Tengo dolor o malestar fuerte ❑
- Tengo dolor o malestar extremo ❑

ANSIEDAD / DEPRESIÓN

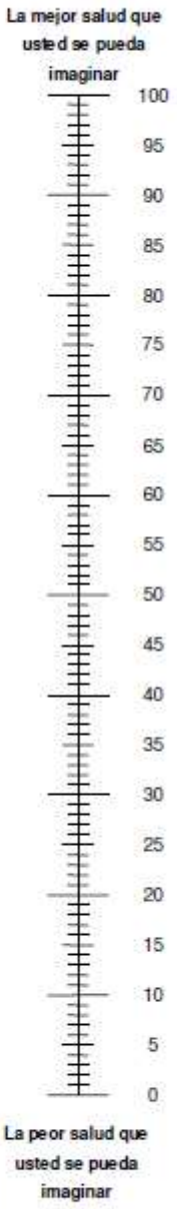
- No estoy ansioso ni deprimido ❑
- Estoy levemente ansioso o deprimido ❑
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido ❑
- Estoy muy ansioso o deprimido ❑
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido ❑

Spanish (Spain) v.2 © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.

  0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY = ☐



Spanish (Spain) v.2 © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

CUESTIONARIO SOBRE PREFERENCIAS EN LA FORMA DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO DE LA EspA

Las 3 siguientes preguntas hacen referencia a las preferencias del paciente, independientemente del tratamiento que esté tomando en la actualidad:

¿Qué vía de administración del tratamiento prefiere el paciente? *(explicar al paciente las implicaciones de cada una)*

□ Oral □ Subcutánea □ Intravenosa

¿Qué frecuencia de administración del tratamiento prefiere el paciente?

□ Varias veces al día

□ 1 vez al día

□ Varias veces a la semana

□ 1 vez a la semana

□ Varias veces al mes

□ 1 vez al mes

□ Menos de 1 vez al mes

¿Qué es más importante para el paciente, la vía de administración o la frecuencia?

□ Mucho más importante la vía de administración

□ Más importante la vía de administración, pero no mucho

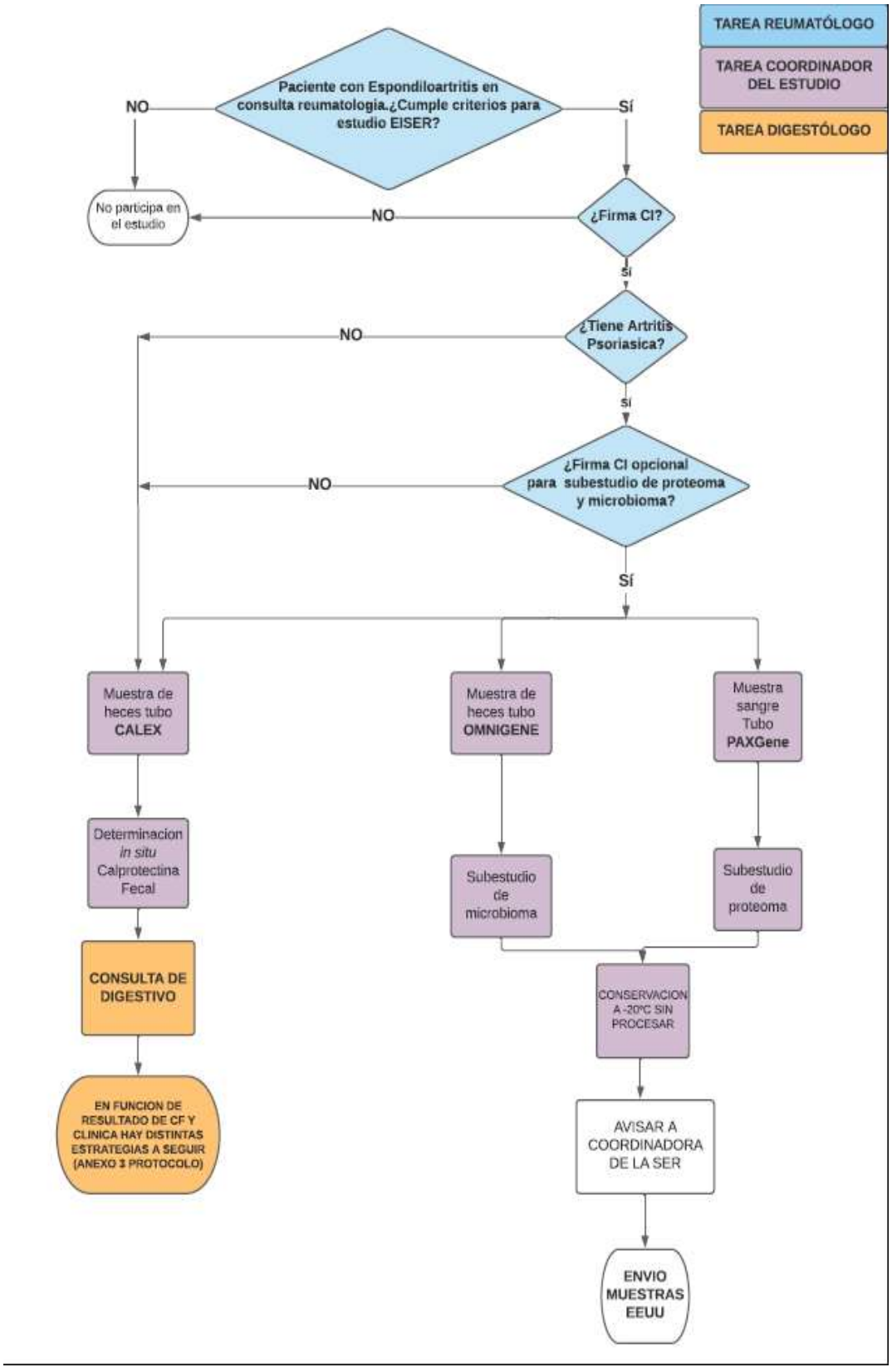
□ Mucho más importante la frecuencia de administración

□ Más importante la frecuencia de administración, pero no mucho

□ Las 2 por igual

□ Ninguna de las 2

Anexo 3: Esquema recogida muestras del estudio



Anexo 4: *Requisition Form*

BioClever	Código AEMPS: FER-PRE-2020-01	Estudio EISER

Study Title	**Estudio EISER: "Prevalencia de enfermedad Inflamatoria Intestinal no diagnosticada en pacientes con Espondiloartritis".**
Sponsor	**Fundación Española de Reumatología**

Requisition Form

Código de CENTRO: ____

Datos del PACIENTE

Código de paciente: _____

Fecha de nacimiento (MM/AAAA): __/____

Género : ☐ Masculino ☐ Femenino

Datos muestra HECES

Fecha de recogida (DD/MM/AAAA): __/__/____

Hora de recogida (formato 24h): _____:_____

No recogida ☐

Datos muestra SANGRE

Fecha de recogida (DD/MM/AAAA): __/__/____

Hora de recogida (formato 24h): _____:_____

No recogida ☐

Datos de la persona que completa el presente documento

Nombre y Apellidos: _____

Teléfono(s) de contacto: _____

All rights reserved. No part of this material may be reproduced or copied in any form by any means (written, electronic, photocopying, recording or otherwise) without the prior consent of BioClever.

Anexo 5: Criterios CASPAR para APs y ASAS para EsPAx

Para cumplir los <u>criterios **CASPAR**</u> el paciente tiene que tener en enfermedad inflamatoria articular (periférica, espinal o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de las 5 categorías siguientes:

1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis

- Presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo*

-La historia personal de psoriasis es la historia de psoriasis que puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y otro personal sanitario cualificado

La historia familiar de psoriasis es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente

2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis observados en la exploración actual

3. Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores serán los del laboratorio local de referencia

4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo

5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en radiografías simples de las manos o los pies

<u>Criterios ASAS para EsPAx</u> en paciente menores de 45 años con dolor lumbar mayor de 3 meses

Diagnóstico radiológico de sacroileítis y 1 o más características de espondiloartritis	**HLAB27+ y dos o más características de espondiloartritis**
<u>Características de la espondiloartritis</u> - <u>Dolor inflamatorio bajo</u> - <u>Artritis</u> - <u>Enteritis</u> - <u>Uveítis</u> - <u>Dactilitis</u> - <u>Psoriasis</u> - <u>Crohn/colitis</u>	*<u>Diagnóstico radiológico de sacroileitis</u>* - Inflamación activa(aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EspA - Sacroileítis radiológica definida acorde con los criterios de Nueva York(grado>2 bilateral o grado 3-4 unilateral)

Anexo 6: Códigos centros participantes

CODIGO CENTRO	NOMBRE HOSPITAL
01	Hospital Puerta de Hierro
02	Hospital Regional Universitario de Málaga
03	Hospital Reina Sofía
04	Hospital de Cabueñes
05	Hospital Son Llatzer
06	Hospital Universitario de Canarias
07	Hospital Parc Taulí
08	Hospital de Basurto
09	Hospital de Galdakao
10	Complejo Hospitalario de A Coruña
11	Complejo Hospitalario de Santiago
12	Hospital Universitario Gregorio Marañón
13	Hospital Santa Lucia

Anexo 7: Valoración Global de la Enfermedad

¿Cómo de activa estuvo su enfermedad reumática en global durante la última semana? (<u>fíjese en que en esta pregunta el 0 representa la mejor situación y el 10 la peor situación</u>)

Sin actividad

Muy activa

Anexo 8: Cuestionario BASDAI

BASDAI

Por favor, marque con una X el recuadro que representa su respuesta (ejemplo [X])
Todas las preguntas se refieren a **la última semana.**

1. ¿Cómo describiría el grado global de fatiga / cansancio que ha experimentado?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ausente — muy intensa

2. ¿Cómo describiría el grado global de dolor en **cuello, espalda o caderas** debido a su enfermedad?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ausente — muy intenso

3. ¿ Cómo describiría el grado global de dolor-hinchazón **en otras articulaciones fuera de** cuello, espalda o caderas?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ausente — muy intenso

4. ¿ Cómo describiría el grado global de malestar que ha tenido en zonas dolorosas al tacto o a la presión?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ausente — muy intenso

5. ¿ Cómo describiría el grado global de rigidez matutina que ha tenido al despertar?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ausente — muy intensa

6. ¿Cuánto tiempo dura su rigidez matutina tras despertarse?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

0 horas — 1 hora — 2 horas o más

Anexo 9: Índices Digestivos

SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn´s Disease)

VARIABLE	0	1	2	3
Tamaño úlcera	No	Úlceras aftosas (0,1-0,5 cm)	Úlceras grandes (0,5-2 cm)	Úlceras muy grandes (> 2 cm)
Superficie ulcerada	No	< 10 %	10-30 %	> 30 %
Superficie afectada	Ninguna	< 50 %	50-75 %	> 75 %
Estenosis	No	Única con paso	Múltiple franqueable	Infranqueable

SES-CD total (rango 0-60) = suma de las puntuaciones en el íleon, colon derecho, transverso, izquierdo y recto para cada variable (rango 0-15 puntos en cada segmento).

UCEIS (Índice de severidad endoscópica en colitis ulcerosa)

Descripción de lesiones	Escala de puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0) Pérdida focal (1) Ausencia completa (2)	Patrón normal con arborización capilar clara Patrón vascular parcheado Ausencia de patrón vascular
Hemorragia	No (0) Mucosa (1) Luminal mínima (2) Luminal moderada o severa (3)	Sin sangre visible Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil Alguna sangre líquida en la luz Sangrado franco o rezume de la mucosa a pesar de lavado
Erosiones y úlceras	No (0) Erosiones (1) Úlceras superficiales (2) Úlceras profundas (3)	Sin erosiones o úlceras visibles Defectos en la mucosa ≤ 5 mm blancos o amarillos, planos Úlceras mucosas > 5 mm con fibrina , superficiales Úlceras profundas con bordes sobrelevados

Índice de cambios de inflamación mucosa de Lewis

1. *Lesiones en el primero, segundo y tercer tercio del ID:*
   - Apariencia vellosidades:
     0: normal; 1: edematoso
     8: segmento corto; 12: segmento largo; 20: todo el tercio
     1: simple; 14: parcheado
   - Úlceras:
     0: ninguna; 3: una; 5: pocas; 10: múltiples
     5: segmento corto; 10: segmento largo; 15 todo el tercio
     9: ¼; 12: ¼-½; 18: > ½
2. *Estenosis:*
   0: ninguna; 14: una
   2: no ulcerada; 24: ulcerada
   7: no retiene; 10: retiene la cápsula

Cálculo de la puntuación: a la suma total del edema de vellosidades y de las úlceras del segmento intestinal con mayor puntuación se añade la de las estenosis.

Anexo 10: Estabilidad de las muestras y conservación de los reactivos

	TEMPERATURA OPTIMA
REACTIVOS BÜHLMANN® Y TUBO CALEX® (sin la muestra de heces en el tubo)*	**2-8 °C**

- **El tubo Calex® puede estar hasta 16 semana a temperatura ambiente, sin embargo, no es lo aconsejable. Si por alguna cuestión logística hubiera que conservarlo a temperatura ambiente es conveniente apuntar la fecha en la que se saca de la nevera y NUNCA sobrepasar las 16 semanas sin refrigerar.**

TUBO CALEX® (una vez está la muestra de heces en el tubo)	- **Hasta 7 días a temperatura ambiente** - **15 días de 2-8 °C** - **23 meses a -20 °C**