

# **Prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal no diagnosticada en pacientes con espondiloartritis**



**Versión: 1**

Noviembre 2019

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
JUSTIFICACIÓN .....	3
HIPÓTESIS .....	4
OBJETIVOS .....	4
METODOLOGÍA.....	5
BIBLIOGRAFÍA .....	13
CRONOGRAMA .....	15

## 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)<sup>1-3</sup>. Cerca del 10% de pacientes con EsP y sin diagnóstico previo de patología intestinal crónica, tendrían síntomas compatibles con EII activa<sup>4</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura estudios que evalúen la prevalencia de EII no diagnosticada en pacientes con EsP.

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 afectación intestinal. Aunque existe un rango de valores intermedios para los que su interpretación no está clara, los valores bajos descartarían la existencia de EII<sup>5</sup>. 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, su exactitud es subóptima en pacientes con APs y la identificación de marcadores séricos con mayor exactitud diagnóstica supondría una mejor opción diagnóstica<sup>6</sup>.

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<sup>7,8</sup> y podría ser un factor determinante en la aparición de síntomas gastrointestinales en estos pacientes.

Este documento es un protocolo preliminar del estudio. Todos los puntos podrán ser matizados según los criterios del Comité Científico de este proyecto.

## HIPÓTESIS

La prevalencia de EII no diagnosticada en pacientes con EsP es relativamente alta. La hipótesis de trabajo es que afecta al menos al 10% de los pacientes con EsP (artritis psoriásica -APs- y espondilitis axial radiográfica y no radiográfica—EsPAx-) en nuestro país.

## OBJETIVOS

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

**Secundarios:**

Evaluar los niveles de CF en pacientes con EsP sin diagnóstico previo de EII y su asociación con variables demográficas, clínicas, analíticas y hallazgos de endoscopia (colonoscopia, cápsula endoscópica).

Identificación de marcadores proteicos de EII en sangre de pacientes con APs.

Estudiar la microbiota intestinal de pacientes con APs y evaluar su asociación con síntomas gastrointestinales, niveles de CF y 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 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 5 (hospitales muy grandes) y 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 CEIC del investigador principal. El protocolo será enviado a la AEMPS para su aceptación y categorización.

Se invitará a participar a 12 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 Sistema Nacional de Salud (SNS).

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

- Edad  $\geq 18$  años.
- Diagnosticados de EsP según los criterios CASPAR<sup>9</sup> para APs y ASAS<sup>10</sup> para EsPax (radiológica y no radiológica), 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.
- Tratamiento con biológicos o esteroides sistémicos (en dosis  $\geq 10$  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**

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 cubrirá un cuestionario autoadministrado de calidad de vida y de preferencias en la forma de administración del tratamiento de la EsP. Por último, se le proporcionará el frasco para recogida de muestra de heces para medición de CF, indicándole dónde entregarlo y el plazo máximo para la entrega.

El reumatólogo derivará al digestólogo de su centro a todos los participantes. Este evaluará al paciente y realizará las investigaciones necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico de EII (anamnesis, exploración física, analítica y colonoscopia con toma de biopsia), de acuerdo a criterios empleados en la práctica clínica habitual; no se realizará colonoscopia si no está justificado según estos criterios, que serán acordados por CC e investigadores para garantizar que se aplican de forma uniforme. La estrategia propuesta es la siguiente:

- Clínica compatible con EII y  $CF \geq 50$ : realizar colonoscopia.
- Sin clínica compatible con EII y  $CF \geq 150$ : realizar colonoscopia.
- Sin clínica compatible con EII y  $CF = 50-150$  sin AINE o IBP ni otra causa conocida que lo pueda justificar: realizar colonoscopia.
- Sin clínica compatible con EII y  $CF = 50-150$  con AINE o IBP: nueva medición de CF después de 3 semanas sin AINE o IBP. Si  $CF \geq 50$  sin otra causa conocida que lo pueda justificar: realizar colonoscopia.

En los casos en que la colonoscopia sea negativa, se realizará endoscopia capsular. Previamente se hará una entero-resonancia magnética con la finalidad de descartar la existencia de estenosis que contraindiquen la realización de la endoscopia capsular.

Por último, a 200 de los participantes con APs (ver perfiles en el apartado Análisis proteómico y del microbioma, en página 11) se les extraerá sangre/citará para extracción de sangre 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.

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 9 meses aproximadamente (8 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.

### **Manejo de muestras biológicas**

El análisis proteómico y del microbioma se realizará en las instalaciones de Janssen, 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. El análisis de las muestras desde los hospitales participantes hasta estas instalaciones será gestionado por Bioclever (CRO con experiencia en este tipo de estudios). En las instalaciones de Janssen 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.



Las muestras biológicas se analizarán solo para los objetivos del estudio y se destruirán una vez completados estos análisis.

### **Conjunto de Variables que se recogen en el CRD**

1. Fecha 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.
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. Resultado de la colonoscopia.
  24. Resultado de la entero-RM.
  25. Resultado de la endoscopia capsular.
  26. Diagnóstico de EII.
  27. Tipo y localización de la EII.
  28. Fecha de inicio de los síntomas de EII.
  29. Análisis proteómico en sangre: los resultados serán remitidos a la UI de la SER.
  30. Análisis del microbioma en heces: los resultados serán remitidos a la UI de la SER.
- Los puntos del 1-13 serán cumplimentados en el CRD por el reumatólogo, del 23-28 por el digestólogo y del 14-22 por ambos.

### **Muestreo y tamaño muestral**

Tomando como referencia datos de la literatura, asumiremos que un 10% de los sujetos con EsP padecen una EII no diagnosticada. Para 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 55 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 buscará que la razón casos de APs:EsPAX sea 2:1, de acuerdo con la estimación de la prevalencia de EA y APs en España<sup>11</sup>.

#### 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.
- b) Estimación de la prevalencia de EII e intervalo de confianza al 95%.

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.

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: <https://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.

### **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 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) 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.

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.

## 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 with 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 relevant bowel symptoms and association with 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.
7. 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.
8. Scher JU. The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Joints. *J Rheumatol Suppl.* 2018;94:32-35.
9. 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.
10. 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.
11. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 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
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 endoscopias capsulares.