

Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Osteba Núm. 2006/05

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Osteba Núm. 2006/05

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2008

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>

Edición: 1.ª, junio 2008

Tirada: 1.500 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Particular de Costa, 8-10, 7.ª - 48010 Bilbao

Impresión: Estudios Gráficos ZURE, S.A.
Carretera Lutxana-Asua, 24-A - Erandio Goikoa (Bizkaia)

ISBN: 978-84-457-2693-8

NIPO: 354-07-085-1

Depósito legal: BI-1749-08

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (OSTEBA).

Para citar este informe:

Ibargoyen-Roteta N, Gutiérrez-Ibarluzea I, Cabriada-Nuñez JL, Clofent-Vilaplana J, Ginard-Vicens D, Doménech-Morral E, Oliva-Oliva G, Queiro-Verdes T. Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2006. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/05.**

Índice

Acrónimos	9
Resumen ejecutivo	11
Executive summary	13
I. Introducción	15
I.1. Colitis ulcerosa	15
I.1.1. Introducción	15
I.1.2. Incidencia y prevalencia	19
I.1.3. Medición de la actividad de la enfermedad	19
I.1.4. Tratamiento	23
I.2. Sistemas de aféresis	26
I.2.1. Breve historia de la aféresis	26
I.2.2. Tipos de sistemas de aféresis que existen en el mercado	26
I.2.3. Eficacia del a aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa	28
II. Objetivos	29
III. Métodos	31
III.1. Para objetivo 1: establecer los estándares para el tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis	31
III.1.1. Búsqueda de la evidencia	31
III.1.2. Criterios de selección de los artículos	32
III.1.3. Lectura crítica de la evidencia	32
III.2. Para objetivo 2: establecer un sistema monitor para la utilización de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa	33
III.3. Para objetivo 3: analizar la efectividad de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa mediante el análisis de los datos obtenidos	34
IV. Resultados	35
IV.1. Actualización de la revisión sistemática	35
IV.1.1. Resultados sobre efectividad	38
IV.1.2. Resultados sobre tolerabilidad y seguridad	47
IV.1.3. Resultados sobre coste-efectividad	49

IV.2. Diseño y establecimiento del Sistema Monitor	50
IV.3. Participación y comienzo de la recogida de datos	54
IV.4. Aspectos éticos y sociales que es necesario tener en cuenta	55
IV.5. Dirección a seguir	57
V. Conclusiones	59
VI. Referencias	61
VII. Anexos	67
Anexo VII.1. Términos de lenguaje libre y lenguaje controlado utilizados en la búsqueda	67
Anexo VII.2. Estrategias de búsqueda utilizadas en Medline	69
Anexo VII.3. Diferentes clasificaciones de valoración, calidad de los estudios	76
Anexo VII.4. Manual de instrucciones. Sistema de Monitorización de la Aféresis en la Colitis ulcerosa	80
Anexo VII.5. Tablas de evidencia científica	99
Anexo VII.6. Consentimiento informado	120

Acrónimos

ASA:	Aminosalicilatos
CAI:	«Clinical Activity Index» (Índice de Actividad Clínica)
CCT:	«Current Controlled Trial»
CU:	Colitis Ulcerosa
DAI:	«Disease Activity Index»
DS:	Dalteparina Sódica
EC:	Enfermedad de Crohn
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorio
EI:	«Endoscopic Index» (Índice Endoscópico)
EII:	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
FISTERRA:	Web médica independiente dedicada a profesionales de Atención Primaria y orientada a la consulta y la formación.
GCA:	Granulocitoaféresis
GETECCU:	Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
HTA:	«Health Technology Assesment»
INAHTA:	«International Network of Agencies for Health Technology Assessment»
IL:	Interleucina
LCA:	Leucocitoaféresis
LILACS:	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
MEDLINE:	Base de datos bibliográfica de la «National Library of Medicine» de los EEUU que contiene referencias a artículos publicados en revistas de ciencias de la salud con una concentración en biomedicina
MICELL-UC-TRIAL:	Estudio alemán aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y controlado por placebo
MN:	Mesilato de Nafamostat
MP:	Metilprednisolona
NICE:	«National Institute for Clinical Excellence»
PCR:	Proteína C Reactiva
PLS:	Prednisolona
SIGN:	«Scottish Intercollegiate Guidelines Network»
TÜV:	Empresa de inspección técnica y control de Calidad
VSG:	Velocidad de Sedimentación Globular

Resumen Ejecutivo

Título: Establecimiento de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis

Autores: Ibarгойen-Roteta Nora, Gutiérrez-Ibarluzea Iñaki, Cabriada Jose Luis, Clofent Juan, Ginard Daniel, Doménech Eugeni

Tecnología: Sistemas de aféresis

Palabras clave MeSH: Ulcerative, colitis, Blood Component Removal, Leukapheresis

Otras palabras clave: Monitoring Systems

Fecha: diciembre 2007

Páginas: 122

Referencias: 57

Lenguaje: castellano

ISBN: 978-84-457-2693-8

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa del colon, que junto con la enfermedad de Crohn y la colitis indeterminada se agrupa bajo la denominación de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Esta enfermedad se suele diagnosticar entre los 15 y 30 años de edad, siendo en España su incidencia de 3,8 pacientes por 100.000 habitantes.

Entre los numerosos parámetros que existen para medir la actividad de esta enfermedad destaca el «Mayo Score», que tiene en cuenta la frecuencia de las deposiciones, el sangrado rectal, los resultados de la proctosigmoidoscopia flexible y la valoración general del paciente.

Además de los fármacos utilizados para su tratamiento, se está empleando la aféresis, procedimiento relativamente nuevo que elimina los leucocitos activados de la sangre de estos pacientes y que ha sido difundida antes de su inclusión en la lista de tecnologías médicas prestadas por el Sistema Nacional de Salud.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son: a) establecer los estándares del tratamiento con sistemas de aféresis de la CU; b) establecer un sistema para monitorizar su utilización y c) analizar la efectividad y seguridad de su utilización en estos pacientes.

Métodos

Se ha actualizado la revisión sistemática realizada por Osteba en el 2004, valorando la calidad de la evidencia científica encontrada. Se ha diseñado y

puesto en marcha un sistema para monitorizar la utilización de estos sistemas en el tratamiento de la CU, que consta de una base de datos online con unos estándares para la indicación y la recogida de casos, y de una página web en la que ésta se ubica y que sirve como punto de información y enlace de los Hospitales participantes. Los datos obtenidos permitirán realizar un análisis descriptivo de las variables estudiadas, y a posteriori, determinar las características de los pacientes que mejor responden al tratamiento.

Análisis económico: SI **NO** **Opinión de Expertos:** **SI** NO

Resultados

En la actualización de la revisión se han encontrado 37 estudios de interés. Para evaluar la eficacia y seguridad de los sistemas de aféresis en la CU, se han seleccionado finalmente 12 ensayos clínicos controlados, aunque dada la importancia de la seguridad en una técnica monitorizada, también se han incluido los resultados de 18 series de casos.

Las variables incluidas en la base de datos se han definido de forma consensuada. Esta base ha sido distribuida a los Hospitales interesados. Dado que es un seguimiento prospectivo y a largo plazo (más de 12 meses), se han ido incluyendo los casos realizados desde la implantación de la base de datos.

Conclusiones y recomendaciones

Aunque sigue sin haber evidencia de calidad que sustente que la aféresis sea más efectiva que el tratamiento convencional en la CU, parece que no tiene efecto placebo y que es segura y eficaz en la retirada de corticoides. Además, los datos recuperados en cuanto a indicación, muestran que el tratamiento con Adacolumn® de la CU corticodependiente puede ser asumida por el Sistema de Salud. Por su seguridad y uso actual, es un tratamiento óptimo para ser monitorizado, aunque para ello es fundamental la implicación de los profesionales y de los Hospitales y Servicios Sanitarios.

Executive summary

Title: Establishing standards, records and analytical procedures for the treatment of ulcerative colitis

Authors: Ibarгойen-Roteta Nora, Gutiérrez-Ibarluzea Iñaki, Cabriada Jose Luis, Clofent Juan, Ginard Daniel, Doménech Eugeni

Technology: Apheresis Systems

Key words MeSH: Ulcerative, colitis, Blood Component Removal, Leukapheresis

Other keywords: Monitoring Systems

Date: December 2007

Pages: 122

References: 57

Language: Spanish

ISBN: 978-84-457-2693-8

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the mucus of the colon, which, together with Crohn's disease and intermediate colitis, is grouped together under the name of Inflammatory Intestinal Disease. This disease is usually diagnosed between the ages of 15 and 30 and in Spain the incidence of this condition is 3.8 patients per 100,000 inhabitants.

Among the numerous parameters that exist to measure the activity of this disease, the «Mayo Score» is of special interest. This takes into consideration the frequency of bowel movements, rectal bleeding, the results of flexible proctosigmoidoscopy and a general assessment of the patient.

In addition to the drugs used for its treatment, apheresis is being utilised. This is a relatively new procedure that eliminates activated leucocytes from the blood of these patients and has been widely used before being included in the list of medical technologies provided by the National Health System.

Aims

The aims of this study are as follows: a) to establish standards for treatment with UC apheresis systems; b) establish a system to monitor their use and c) analyse the efficiency and safety of its use in these patients.

Methods

The systematic review carried out by Osteba in 2004 to assess the quality of the scientific evidence found, has been updated. A system to monitor

the use of these systems in the treatment of UC has been designed and implemented. This consists of an online database with standards for indicating and collecting cases and a web site that houses the database and is used as an information point and link to participating hospitals. The data obtained will allow a descriptive analysis to be made of the variables studied and subsequently it will be possible to determine the characteristics of patients the best respond to the treatment.

Economic analysis: YES **NO** **Experts Opinion:** **YES** **NO**

Results

In the review update, 37 studies of interest have been found. To assess the efficiency and safety of apheresis systems in UC, 12 controlled clinical tests have finally been selected, although, given the importance of safety in a monitored technique, the results of 18 series of cases have also been included.

The variables included in the database have been defined by consensus. This database has been distributed to hospitals interested in this study. In view of the fact that this is a prospective and long-term monitoring project (more than 12 months), cases carried out since the database was implemented have been included.

Conclusions and recommendations

Although there is still no quality evidence to show that apheresis is more effective than the conventional treatment in UC, it seems that this does not have a placebo effect and that it is safe and efficient in the withdrawal of corticoids. Moreover, data recovered regarding suitability shows that treatment of corticoid-dependent UC with Adacolumn® may be accepted by the Health System. Due to its safety and current use, it is an optimum treatment for monitoring purposes, although to do this, it is essential to involve health care professionals, hospitals and health services.

I. Introducción

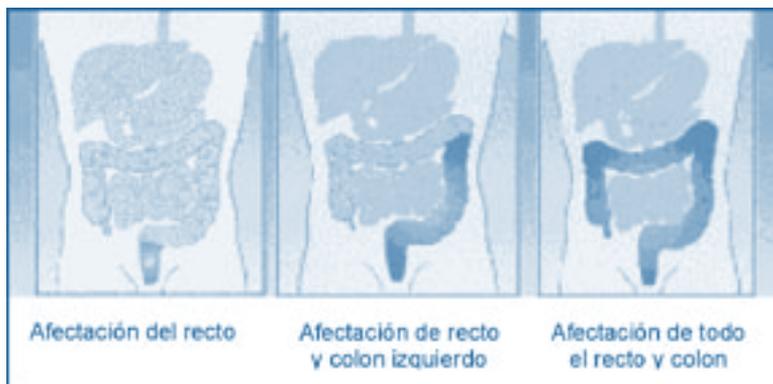
I.1. Colitis ulcerosa

I.1.1. Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa del colon de etiopatogenia poco conocida, que junto con la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI) convencionalmente se agrupan bajo la denominación de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

En la CU, el proceso inflamatorio afecta de forma difusa a la mucosa del recto y sigma, pudiendo extenderse en sentido proximal en una extensión variable hasta el ciego. En situaciones excepcionales, el recto puede estar indemne y/o la inflamación puede ser discontinua.

Imagen 1.1. Grado de afectación del colon en la CU



Obtenida de: <http://escuela.med.puc.cl/deptos/cxdigestiva/CUlc.htm>

Diversas enfermedades pueden cursar de un modo semejante, por lo que el diagnóstico de la CU se basa en la concordancia de datos clínicos, endoscópicos y anatomopatológicos compatibles, junto con la exclusión de otros procesos, principalmente de tipo infeccioso.

Sintomatología y curso clínico

La diarrea con sangre y moco es el síntoma más frecuente. Sin embargo, la sintomatología puede ser muy variable y se relaciona fundamentalmente con la extensión y la intensidad del proceso inflamatorio del colon. Los pacientes con afectación distal o con actividad inflamatoria leve pueden cursar únicamente con un moderado tenesmo rectal, urgencia defecatoria o expulsión de moco sanguinolento y ocasionalmente también con estreñimiento. Por otro lado, las formas de la enfermedad más extensas y graves se asocian a fiebre, dolor abdominal, afectación del estado general y pérdida de peso. En ocasiones pueden aparecer síntomas extraintestinales, reflejo de un proceso sistémico, siendo las más frecuentes las articulares, como artralgias o artritis, y las cutáneas, como el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso.

Al igual que la EC, la CU presenta un curso crónico con una evolución difícil de predecir. Habitualmente se alternan períodos asintomáticos o de remisión con períodos de recrudescencia que se denominan brotes inflamatorios. En ocasiones, la remisión es completa y prolongada (enfermedad quiescente); en otras, cursa con una actividad inflamatoria continuada (enfermedad crónica continua). La falta de respuesta a los diferentes tratamientos médicos y los diferentes grados de severidad de la CU condicionan el riesgo de colectomía, que se asocia generalmente a una enfermedad extensa y grave y que ocurre con mayor frecuencia durante los primeros dos años desde el diagnóstico de la misma.

Clasificación de Montreal de la CU

Una reciente conferencia de consenso ha elaborado una clasificación de la CU atendiendo a extensión y gravedad de la enfermedad (1). Su intención es determinar patrones clínicos lo más homogéneos posibles que puedan ser útiles en los diferentes estudios sobre la CU. De esta manera, se define según:

Extensión (E)

- E1: Proctitis ulcerosa:* afectación limitada al recto (no supera la unión rectosigmoidea).
- E2: Colitis izquierda (o colitis distal):* afectación limitada al colon izquierdo (no supera el ángulo esplénico).
- E3. Colitis extensa (o pancolitis):* afectación que se extiende más allá del ángulo esplénico.

Gravedad (S)

S0: Colitis en remisión (o colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.

S1: Colitis leve: presencia de cuatro o menos deposiciones al día con sangre sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.

S2: Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con presencia de afectación sistémica leve.

S3: Colitis grave: presencia de seis o más deposiciones al día con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, y con frecuencia con síntomas de toxicidad sistémica grave.

Etiopatogenia de la enfermedad

La CU es una entidad de causa desconocida, aunque claramente multifactorial, en la que se requiere para su desarrollo la interacción compleja de factores ambientales con la flora intestinal en un individuo genéticamente susceptible.

Factores genéticos

En la actualidad, el factor de riesgo más importante conocido para desarrollar CU es el antecedente familiar de EII. Así, se ha observado que los familiares de primer grado de las personas afectadas por la enfermedad tienen un riesgo de 4 a 20 veces mayor de presentarla que la población general; de hecho, el hermano de un paciente con CU posee un riesgo entre 7 y 17 mayor de desarrollar esta enfermedad (2).

Diferentes estudios de asociación para determinar genes candidatos, y otros que utilizan compleja tecnología genómica, han demostrado que la CU es una enfermedad poligénica; es decir, se encuentran implicados múltiples genes tanto en lo que concierne a la susceptibilidad individual para padecerla como en la diferente expresión fenotípica de la enfermedad, o en la diversa respuesta a los tratamientos administrados.

Factores ambientales

La diferente frecuencia con que esta enfermedad se observa en determinadas zonas geográficas, y su mayor incidencia en zonas industrializadas, ha hecho pensar que pueden existir factores ambientales que desencadenan la enfermedad.

Hasta la actualidad, los estudios epidemiológicos realizados con respecto a factores de la dieta o tóxicos no han llegado a ninguna conclusión clara. En cambio, disponemos de datos concluyentes respecto a la influencia del tabaco, que contrariamente a lo observado para la EC, ejerce un claro efecto «protector» sobre los pacientes con CU (3). Así, se ha observado que la frecuencia de tabaquismo en la CU es aproximadamente la mitad que en la población general, y que los fumadores activos presentan una probabilidad de desarrollar CU hasta dos veces menor con respecto a los no fumadores. Además, dejar de fumar ejerce un impacto negativo sobre el curso de la enfermedad con menor respuesta a los tratamientos y mayor probabilidad de ser colectomizado (4). Desconocemos actualmente los componentes del tabaco y los mecanismos exactos de la influencia que ocasionan en la EII. Sin embargo, se considera que la ausencia del hábito tabáquico o su abandono ejerce a largo plazo efectos sustancialmente beneficiosos sobre la salud del individuo, y que en la CU son superiores al efecto «protector» que éste parece tener sobre la enfermedad.

Al igual que el tabaco, se ha observado que la apendicectomía confiere un efecto «protector», tanto para el desarrollo de la CU como en relación a una influencia favorable en el curso clínico de la enfermedad (también en sentido contrario al observado en la EC, como con la influencia del tabaco) (5). Se ha especulado que la apendicectomía podría influir en la respuesta inmune del intestino.

Factores inmunológicos

Las manifestaciones extraintestinales y el efecto terapéutico que tiene lugar tras la administración de glucocorticoides y azatioprina, sugieren la existencia de una base inmune entre las causas de la enfermedad.

En el tracto gastrointestinal, existe un sistema defensivo inmunológico constituido fundamentalmente por glóbulos blancos o leucocitos. El contacto de la mucosa intestinal con diversos antígenos en condiciones normales no produce la activación de dicho sistema, pero por algún mecanismo todavía no conocido, éste se activa en la enfermedad inflamatoria intestinal, desencadenando una respuesta contra el propio tejido y produciendo una reacción inflamatoria que afecta a la mucosa intestinal.

Estos antígenos pueden ser la causa de la inflamación o el factor que estimula la inflamación intestinal. Es por ello que las investigaciones más recientes se centran en el campo de la inmunología y la microbiología, sobre todo en el estudio de los organismos capaces de causar estas enfermedades.

1.1.2. Incidencia y prevalencia

La enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia entre los 15 y 30 años de edad, aunque en algunos trabajos se ha observado un segundo pico de incidencia en la sexta y séptima década, sobre todo en mujeres.

La incidencia mundial de la colitis ulcerosa es de 5 a 18 pacientes por 100.000 habitantes/año, mientras que la incidencia media en España se ha estimado en 3,8 pacientes por 100.000 habitantes (6). La distribución de la enfermedad inflamatoria intestinal varía según el área geográfica. Tradicionalmente se ha observado un gradiente de incidencia Norte-Sur, tanto cuando se han comparado diferentes países como cuando ha sido entre diferentes áreas en un determinado país. Se han comunicado unas mayores tasas en Escandinavia, Reino Unido y Norteamérica, relacionándose con su mayor desarrollo socioeconómico. Un estudio colaborativo europeo realizado en 1991-92 demostró que las diferencias entre el norte y sur de Europa eran menores que las reportadas en estudios históricos, relacionándose probablemente con un reciente incremento de la incidencia en estos últimos países. Estudios recientes realizados en Canadá y en Copenhague muestran unas tasas parecidas en estas áreas, alrededor de 13 casos por 100.000 hb/año. En España los datos más recientes proceden de la CCAA de Aragón (7) y el área de Gijón (8) que muestran unas tasas de incidencia entre de 7,2 y 9,6 casos por 100.000 hb/año. Se estima que la prevalencia de la CU se encuentra entre 10 y 14 veces la incidencia de la enfermedad.

1.1.3. Medición de la actividad de la enfermedad

Durante los últimos 50 años, el diseño de ensayos clínicos para el estudio de aspectos relacionados con la CU ha llevado a la creación de un alto número de parámetros diseñados para medir la actividad de la enfermedad (9). En la CU existe una aceptable correlación entre la gravedad clínica y la intensidad de la inflamación, especialmente en las formas graves y extensas. En la colitis distal, especialmente en la proctitis, puede haber una afectación clínica importante en ausencia de expresión analítica. La monitorización de la CU incluye la evaluación conjunta de datos clínicos, endoscópicos e histológicos, siendo ello especialmente relevante en las formas distales.

A continuación se van a presentar algunos de los índices más utilizados.

Índices basados en la actividad clínica y bioquímica de la enfermedad

«Truelove and Witts Severity Index»

Es el índice más conocido y utilizado a pesar de no haber sido nunca validado. Tiene en cuenta seis variables (Tabla 1.1). La mayor ventaja de este índice es su simplicidad, y la mayor desventaja su escasa utilidad en las formas distales por su tendencia a sobrevalorar la actividad en estos casos.

Tabla 1.1. Índice de actividad de Truelove y Witts

Puntuación	1	2	3
Número de deposiciones	<4	4-6	>6
Sangre en heces	No	Escasa	Abundante
Temperatura axilar	<37	37-37,5	>37.5
Frecuencia cardiaca	<80	80-90	>90
Hemoglobina g/dl			
– Varones	>14	10-14	<10
– Mujeres	>12	9-12	<9
VSG	<20	20-30	>30
Enfermedad inactiva: 6 puntos; enfermedad leve 7-10			
Enfermedad moderada: 11-14; enfermedad grave >14 puntos			

* Obtenida en la página web: <http://www.fisterra.com>

Una variante de este índice es el denominado «**Índice de Truelove Witts modificado**» que incorpora tres variables más, como son la albúmina, el potasio y los leucocitos. Se considera que puede aportar una mejor información en aquellos pacientes con brotes moderados a graves.

«Rachmilewitz Index» (también conocido como CAI: Clinical Activity Index)»

Este índice comprende siete variables (Tabla 1.2), y puede alcanzar una puntuación de 0 a 29, estableciéndose como criterio de remisión un CAI \leq 4.

«Seo Index » (También conocido como AI: Activity Index)

Para desarrollar una ecuación que predijera mejor el grado de severidad de la CU, Seo et al, 1992, estudiaron de forma prospectiva 18 variables clíni-

cas, endoscópicas y de laboratorio, de un grupo de pacientes con CU. Con la realización de un análisis de regresión multivariante, se obtuvo un modelo que incluía finalmente cinco de las variables que habían sido consideradas.

La puntuación de este índice oscila entre 50 y 250, pudiéndose clasificar la actividad de la enfermedad como: a) leve (AI <150); b) moderada (150 ≤ AI < 200) y c) grave (AI ≥200).

En otros estudios realizados con pacientes con CU severa, se ha descrito que la obtención de un AI<180 tras haber sido tratado durante dos semanas con corticoides intravenosos predice la remisión, y que un AI>200 predice la colectomía. La clasificación de la enfermedad se realiza como en el caso del Índice de Severidad de Truelove Witts.

Tabla 1.2. CAI o Índice de Actividad Clínica

Items	Scores				
	0	1	2	3	4
1. Number of stools/wk	< 18	18-35	36-60	> 60	—
2. Blood in stools/wk	None	—	Little	—	A lot
3. Investigator's global assessment of symptomatic state	Good	Average	Poor	Very poor	—
4. Abdominal pain/cramps	None	Mild	Moderate	Severe	—
5. Temperature due to colitis (°C)	37-38	—	—	> 38	—
6. Extra-intestinal manifestations (each rated 3 points)	—	—	—	Iritis, Erythema nodosum, Arthritis	—
7. Laboratory findings	—	ESR > 50 in 1st hr	ESR > 100 in 1st hr	—	Hemoglobin <100 g/L
Total score = sum of the item scores					

Source: Rachmilewitz O. BMJ. 1989;299:82-86

* Tabla obtenida de <http://www.medscape.com>

«Lichtiger Index» (también conocido como Modified Truelove and Witts Severity Index)

En este caso, el índice tiene en cuenta nueve variables: frecuencia de las deposiciones, presencia de diarrea nocturna, sangrado rectal, incontinencia fecal, dolor abdominal, estado general, defensa abdominal, distensión abdominal y necesidad de antidiarréicos.

Este índice valora una puntuación que oscila entre 0 y 21, definiéndose inicialmente como respuesta clínica a la reducción de más de un 50% de la puntuación inicial o una puntuación inferior a 10 puntos durante dos días consecutivos. Se considera útil en la valoración de la enfermedad moderada a grave.

Instrumentos que miden la actividad endoscópica de la CU

«Truelove and Witts sigmoidoscopic assessment»

Truelove y Witts realizaron valoraciones sigmoidoscópicas seriadas en un ensayo controlado por placebo en el que se trataba la CU con cortisona, clasificando los resultados de la endoscopia como: normal o casi normal, mejora y sin cambio o empeoramiento. La ausencia de definición de estas categorías puede llevar a la variabilidad a la hora de valorar este índice.

«Endoscopic Index» (EI)

Rachmilewitz describe un índice que contempla la dispersión de la luz reflejada en la granularidad de la mucosa, su patrón vascular, su vulnerabilidad y el daño de la mucosa (producción de moco, fibrina, exudados, erosión y úlceras)

Este índice puede alcanzar una puntuación de 0 a 12 puntos, y se define como remisión endoscópica a una puntuación de 0 a 4.

Índices compuestos por aspectos clínicos y endoscópicos

«Mayo Score» (Mayo Clinic Score o también conocido como DAI: Disease Activity Index: DAI)

En este caso, se tiene en cuenta: a) la frecuencia de las deposiciones, b) el sangrado rectal, c) los resultados de la proctosigmoidoscopia flexible y d) la valoración general del paciente.

La puntuación de este índice se sitúa entre 0 y 12, y en este caso se define como remisión clínica a la resolución completa de la frecuencia de las deposiciones del sangrado rectal, un hallazgo endoscópico normal y un estado normal para el paciente.

Hay varios estudios que han ido modificando la definición de la remisión y respuesta clínica para este índice, situando la remisión clínica como DAI=0, o como $DAI \leq 2$ en dos estudios realizados con infliximab en pacientes con

CU activa, siempre que la puntuación de los subíndices no sea superior a un punto. De forma más común, se considera como respuesta clínica al descenso de tres o más puntos del DAI inicial.

«Sutherland Index» (También conocido como UC Disease Activity Index o DAI)

Este último índice viene definido por cuatro variables: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, apariencia de la mucosa y clasificación médica de la actividad de la enfermedad. Puede alcanzar una puntuación de 0 a 12, y aunque no ha sido validado, se ha definido como remisión clínica una puntuación final ≤ 1 , siempre que la puntuación de los subíndices para el sangrado rectal y el número de deposiciones sea de 0 y la puntuación para la sigmoidoscopia disminuya uno o más puntos.

1.1.4. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento en la EII son la inducción y mantenimiento de la remisión con el fin de alcanzar los parámetros de calidad de vida lo más cercanos a la normalidad, minimizando los efectos secundarios a corto y largo plazo. En los casos con actividad grave o mantenida se valorarán y corregirán las deficiencias nutricionales y se realizará una anticoagulación profiláctica con el fin de evitar las complicaciones tromboembólicas. Habitualmente la dieta será normal sin restricciones específicas, aunque en ocasiones, dependiendo de las circunstancias de la enfermedad y del paciente, puede requerirse nutrición enteral o parenteral (10;11).

Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad derivan de distintas familias o principios activos. Sus mecanismos de acción son diferentes, y su utilización procede con frecuencia de indicaciones empíricas. Ninguno de ellos supone un tratamiento etiológico, y a lo largo del curso de la enfermedad se emplean distintos grupos y a diferentes dosis.

Entre los fármacos más utilizados nos encontramos con los siguientes:

Aminosalicilatos

Es el grupo farmacológico mas utilizado por su eficacia. y perfil de seguridad. Por su menor perfil de efectos adversos y sus múltiples formulaciones los derivados del 5-ASA se han impuesto a la Salazopirina. Es necesario conocer las características de las diferentes formulaciones existentes

en el mercado para asegurar la máxima eficacia del tratamiento en cada paciente, y es esencial asegurar la máxima cumplimentación por parte del paciente.

Se acepta que el 5-ASA oral es el tratamiento inicial de elección en la inducción de la remisión (3-4 g/día) y en el mantenimiento de la remisión (= o > 2 g/día) de los brotes leves-moderados de CU extensa. En la CU distal la mayor eficacia se consigue mediante tratamiento con 5 ASA tópico (1-4 g) de forma aislada o combinado con medicación oral (12), habiéndose demostrado su mayor efectividad al compararse con los corticoides tópicos.

Corticoides

Los corticoides por vía oral (0,75-1 mg/kg/día) están indicados en la inducción de la remisión del brote leve-moderado que no responde al tratamiento a los 15-30 días con 5-ASA.; en los brotes moderados-graves son el tratamiento de primera línea, a la misma dosis, pero por vía endovenosa (ev). La utilización repetida o mantenida de este fármaco provoca frecuentes efectos e importantes secundarios como la cara de luna llena, síndrome de Cushing, aumento de glucosa en sangre, mayor predisposición a las infecciones y la aparición de osteoporosis entre otros, lo que contraindica formalmente su utilización como tratamiento de mantenimiento en caso de respuesta; su uso reiterado también debe evitarse. La corticorrefractoriedad y la corticodependencia ocurre en más del 50% de los casos.

Inmunosupresores

La azatioprina (AZA) (2-2,5 mg/kg/día) y su metabolito activo, 6-mercaptopurina (6MP) (1,5 mg/kg/día) se consideran como tratamiento de primera opción en el caso de CU corticodependiente. Su eficacia (de un 70%) puede demorarse hasta 4-6 meses. Presenta efectos secundarios que generalmente son leves, aunque algunos, como dolor abdominal o pancreatitis aguda, obligan a retirar el fármaco en cerca del 30 % de los casos. La medición de niveles de TPMT permite identificar el pequeño grupo de pacientes con predisposición a desarrollar toxicidad medular, que no excluye la necesidad de realizar una monitorización analítica cada tres meses.

La Ciclosporina endovenosa (2-4 mg/kg/día) es eficaz en la inducción de la remisión del brote moderado-grave corticorefractario, evitando la colectomía en más de la mitad de casos. Su principal ventaja reside en su rapidez en la inducción de la respuesta. Entre sus inconvenientes se encuentran su perfil de seguridad y la necesidad de monitorización de niveles.

Antibióticos

Los más utilizados son el ciprofloxacino (Baycip[®], Septocipro[®]) y el metronidazol (Flagyl[®]). Sin embargo, no se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento antibiótico en el control de la CU, siendo en la actualidad la principal indicación su uso en el tratamiento de la EC fistulosa o perianal.

Terapias biológicas: Anti TNF α

El factor de necrosis tumoral (TNF α) es una proteína que participa en el proceso inflamatorio de la enfermedad, que es producido por macrófagos, linfocitos T activados, monocitos y mastocitos de la mucosa intestinal, y cuyo aumento puede producir efectos dañinos. El infliximab, adalimumab y certolizumab actúan inhibiendo la acción inflamatoria de dicho factor (13), demostrando su eficacia en el tratamiento de la EC luminal y fistulizante.

Recientemente también se ha demostrado la eficacia y seguridad del infliximab en la inducción de la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave corticorresistente (estudios ACT 1 y ACT 2 (14)), con niveles de eficacia similares a la ciclosporina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que al igual que la ciclosporina, el porcentaje de pacientes que evitan la colectomía a largo plazo es inferior al 50%. No disponemos en la actualidad de estudios que comparen a ambos fármacos.

Terapias de remoción de leucocitos

La EII activa se asocia al aumento y la activación de neutrófilos y monocitos-macrófagos en la sangre periférica y en la mucosa del colon. Estas células tienen un papel importante en la migración y activación de los leucocitos en el foco inflamatorio donde, tras la liberación de proteasas, citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-8, IL-1, LTB₄, PAF), radicales libres de oxígeno y otros mediadores se produce la lesión tisular y la amplificación del proceso inflamatorio.

El proceso de aféresis adsorbe selectivamente los leucocitos circulantes activados e induce cambios funcionales en estas células, reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF α , IL-6 e IL-8. Además, se le han atribuido a la aféresis otros efectos inmunomoduladores, como la disminución de la expresión de moléculas de adhesión como L-selectina y el incremento de mediadores antiinflamatorios, siendo éstas la razón por la que se ha utilizado la aféresis en el tratamiento de la EII (15).

I.2. Sistemas de aféresis

I.2.1. Breve historia de la aféresis

A principios de los años 80, se comenzó a utilizar un proceso de centrifugación, denominado «Linfoplasmaféresis», en el tratamiento de la EII. Este procedimiento requería la extracción de grandes volúmenes de plasma (aproximadamente 3,5 l), y aunque los resultados eran prometedores, el coste asociado era demasiado alto. Por ello, se comenzó a estudiar un procedimiento más asequible, la leucoaféresis, que eliminaba de forma selectiva la fracción leucocitaria y con el que se consiguió reducir el coste del tratamiento. Años más tarde se implantó un proceso de centrifugación que consistía en la eliminación preferencial de linfocitos T llamado «Aféresis de linfocitos T», que más tarde se definiría como leucoaféresis, ya que no se extraían de forma exclusiva linfocitos T. A finales de los años 80, se desarrolló un nuevo proceso que remplazaba la centrifugación y en el que la eliminación de los leucocitos tenía lugar por adhesión a un filtro: este procedimiento conseguía eliminar un número de células cuatro veces mayor que la centrifugación, lo que hacía pensar que tendría un mayor efecto beneficioso (16).

En Europa y Japón, los dos procedimientos más utilizados para el tratamiento de los pacientes con CU son la leucocitoaféresis con Celsorba™ y la granulocitoaféresis con Adacolum® (16).

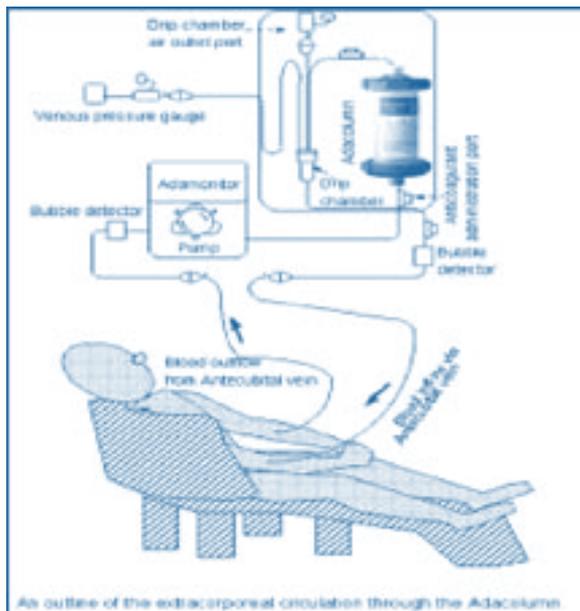
I.2.2. Tipos de sistemas de aféresis que existen en el mercado

Los tipos de aféresis que existen en el mercado, aunque todos ellos no son igualmente utilizados, son los siguientes:

1. Leucocitoaféresis por centrifugación: consiste en la eliminación de leucocitos por centrifugación, utilizando aparatos como el «Multi-component System, Hawmonetics Co» o el «Component Collection System: Haemonetics Braintree MA, USA» (17). Se puede utilizar un único acceso venoso para realizar el procedimiento. En ese caso, se extraerían 400-500 ml de la sangre periférica del paciente que sería centrifugada y devuelta por la misma vía una vez eliminada la fracción rica en leucocitos. Cada sesión de aféresis constaría de 5-6 ciclos de este tipo, eliminándose al final la fracción rica de leucocitos de 2000-2500 ml de sangre periférica (18).

2. Leucocitoaféresis con Finecell® (Asahi Medical Co, Tokyo, Japan): consiste en la eliminación de leucocitos mediante la utilización de un filtro que fue desarrollado en un principio para evitar la microcoagulación que tenía lugar en las transfusiones masivas. Este filtro es capaz de eliminar entre el 30 y el 70 % de los linfocitos (19;20).
3. Leucocitoaféresis con Cellsorba™ (Asahi Medical Co.Ltd, Tokio): se trata de uno de los sistemas de aféresis que utiliza una columna, compuesta por dos filtros que eliminan los leucocitos de la sangre periférica del paciente. Esta columna es capaz de eliminar casi el 100% de los granulocitos y monocitos de la sangre que pasa por la misma, y a los 15 minutos de haber comenzado el tratamiento, se han eliminado el 64% de los linfocitos (21). Para la LCA, la sangre que se extrae de la zona cubital o femoral del paciente se dirige hacia la columna con la utilización de una bomba a una velocidad de 30-50 ml/min. Para evitar la coagulación de la sangre, se utiliza un anticoagulante, y en una sesión de 60 minutos de duración se pueden procesar entre 2 y 3 litros de sangre del paciente, que es devuelta por una vía situada en el otro brazo o pierna del paciente (16).

Imagen 1.2. Tratamiento con Adacolumn®



* Imagen obtenida de: http://www.otsuka.fi/adacolumn/adacolumn_treatment.htm

4. Granulocitoaféresis con Adacolum® (Japan Immunoresearch Laboratories, Takasaki, Japan): con esta técnica se realiza la extracción, por vía venosa y a una velocidad de 30 ml por minuto, de un total de 1.800 ml de sangre que pasa por una columna compuesta por 35.000 bolas de acetato de celulosa de dos milímetros de diámetro, a las que se van a adherir los granulocitos que mantienen la respuesta a nivel de la mucosa, eliminándose así las partículas blancas (granulocitos y monocitos) de la sangre que participan activamente en el proceso de inflamación del intestino. El proceso dura una hora, y con este sistema se consigue eliminar el 65% de los granulocitos y el 55% de monocitos, sin que el número de linfocitos y plaquetas se vea alterado (22;23). Se trata de un procedimiento que se viene aplicando hace un tiempo en Japón donde ha sido aprobado como tratamiento para la CU en el Sistema Público.

1.2.3. Eficacia de la aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Para poder introducir una tecnología sanitaria nueva en el Sistema Nacional de Salud se requiere la aprobación para su comercialización y utilización por las Agencias correspondientes. Según información obtenida de Otsuka Pharmaceutical SA, Adacolum® dispone de la marca CE para ser comercializado en la UE desde 1999, y ha sido aprobado para diferentes indicaciones, entre las que se encuentra el tratamiento de la EII. (Ver <http://www.adacolum.com/>).

La difusión de la aféresis ha tenido lugar antes de que el Sistema de Salud decidiera incluir dicha técnica en la lista de tecnologías médicas prestadas por el Sistema. Para comprobar si había suficiente evidencia que avalara la introducción de la aféresis en el Sistema Sanitario, se realizó una revisión sistemática en junio de 2004 (24), regulada por la Orden del 12 de noviembre de 2004 del Consejero de Sanidad por la que se establece el procedimiento para la incorporación de técnicas sanitarias en la práctica asistencial del sistema sanitario de Euskadi. En esta revisión se observó que la evidencia existente sobre la efectividad de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la EEI era de baja calidad, por lo que se aconsejaba la monitorización de los casos que fueran susceptibles a ser tratados con dicha técnica.

II. Objetivos

Los objetivos concretos son los siguientes:

1. Establecer los estándares para el tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis.
2. Establecer un sistema que sirva para monitorizar la utilización de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa.
3. Analizar la efectividad de los sistemas de aféresis en la colitis ulcerosa mediante el análisis de los datos obtenidos.

III. Métodos

III.1. Para objetivo 1: establecer los estándares para el tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis

Para realizar la actualización de la revisión sistemática realizada por Osteba en julio de 2004 (24), se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica y una valoración de la calidad de los estudios encontrados en relación a la utilización de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la CU.

III.1.1. Búsqueda de la evidencia

Al igual que en la revisión anterior, se han examinado las siguientes bases de datos:

- MEDLINE
- Colaboración Cochrane
- EuroScan
- INAHTA <http://www.inahta.org>
- Institute for Scientific Information
- CCT Current Controlled Trials
- National Guidelines ClearingHouse
- New Zealand Guidelines group <http://www.nzgg.org>
- SIGN <http://www.sign.ac.uk>
- Fisterra <http://www.fisterra.com>
- Lilacs <http://www.bireme.br>
- GETECCU <http://www.geteccu.org/home/index.asp>
- IBD group <http://cochrane.mcmaster.ca/IBD/>

Para la realización de la búsqueda, se ha adaptado por una parte la estrategia de búsqueda utilizada en la revisión previa realizada en julio de 2004, en la que se aplicaron filtros de búsqueda de la Colaboración Cochrane para la identificación de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y adaptando la estrategia de búsqueda para cada una de ellas (12) (ANEXO VII.1).

En esta ocasión, la búsqueda se ha limitado a la utilización de sistemas de aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa en particular y no en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en general. Para la el diseño de la estrategia de búsqueda, se han utilizado los términos de lenguaje libre relacionados con la técnica y la enfermedad. Se ha definido además como tipo de estudio al ensayo clínico, y se han buscado dichos términos en lenguaje controlado (Ver ANEXO VII.2).

III.1.2. Criterios de selección de los artículos

Los criterios que se han definido para seleccionar los trabajos que estudian la efectividad de dicho procedimiento en el tratamiento de la colitis ulcerosa han sido los siguientes:

Criterios de inclusión

- Estudios que valoran la eficacia o efectividad de los sistemas de aféresis, al menos en términos de remisión clínica medida por un índice de actividad clínica, y que comparen los resultados de este tratamiento frente a un grupo control (terapia convencional, placebo o no tratamiento).
- Estudios que valoran la seguridad de este tratamiento.
- Estudios que analizan el coste-efectividad del mismo.

Criterios de exclusión

- Series de casos que analizan menos de 10 pacientes.
- Estudios sin grupo control (terapia convencional, tratamiento placebo o no tratamiento).

Se han incluido en la revisión aquellos artículos que presentan al menos un criterio de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Para el análisis de la seguridad de la técnica, también se evaluarán las series de casos con más de 10 pacientes.

III.1.3. Lectura crítica de la evidencia

Los estudios encontrados han sido clasificados según niveles de calidad de evidencia de acuerdo con el método publicado por Jovell et al, 1995 (25)

(Tabla 1 del ANEXO VII.3), rechazándose los estudios clasificados con niveles VIII y IX de evidencia por ser estudios de baja calidad.

En el caso de los ensayos clínicos, su calidad ha sido evaluada con la escala Jadad (Tabla 2 del ANEXO VII.3), diseñada para la evaluación de ensayos clínicos y en la que un estudio puede alcanzar una puntuación máxima de 5. Según esta escala, se considera un ensayo clínico de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

Para evaluar la calidad de los estudios de coste-efectividad encontrados, se ha utilizado la escala de valoración de la calidad de los estudios económicos propia del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Tabla 3 del ANEXO VII.3).

Para evaluar la evidencia científica, se ha utilizado la escala de clasificación de la evidencia de Oxford (Tabla 4 del ANEXO VII.3).

III.2. Para objetivo 2: establecer un sistema que sirva para monitorizar la utilización de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Como se ha comentado anteriormente, tras la revisión realizada en junio de 2004, y dada la baja calidad de los estudios encontrados sobre la utilización de la aféresis en el tratamiento de pacientes con CU, se comenzó a preparar un sistema de monitorización que sirviera para evaluar la efectividad de la aféresis en el tratamiento de esta enfermedad.

Los pasos que se han seguido para establecer dicho sistema han sido los siguientes:

- Consolidación de un **Grupo de Investigación** multidisciplinar y multicéntrico.
- Definición **por consenso** de las variables de interés para la monitorización de la técnica.
- Elaboración de una base de datos online, que cumple con la ley de protección de datos, y que va a facilitar la recogida prospectiva de los datos obtenidos por los centros participantes (Manual en el ANEXO VII.4).
- Puesta en marcha de la página <http://aferesis.geteccu.org>, que es la web en la que se ubicará la base de datos central y que servirá como punto de unión y de información de los Hospitales participantes.

- Contacto con los Hospitales interesados en participar para comenzar la recogida de los datos.

Como se trata de una enfermedad de baja incidencia, se ha querido implantar dicho sistema a nivel nacional para recoger el máximo número de datos posibles y poder obtener así resultados más fiables.

Los sujetos de estudio son pacientes con CU corticodependiente, corticorretractaria o que no toman corticoides (naïves), que cumplen los criterios y reciben la aféresis de forma prospectiva.

III.3. Para objetivo 3: analizar la efectividad de los sistemas de aféresis en la colitis ulcerosa mediante el análisis de los datos obtenidos

Para poder responder a este objetivo, se han definido los análisis que se van a realizar con los datos obtenidos en el transcurso del tiempo.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables estudiadas, y se realizarán análisis multivariantes para intentar determinar qué pacientes son los que mejor responden al tratamiento y cuáles son los factores que llevan a una buena respuesta.

También se van a analizar otros aspectos, no sólo relacionados con el tratamiento, sino con la participación, la frecuencia con la que se introducen los datos y otros.

Las limitaciones del análisis estarán determinadas por el número de Hospitales participantes, la cantidad de pacientes reclutados y la calidad y transparencia de los datos recogidos.

IV. Resultados

IV.1. Actualización de la revisión sistemática

La mayoría de los estudios evaluados utilizan Adacolumn y Celsorba como método de aféresis. Sin embargo, también se han encontrado algunos estudios que utilizan la leucocitoaféresis por centrifugación como método de eliminación de los leucocitos de la sangre periférica de los pacientes con colitis ulcerosa (17).

En la revisión realizada hasta junio de 2004, no se encontró ningún estudio que comparase entre sí la efectividad de los diferentes tipos de aféresis, pero en esta actualización se ha encontrado un trabajo publicado como abstract en el «70th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology: Inflammatory Bowel Disease» (26), en el que se compara la eficacia y seguridad de la leucocitoaféresis versus la granulocitoaféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

En el tratamiento con aféresis no siempre se utiliza el mismo anticoagulante: en los estudios que se utiliza la columna Celsorba™, el anticoagulante utilizado con mayor frecuencia es el Mesilato de Nafamostat, mientras que con la columna Adacolumn® se utiliza más la Heparina.

No se ha encontrado un criterio homogéneo en relación a la frecuencia y número de sesiones de aféresis que se realizan en cada tratamiento. De hecho, se pueden realizar desde una o dos sesiones por semana durante un período que oscila entre cuatro y diez semanas o, lo que Hanai et al, 2006, denominan terapia intensiva, con dos sesiones por semana durante tres semanas y una sesión por semana hasta llegar a las 10 sesiones. El número de sesiones que se aplican y su intensidad varía según la gravedad de la enfermedad, lo que hace difícil comparar los resultados obtenidos en estos estudios debido a la falta de homogeneidad en el protocolo del tratamiento. Además, en algunos estudios se evalúa la eficacia del tratamiento no sólo como inductor de la remisión, sino también como terapia para lograr el mantenimiento de la remisión.

En los estudios encontrados la forma de medir los resultados obtenidos tampoco es homogénea, ya que se utilizan diferentes Índices de Actividad de la enfermedad para definir lo que se considera como remisión clínica, o en su lugar, la respuesta clínica al tratamiento. Se ha encontrado un artículo publicado recientemente al respecto (9), en el que se revisan todos los índices de actividad más frecuentemente utilizados para valorar la actividad de esta enfermedad y los criterios para evaluar la eficacia del tratamiento aplicado

en pacientes con colitis ulcerosa. En este trabajo se concluye que existe una gran heterogeneidad, subrayándose que todavía no se ha desarrollado ni validado un instrumento óptimo para ser utilizado de forma extendida en los ensayos clínicos relacionados con la CU.

La mayoría de los estudios encontrados son series de casos, aunque también se han encontrado 12 ensayos clínicos controlados de los cuales ocho están aleatorizados. Normalmente, el período de seguimiento de los pacientes que han sido tratados con sistemas de aféresis es corto, sobre todo en los ensayos clínicos, ya que en estos estudios se evalúa la respuesta al tratamiento entre una y siete semanas después de haber finalizado el mismo.

El tamaño muestral de los estudios, sobre todo en los ensayos clínicos, es bastante pequeño y las características de los pacientes que son estudiados son muy específicas para cada uno de los estudios: pacientes con CU distal, izquierda o total, de diagnóstico reciente o pacientes de carácter crónico, con brotes de diferente gravedad o respuesta al tratamiento convencional y otros, por lo que la generalización de la utilización del tratamiento es bastante difícil.

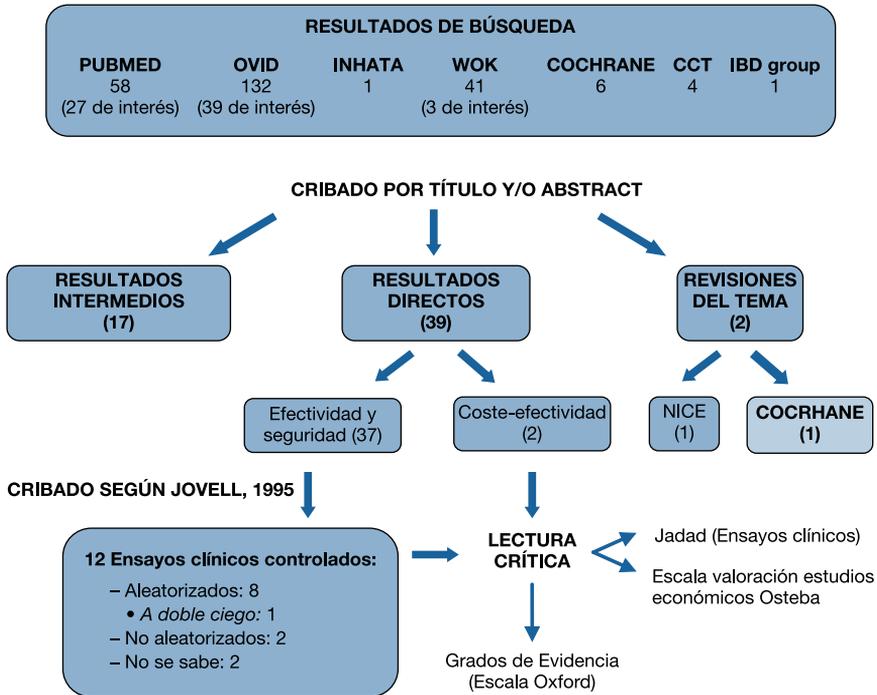
En la búsqueda realizada, se han encontrado dos revisiones que tratan de evaluar la utilización de estos sistemas en la enfermedad inflamatoria intestinal: en la base de datos de la HTA, se ha encontrado una revisión realizada por el NICE hasta agosto de 2004, en la que se evalúa la utilización de estos sistemas de aféresis en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En esta revisión, no se incluyen los abstracts de los Congresos por la poca información que en algunos casos contienen, y para el informe se seleccionan dos ensayos clínicos aleatorizados y cinco series de casos (http://www.nice.org.uk/ipcat.aspx?o=IP_250).

En el Grupo IBD de la Cochrane, se ha encontrado el título de un trabajo que está en curso y que evalúa de forma sistemática la utilización de la granulocitoaféresis y de la fotoféresis para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EII refractaria (http://www.cochrane.uottawa.ca/IBD/IBD_news11.html), aunque todavía no se ha encontrado nada publicado a este respecto.

También se han encontrado registrados en el «Current Controlled Trials» cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados que se están llevando a cabo: el estudio «CESA 5.10», el «Study for the Treatment of Ulcerative Colitis With Adacolumn®», el «Study for the Treatment of Ulcerative Colitis with Adacolumn® (Companion to US Study 512-04-2005)» y el «MICELL-UC Study».

Los resultados obtenidos en la búsqueda realizada, y la estrategia utilizada para la selección de los artículos a incluir en la revisión, se han resumido en el siguiente flujograma:

Figura 4.1. Flujograma de artículos seleccionados



Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión mencionados con anterioridad, de los 37 resultados que hacen referencia de forma directa a la pregunta sobre la efectividad o eficacia y seguridad de la aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa se han seleccionado 12 ensayos clínicos controlados. Entre los 25 estudios no seleccionados, se han encontrado 18 series de casos que se han tenido en cuenta para evaluar la seguridad de la técnica. Sólo tres de estas series no cumplen con el número mínimo de casos exigidos en los criterios de exclusión (27;28).

En cuanto a las características de las 15 series de interés, cuatro tratan a pacientes corticodependientes (15;29-31), dos pacientes refractarios al tratamiento convencional (32;33), otros cuatro pacientes corticodependientes y corticorrefractarios (17;34-36) y dos pacientes que en el brote actual no toman corticoides ni inmunomoduladores (37;38). También se han encontrado tres trabajos en los que se incluyen pacientes de todo tipo relacionados con esta característica (39-41).

En relación con la extensión máxima de la enfermedad, la mayoría de los estudios tratan pacientes con colitis izquierda o pancolitis (15;17;30-

31;34;35;40;41), aunque tres estudios incluyen todo tipo de pacientes (33;36;39) y en un estudio, pacientes con localización distal de la enfermedad (proctosigmoiditis y colitis izquierda) (37). Las características de estos 15 estudios se han resumido en las **tablas de evidencia** incluidas en el ANEXO VII.4.

De los 12 ensayos clínicos seleccionados, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, nos encontramos con cuatro abstracts publicados en Congresos, que aunque no contienen toda la información necesaria para poder analizar la calidad de la evidencia se han incluido en el estudio, y ocho artículos publicados en revistas científicas. Entre los abstracts de Congresos se encuentran los ensayos de Hanai et al, 2006 (42); Sakuraba et al, 2005 (43); Tominaga et al, 2005 (44); Ogawa et al, 2005 (26). Y entre los artículos publicados en revistas científicas se encuentran los ensayos clínicos de Bresci et al, 2007 (45); Ricart E et al, 2007 (46); Emmrich et al, 2007 (47); Ashizuka et al, 2006 (48); Ando et al, 2005 (49); Nishioka et al, 2005 (50); Sawada et al, 2005 (51) y Hanai et al, 2004 (52). Las características de estos 12 estudios se resumen en las **tablas de evidencia** incluidas en el ANEXO VII.4.

En cuanto al análisis económico, se han encontrado dos estudios: el objetivo del primero de ellos es realizar un estudio de coste-efectividad de la aféresis con la columna Adacolumn® versus el tratamiento tradicional en pacientes con CU moderada-severa y corticodependiente (53), y el objetivo del segundo, realizar una estimación de coste-efectividad de la utilización de las columnas de Adacolumn® para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa moderada o severa (54).

Para finalizar, también comentar que se han encontrado 17 estudios que no responden directamente a la pregunta de investigación pero que analizan el mecanismo por el que el tratamiento actúa, observando la relación entre la eficacia del tratamiento y la variación de los niveles de determinadas IL, la activación de determinados grupos celulares y otros factores, y que no han sido incluidos en la revisión final.

IV.1.1. Resultados sobre efectividad

Entre los ensayos seleccionados para analizar estos resultados se han observado diferencias en:

- La escala de medición de los resultados: diferencias en la utilización de los índices de actividad y en la definición de la eficacia del tratamiento.
- Las características de los pacientes: severidad y extensión de la enfermedad, corticodependencia, corticorretractariedad o pacientes que no toman corticoides entre otros.

- El protocolo de tratamiento con sistemas de aféresis: número de sesiones, frecuencia o tratamientos concomitantes durante el mismo.
- Tratamiento con el que se ha realizado la comparación: corticoides, ciclosporina, placebo, etcétera.

Debido a las diferencias encontradas, los ensayos analizados son raramente comparables. De los 39 estudios recuperados relacionados con los resultados directos, se han considerado los 12 ensayos clínicos controlados y los dos estudios de evaluación económica encontrados. Y para la evaluación de la seguridad de la técnica, también se han incluido las series de casos mencionadas.

Estudios que comparan la eficacia de la GCA versus el tratamiento con corticoides

Bresci et al, 2007

El objetivo de este estudio piloto es comparar la eficacia de la granulocitoaféresis (GCA) con respecto al tratamiento convencional con metilprednisolona (MP) en pacientes con CU aguda que: a) no son dependientes ni resistentes a los corticoides; b) han sido diagnosticados no hace más de un año; y c) no han respondido a una terapia continua de 5-ASA.

Para ello, 40 pacientes que cumplen los requisitos son distribuidos aleatoriamente en dos grupos: el primero es tratado con cinco sesiones de GCA (una por semana), y el segundo con MP (0,8-1 mg/kg/día) durante dos semanas y con una pauta descendente de 4-6 mg por semana.

Una semana después de haber finalizado el tratamiento, la remisión clínica (CAI < 6 y EI < 4) de los pacientes tratados con GCA es del 70%, frente al 60% que se registra para el grupo control, y la respuesta parcial (CAI < 6 y EI > 4) del 20% y 15% respectivamente.

A pesar de no encontrar diferencias en la eficacia clínica, se observa una menor incidencia de efectos adversos para el grupo tratado con GCA que para el grupo tratado con corticoides (10% versus 50%, respectivamente; $p < 0,05$).

Se trata de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con una muestra bastante homogénea. Sin embargo, la remisión clínica se mide una semana después de haber finalizado el tratamiento, lo que se considera poco tiempo para evaluar su eficacia (habría sido interesante aumentar el tiempo de seguimiento de los pacientes que se encuentran en remisión). Al aplicar la escala de Jadad, obtenemos una puntuación de 2 sobre 5 (no es doble ciego y no explica el método de aleatorización), por lo que se trata de un ECA de pobre calidad.

Los autores comentan que se trata de un estudio piloto que permite estudiar la equivalencia terapéutica del tratamiento con el convencional y la tolerabilidad del mismo, más que para ver diferencias en su eficacia al tratarse de un tamaño muestral pequeño.

Hanai et al, 2006

Abstract de un ensayo que compara la eficacia y seguridad del tratamiento de la colitis ulcerosa severa con GCA intensiva y con PLS intravenosa intensiva.

66 pacientes con colitis ulcerosa severa (CAI: 10-18), son distribuidos de forma aleatoria en dos grupos, uno con tratamiento con GCA (dos sesiones por semana durante tres semanas y una sesión por semana hasta llegar a 10 sesiones) y el otro para el tratamiento con PLS (40-60 mg/día durante 5-10 días).

La evaluación final se realiza en la semana 12 (cinco semanas después de haber finalizado el tratamiento): la remisión (CAI < 4) en el grupo tratado con GCA es del 75,8% y del 39,4% en el grupo tratado con PLS. Además, el porcentaje de efectos adversos registrado es menor para el grupo tratado con GCA que para el grupo tratado con PLS (12,12% y 43% respectivamente).

En este caso, el protocolo del tratamiento con GCA es intensivo y los pacientes tienen CU severa, lo que no permite comparar estos resultados con los obtenidos en el estudio anterior. Sin embargo, los resultados relacionados con la seguridad de la técnica siguen siendo similares a pesar de las diferencias existentes entre ambos estudios.

A la hora de realizar una valoración con la escala de Jadad, como falta información sobre la aleatorización y el cegamiento daría una puntuación de 0, por lo que el estudio es de pobre calidad.

Hanai, 2004

El objetivo de este estudio es valorar si la GCA puede promover la remisión y la retirada de los esteroides en la colitis ulcerosa corticodependiente.

En este caso cuentan con 69 pacientes con CU, que tras haber respondido al tratamiento con PLS, vuelven a sufrir un brote de la enfermedad durante la pauta descendente (corticodependencia). En este punto, estos pacientes son divididos de forma aleatoria en dos grupos: los 46 pacientes del primer grupo son tratados con GCA y los 23 pacientes del segundo grupo con un aumento de la dosis de PLS que están tomando. La dosis media de PLS que recibe el paciente en cada uno de estos grupos tras la aleatorización no es estadísticamente significativa (12,4 mg/día vs 12,3 mg/día, respectiva-

mente), aunque ésta sí lo es cuando comienza el tratamiento con aféresis (16,6 mg/día en el primer grupo vs 29,8 mg/día en el segundo; $p < 0,001$).

Al comienzo del estudio se valora el CAI y el DAI (según el Índice de Mayo), que se calcula también en las semanas 6, 12 y 24. La remisión clínica se define como $CAI \leq 4$ y un patrón vascular de la mucosa visible. Cuando ambos índices disminuyen, pero el CAI es todavía > 4 , se considera que ha habido mejoría. Cada paciente es valorado de forma ciega por uno de los médicos que no sabe el tratamiento que éste ha seguido.

En la semana 24, La remisión clínica tiene lugar en un 84,8% de los pacientes del grupo de GCA frente al 69,6% del grupo tratado con PLS, diferencia que no es significativa. El porcentaje de pacientes libres de esteroides en la semana 24 tampoco es significativa, aunque sí lo es la cantidad de corticoides que el paciente toma al día ($p=0,003$), y la cantidad total de esteroides consumidos desde el principio del estudio hasta la semana 24 ($p=0,001$).

Utilizando la escala de Jadad para la valoración de este ECA, se obtiene una puntuación de 2 (aleatorizado pero no se sabe como, aunque el médico que evalúa no sabe si el paciente fue o no tratado con aféresis), con lo que se trata de un ECA de pobre calidad.

Estudio que compara la LCA versus el tratamiento con corticoides

Nishioka et al, 2005

El objetivo de este ensayo es evaluar la eficacia de los sistemas de aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa en pacientes que: a) **nunca** han tomado **corticoides** y; b) no han respondido a 5-ASA.

En este ensayo han tomado parte 29 pacientes: 9 han sido tratados con LCA, y 20 con PLS. La distribución no es aleatoria, ya que son los pacientes los que escogen el tratamiento a recibir. Para la LCA se utiliza la columna de Cellsorba™, con Mesilato de Nafamostat como anticoagulante, y se realizan 10 sesiones (una por semana). El grupo tratado con PLS recibe una dosis diaria de 0,5 mg/kg en caso de enfermedad moderada, y de 1 mg/kg en caso de enfermedad severa, siguiendo una pauta descendente de 5 mg por cada una o dos semanas.

Como resultado, se mide la remisión clínica ($CAI < 4$) o mejora clínica (CAI disminuye pero es mayor que 4) al finalizar el tratamiento (semana 12). En este ensayo, como en el de Bresci et al, 2007, ambos grupos tienen un porcentaje de remisión y mejora clínica parecidos (comparaciones realizadas con el test exacto de Fisher). Sin embargo, el porcentaje de efectos adversos

graves sí que es estadísticamente menor para el grupo tratado con LCA frente al tratado con PLS (0% vs 15%; $p < 0,05$).

Además, en este estudio se han medido otros parámetros que cambian tras el tratamiento, observándose que la concentración de plaquetas disminuye solamente en el grupo tratado con PLS ($p < 0,05$).

Se trata de un ensayo clínico de pobre calidad (0 puntos sobre 5), ya que los pacientes no han sido distribuidos de forma aleatoria en los grupos de tratamiento ni se ha cegado el estudio.

Estudio que compara la LCA versus el tratamiento con ciclosporina

Ando, 2005

Este ensayo tiene como objetivo investigar los factores que predicen la eficacia de la ciclosporina y la terapia de eliminación de leucocitos en pacientes con CU corticorrefractaria.

45 pacientes con colitis ulcerosa refractaria son divididos de forma aleatoria (utilizándose sobres con los nombres de los pacientes) en dos grupos: el primero, que consta de 26 pacientes, será tratado con ciclosporina y el segundo, con 19 pacientes, con terapia de eliminación de leucocitos.

El primer grupo es tratado con 2 mg/kg/día de ciclosporina durante tres semanas, ajustando después la dosis a 2-4 mg según la toxicidad. El segundo grupo recibe una sesión de aféresis por semana durante 10 semanas, para las que se utilizan tanto las columnas de Adacolumn® como Cellsorba™.

De forma previa y a los 10, 20 y 40 días de haber iniciado el tratamiento se mide el DAI (método de Sandborn), se realiza una colonoscopia (índice de Matts) y un examen histológico (Escala de Riley). Para valorar la eficacia del tratamiento se utiliza la respuesta clínica, definida por la disminución de tres o más puntos del DAI.

Como resultado, se observa que la respuesta clínica es similar (65,6% para el grupo tratado con ciclosporina, y 63,2% para el tratado con aféresis), definiendo una serie de factores que predicen la respuesta al tratamiento con ciclosporina y con aféresis.

Este ensayo tiene varias limitaciones:

- Para el tratamiento de aféresis se utilizan tanto las columnas Adacolumn® como Cellsorba™
- Se trata de pacientes heterogéneos en cuanto a la gravedad de la enfermedad y su extensión.
- Se evalúa la respuesta clínica y no la remisión clínica

En cuanto a la valoración del ECA por Jadad, se obtiene una puntuación de 2 sobre 5 (aleatorización utilizando sobres), por lo que el estudio es de pobre calidad.

Estudio que evalúa la eficacia de LCA para el mantenimiento de la remisión inducida por LCA

Emmrich et al, 2007

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la aféresis para inducir la remisión clínica en la colitis ulcerosa y ver si la LCA ofrece algún beneficio terapéutico en el mantenimiento de la remisión de la actividad de esta enfermedad. La eficacia del tratamiento se mide por el índice CAI.

El diseño del estudio es el siguiente: 20 pacientes corticodependientes, resistentes a azatioprina y con un CAI de 6-10, reciben cinco sesiones de aféresis (una por semana) con citrato como anticoagulante, junto con 10 mg de PLS al día. En la segunda fase del ensayo, los pacientes que entran en remisión son divididos de forma aleatoria en dos grupos: grupo I, que recibe una sesión al mes de LCA como terapia de mantenimiento durante cinco meses (nueve pacientes), y un segundo grupo que no recibe terapia de mantenimiento (cinco pacientes). La remisión clínica se evalúa al finalizar el tratamiento y a los seis meses de haber finalizado la terapia de mantenimiento.

Como resultados, se ha obtenido que la remisión en el grupo que ha recibido tratamiento de mantenimiento es de un 63% frente al 20% del grupo control y que además, entre las 139 sesiones de aféresis realizadas se han registrado como efectos adversos más comunes hipotensión transitoria (en 4 sesiones) y parestesia (en 13 sesiones), aunque se comenta que esta última probablemente se deba a la utilización de ácido cítrico como anticoagulante y a la subsecuente hipocalcemia producida por el mismo.

Según la escala de Jadad, este ECA obtiene una puntuación de 0, debido a la falta de información sobre todo, por lo que se trataría de un estudio de pobre calidad.

Estudio que analizan la LCA frente a placebo

Se ha encontrado un único ensayo clínico controlado que estudia el efecto placebo de este tratamiento en el que se utiliza la columna Cell-sorba™.

El objetivo de este ensayo es elucidar el efecto placebo de la aféresis. Para ello, se realiza un estudio controlado aleatorizado con 25 pacientes que no han respondido a esteroides en las dos semanas anteriores al comienzo de la aféresis y que son asignados al azar y doble ciego al grupo activo (nueve pacientes) y placebo (diez pacientes). El tipo de columna utilizado es Cellsorba™, con mesilato de nafamostat como anticoagulante. El tratamiento consiste en una sesión por semana durante cinco semanas, más dos sesiones adicionales en intervalos de cuatro y dos semanas. Los esteroides y otros medicamentos siguen siendo administrados a la misma dosis (15-20 mg de PLS en pacientes con enfermedad moderada y 30-40 mg en enfermedad severa). La evaluación de la eficacia del tratamiento se realiza al comienzo del estudio, una semana antes de empezar el tratamiento y en las semanas 2, 4, 6, 8 y 10. Si el CAI es igual a 0, el resultado es excelente; si baja más de tres puntos, éste es moderado; si baja de 0 a 3 puntos, la respuesta es insignificante, y si es mayor se trata de un deterioro. En la semana 10, el 80% del grupo activo responde al tratamiento de una forma excelente o moderada frente al 33% que lo hace en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

En una carta al editor, Meter M Irving (55) comenta que el test que se utiliza para ver la significación estadística de esta diferencia no es el adecuado, ya que el test de U de Mann Whitney compara valores medios de dos grupos de datos no paramétricos y aquí no puede ser utilizado. En este caso, comenta que debería haberse creado una tabla de contingencia y haberse analizado con el test exacto de Fisher, con el que se obtiene que no hay significación estadística ($p = 0,07$). Sin embargo, el autor afirma que el artículo añade algo de peso al creciente volumen de evidencia que dice que la LCA puede ser efectiva en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Según la escala de Jadad, se trata de un estudio de calidad adecuada, con una puntuación de 3 sobre 5.

Estudios que evalúan diferentes protocolos de GCA

Se han encontrado dos ensayos que evalúan diferentes protocolos de tratamiento con aféresis: el primero, valora la eficacia de recibir cinco o diez sesiones de aféresis como tratamiento, y el segundo compara la eficacia y seguridad de recibir diez sesiones de aféresis con una frecuencia de una o dos sesiones por semana.

Ricart et al, 2007

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de recibir cinco o diez sesiones de aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa corticodependiente.

Para ello, se han excluido del estudio pacientes con un CAI >12 y aquellos que son alérgicos a la heparina entre otros. Se ha utilizado la columna Adacolumn®, y para evaluar la eficacia del tratamiento se ha medido la remisión clínica y la endoscópica en la semana 17. En total, han sido tratados 20 pacientes, de los cuales nueve reciben cinco sesiones y el resto diez. En la semana 17, la remisión obtenida para el primer grupo es del 37,5%, y la del segundo del 45,5%. Además, todos los pacientes con remisión clínica presentan remisión endoscópica.

Los pacientes que respondieron al tratamiento completaron un año de seguimiento, sin que en este tiempo necesitaran ser tratados con corticoides u otra terapia. En este estudio, aunque no sea significativa la diferencia, sí que existe una tendencia a disminuir la cantidad de corticoides que toman los pacientes según el número de sesiones recibidas, aunque los autores no recomiendan el uso de 10 sesiones.

En cuanto a la valoración de la calidad, según Jadad, la puntuación de este estudio es de 0: no se explica el método utilizado para la aleatorización, y no es doble ciego, por lo que sería un ECA de pobre calidad.

Sakuraba et al, 2005

El objetivo principal de este estudio multicéntrico es comparar la eficacia y seguridad de recibir una o dos sesiones de aféresis por semana como tratamiento de la colitis ulcerosa.

120 pacientes con CU moderada son distribuidos al azar en dos grupos: 60 de éstos reciben una sesión de aféresis por semana, con la columna Adacolumn®, y los 60 restantes dos sesiones por semana. La remisión, medida con el índice de Lichtiger que tiene que ser ≤ 4 , se alcanza en el 46,7% de los pacientes tratados con una sesión de aféresis por semana, y en el 73,1% de los pacientes tratados con dos sesiones ($p=0,001$). Sin embargo, no se encuentran diferencias significativas en relación a la frecuencia de efectos adversos registrados en los dos grupos (10,5% versus 11,0%).

En relación con la dosis de corticoides, se comenta que ésta puede disminuir según la mejoría de los síntomas, aunque no se especifican resultados al respecto. Tampoco se especifica si se trata de pacientes homogéneos, ni cuándo se evalúa el índice de actividad. Se compara el tiempo que los

pacientes de ambos grupos tardan en entrar en remisión, siendo de 28,1 días para el grupo tratado con una sesión y de 15,9 días para el tratado con dos sesiones por semana ($p < 0,0002$).

La distribución de los pacientes en dos grupos se hace al azar, aunque no se especifica el método (falta información), por lo que a la hora de valorar el estudio con la escala de Jadad, obtenemos una puntuación de 0 sobre 5 (pobre calidad).

Evaluación Leucocitaféresis (LCA) versus Granulocitoaféresis (GCA)

A pesar del ensayo de Ando, 2005, en el que se trataban indistintamente a los pacientes tanto con la columna de Adacolumn® como la de Cellsorba™ por no haberse encontrado diferencias en cuanto a la efectividad de las mismas, se ha encontrado un abstract de congreso en el que sí se compara la eficacia de estas columnas.

Ogawa et al, 2005

En este abstract se resume un ensayo en el que 26 pacientes con CU son divididos en dos grupos: el primero, que consta de 13 pacientes, recibe tratamiento con LCA y el segundo, de 13 pacientes, con GCA. Sin embargo, el número de sesiones realizado oscila entre cinco y diez, por lo que existe variabilidad en el protocolo y además, en algunos pacientes este tratamiento se combina con corticoides. También hay que añadir que los pacientes incluidos en el estudio son heterogéneos en cuanto a la edad, extensión de la enfermedad y su cronicidad.

La respuesta al tratamiento ha sido catalogada como excelente, efectiva, sin cambios y como empeoramiento. En este caso, como resultados obtienen una buena respuesta (entre excelente y efectiva) en el 69,2% de los pacientes tratados con LCA frente al 53,8% de los pacientes tratados con GCA. En cuanto los efectos adversos, tres de los pacientes que han sido tratados con GCA tienen dolor de cabeza; mientras que de los pacientes tratados con LCA, cinco tienen dolor de cabeza, dos se han mareado y otros dos han tenido náuseas. Además, señalan que de los pacientes que han respondido, los siete pacientes tratados con GCA tomaron también corticoides, mientras que sólo lo hicieron tres de los pacientes del grupo LCA que respondieron. Por lo tanto, concluyen que ambas terapias son seguras y útiles, especialmente la LCA, y que podrían ser la mejor opción alternativa al tratamiento con corticoides en cualquier etapa de la CU.

Si se valora el estudio con la escala de Jadad, como se trata de un abstract, se obtiene una puntuación de 0, por lo que sería un ECA de pobre calidad.

IV.1.2. Resultados sobre tolerabilidad y seguridad

La técnica ha sido concebida como método para:

- a) Reducir la dependencia a esteroides en los tratamientos de episodios agudos.
- b) Tratar pacientes que no toleran la terapia convencional.
- c) Tratamiento para pacientes que reciben esteroides de forma continua.

Como ya se había explicado en el pasado informe, la columna Adacolumn® ha sido autorizada como tratamiento de la EC y la CU en Japón, cumpliendo además los estándares de seguridad y calidad de la Unión Europea para los dispositivos médicos, y recibiendo finalmente la certificación (marca CE) extendida por TÜV en 1999.

La tolerabilidad de un tratamiento viene dada por la incidencia, el tipo y la severidad de los efectos adversos que éste produce. A este respecto, los efectos secundarios referidos a esta técnica por los diferentes estudios consultados son menores, como dolor de cabeza, náuseas, fiebre y parestesia, y suponen alrededor de un 10% de todos los tratamientos realizados (15;17;33;40,42;45;47;56). Sin embargo, en dos de las series de casos incluidas para analizar los efectos adversos de la técnica, se describen incidencias más graves ocurridas durante la técnica: Kruis et al, 2005, describe que en tres de los 35 pacientes tratados tuvieron lugar tres efectos adversos graves: trombosis venosa profunda, empeoramiento de la CU y la disminución significativa de la hemoglobina en un paciente a la que no se encontró explicación, mientras que Cabriada et al, 2007 (15), describen que en uno de los 13 pacientes tratados se produjo un neumotórax en un intento de acceso venoso central al ser el acceso periférico problemático. En este último caso, se trataría más bien de una complicación asociada a la técnica más que de un efecto adverso relacionado con la misma, siendo éste el único estudio encontrado que hace referencia a este tipo de incidencias.

En cuanto a diferencias en la seguridad de la LCA y la GCA, se ha encontrado un estudio que parece referir un mayor número de efectos adversos en el uso de LCA en relación a la GCA (26): en este estudio, tres de 13 pacientes que habían sido tratados con GCA presentaron dolor de cabeza, mientras que de los 13 pacientes tratados con LCA, cinco tuvieron dolor de cabeza, dos se marearon y otros dos tuvieron náuseas.

El tipo y frecuencia de los efectos secundarios no parece depender del número de sesiones que se realizan por semana. Sakuraba et al, 2005, observaron que la frecuencia de efectos adversos registrados a la hora de aplicar

una o dos sesiones de aféresis a la semana no difería de forma significativa (10,5% versus 11,0%).

Cabe destacar que, en general, los efectos adversos relacionados con esta técnica son mucho menos frecuentes, y menos graves que los que se registran con el tratamiento convencional con corticoides. Por ejemplo, se ha descrito cerca de un 50% de efectos adversos menores en pacientes tratados con PLS frente al 10% de los registrados en los pacientes tratados con aféresis (42;45). Dentro de estos efectos nos encontramos con cara de luna llena, problemas para dormir, fatiga, acné, dolor de cabeza entre otros (50). En este último ensayo clínico observaron tres efectos adversos severos en los 20 pacientes tratados con PLS (una úlcera gástrica y en dos casos, trastornos mentales), mientras que no hubo ningún efecto adverso severo en los que fueron tratados con LCA.

Además de lo que se ha encontrado sobre los efectos adversos en los ensayos previamente descritos, también se han encontrado algunos estudios que tratan de evaluar la diferencia en la eficacia e incidencia de efectos adversos en función del anticoagulante utilizado en el procedimiento, y que se exponen a continuación.

Ashizuka, 2006

El objetivo de este ensayo, que no es ni ciego ni sigue una distribución aleatoria de los pacientes, es comparar los efectos adversos de la aféresis según la utilización de Mesilato de Nafamostat (MN) o Dalteparina Sódica (DS) como anticoagulante. Para ello, se distribuyen 75 pacientes en dos grupos: 35 en el primer grupo, con el que se va a utilizar MN como anticoagulante y 40 pacientes en el segundo grupo con los que se va a utilizar DS.

El tratamiento consiste en cinco sesiones de aféresis (una por semana), con la columna Cellsorba™. Los efectos adversos se miden tras la primera sesión y una hora después de la última sesión. Si un paciente tratado con MN experimenta efectos adversos, se cambia el anticoagulante y se utiliza DS.

Como resultado, obtienen que la eficacia de la aféresis es prácticamente la misma utilizando uno u otro anticoagulante, pero que el tratamiento con DS no tiene efectos adversos, en contraposición a la utilización de MN, con el que se registran cuatro episodios de reacciones alérgicas (con erupción y urticaria), dos episodios adversos digestivos (que incluían náuseas, vómitos y dolor abdominal) y un episodio de reacción adversa cardiopulmonar (que incluía palpitación, disnea y dificultad respiratoria).

En este artículo, se utiliza el Índice de actividad de Seo para evaluar la remisión clínica, y con la escala de Jadad se obtiene una puntuación de 0, siendo un artículo de baja calidad (no dice si la distribución se ha hecho al azar ni si es a doble ciego, etcétera).

Tominaga, 2005

Se trata de un abstract en el que se resume un ensayo realizado para evaluar la seguridad de diferentes anticoagulantes utilizados en la aféresis, en relación a la producción de Bradiquinina, que es un potente vasodilatador capaz de producir un aumento de la permeabilidad vascular y edema en los tejidos y la aparición de efectos adversos durante el tratamiento. Para ello, 28 pacientes con CU son distribuidos en cuatro grupos en los que se van a utilizar diferentes anticoagulantes, aunque no se menciona si esta distribución se realiza o no al azar. El tratamiento consiste en la utilización de la columna Celsorba™ junto a cuatro grupos de anticoagulantes diferentes: MN, Heparina, Heparina de Bajo peso molecular y la mezcla de MN y heparina de bajo peso molecular. En este estudio, se observa un aumento de la producción de Bradiquinina en la sangre de los pacientes en los que se utiliza la heparina y HBPM como anticoagulantes. Los autores concluyen que, aunque el uso de MN está limitado por reacción alérgica, la LCA es un tratamiento alternativo seguro para la CU.

IV.1.3. Resultados sobre coste-efectividad

Se han encontrado dos estudios que hacen referencia a la relación coste-efectividad de la técnica en el tratamiento de la CU o de la EII en general.

Análisis coste-efectividad

Panés et al, 2007

En este estudio, se valora el coste que tiene la CU moderada-severa y corticodependiente en un año desde el punto de vista del tratamiento tradicional y el tratamiento alternativo con Adacolumn®, y se realiza una evaluación del ratio de coste-efectividad de ambas opciones.

Para la evaluación de la calidad de este artículo, se ha utilizado la escala económica desarrollada por Osteba (Tabla 3 del ANEXO VII.3), obteniéndose que se trata de un estudio con una calidad aceptable.

En este estudio, se realizan varios cálculos de coste. El hecho de incluir la terapia en el supuesto de corticodependencia (3,8% del total de pacientes), incrementa el coste de 6.740 a 6.959 euros, con un incremento teórico del 22,5% de remisiones (ver tabla 5 del artículo). Los autores obtienen que el coste adicional de la incorporación de la aféresis para obtener la remisión clínica de estos pacientes es de 23.898 € por año, sin que el paciente reciba un ciclo adicional de corticoesteroides o cirugía. Por lo tanto, se concluye que la incorporación de la aféresis en el tratamiento de estos pacientes conlleva un coste adicional razonable que puede ser asumido por el Sistema Nacional de Salud.

Para finalizar, comentar que este estudio ha sido financiado por los laboratorios Otsuka, lo que podría llevar a la existencia de un conflicto de intereses.

Persson et al, 2005

Se trata de un abstract presentado en el «ISPOR 8th Annual European Congress» en Florencia, en el que se realiza una estimación del coste-efectividad del uso de Adacolumn® para tratar la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en comparación al tratamiento estándar.

Para ello, se ha desarrollado un modelo de Markov. Los datos utilizados han sido obtenidos de un ensayo clínico no controlado de los 100 primeros pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Adacolumn® en Escandinavia y de una cohorte de 147 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados de forma convencional en Dinamarca. Los datos sobre los costes han sido obtenidos de la asistencia sanitaria y de las farmacéuticas de Suecia. Los datos sobre AVAC se obtuvieron de la literatura. Como resultado, se obtiene que las intervenciones quirúrgicas y los días en el hospital se reducen en un 90%, y que el coste por AVAC ganado al tratar a los pacientes por tres años con Adacolumn® es de 19.015 \$ para la CU y de 70.142 \$ para la EC.

Sin embargo, debido a la falta de datos no se puede valorar de forma adecuada la calidad del estudio, por lo que este trabajo no puede utilizarse para realizar recomendaciones al respecto.

IV.2. Diseño y establecimiento del sistema monitor

Dada la baja calidad de los estudios encontrados sobre la utilización de la aféresis en el tratamiento de pacientes con CU, se decidió realizar un se-

guimiento a nivel nacional de los pacientes con esta enfermedad que recibían dicho tratamiento con el fin de estudiar principalmente su efectividad y seguridad.

Se reunió un grupo de trabajo con el objetivo de definir de forma consensuada el protocolo de estudio y las variables que se debían recoger para alcanzar los objetivos propuestos (Ver Figura 4.2).

Figura 4.2. Componentes del grupo de trabajo



Se realizaron varias reuniones entre los miembros del equipo y finalmente se definieron cinco bloques de variables: a) filiación y datos previos del paciente; b) tratamiento con aféresis; c) seguimiento de aféresis; d) tratamiento con reaféresis y e) seguimiento de la reaféresis. Las variables recogidas en los apartados b-d y c-e, respectivamente, son similares (Ver tabla 4.1).

Tabla 4.1. Resumen de grupos y variables definidas para el sistema monitor

Grupos de variables	Variables contenidas
Filiación y datos previos del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Datos personales <ul style="list-style-type: none"> – Edad y Sexo – Peso y talla – Consumo de tabaco • Indicación Corticodependencia / refractariedad / libre de corticoides (según documento consenso de GETECCU, 2006) • Historia clínica previa de la CU <ul style="list-style-type: none"> – Fecha de diagnóstico de la CU – Extensión máxima de la CU – Tratamientos previos recibidos
Tratamiento aféresis (o reaféresis)	<ul style="list-style-type: none"> • Detalles del proceso <ul style="list-style-type: none"> – Tipo de columna – Número de sesiones y fechas de realización – Vía de acceso – Tiempo de duración de cada sesión – Dosis de corticoides en la primera sesión • Complicaciones e incidencias
Seguimiento de la aféresis (o reaféresis) (monitorización de la efectividad)	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> – Índice de actividad de la enfermedad – Remisión objetiva • Exploración física • Resultados analítica (PCR, VSG...) • Tratamientos concomitantes • Manifestaciones extraintestinales • Mantenimiento con aféresis • Colectomía • Valoración subjetiva profesional

Con todo ello, se elaboró un documento que fue corregido por los componentes del grupo, y a partir del cual se ha creado una base de datos de registro on-line que contiene todas las variables consideradas como necesarias para monitorizar y evaluar posteriormente la efectividad de este tratamiento en la CU (Manual de la aplicación en el ANEXO VII.5).

Las variables más importantes para la monitorización de la efectividad del tratamiento son las siguientes:

1. El índice de actividad de la enfermedad
2. La dosis de corticoides que toma el paciente
3. La realización o no de colectomía

A la hora de analizar los resultados, se tendrá en cuenta la indicación por la que este paciente es tratado con sistemas de aféresis, según lo establecido en el documento consenso publicado por miembros del grupo GETECCU en el 2006 (57), el protocolo del tratamiento realizado (número de sesiones realizadas, tipo de columna utilizada...) y otras características relacionadas con la enfermedad.

La aplicación que va a permitir la recogida de estos datos (Manual de ayuda en el ANEXO VII.4) ha sido ubicada en <http://aferesis.geteccu.org>, página a la que se puede acceder desde la Web del Grupo GETECCU, <http://www.geteccu.org>. De esta forma, se facilita el acceso y la introducción de los datos obtenidos por cada Centro, a la vez que puede utilizarse dicha página Web como punto de información sobre el proyecto, noticias relacionadas al tratamiento o al proyecto y otros datos de interés (Figura 4.3).

Figura 4.3. Página web <http://aferesis.geteccu.org>



Este sistema se ha diseñado siguiendo las directrices de la Ley de Protección de Datos, por lo que se asegura que en todo momento ningún dato de carácter personal será transferido a la Base Central.

Entre las dificultades relacionadas con el diseño y la puesta en marcha del sistema monitor, se han encontrado las siguientes:

1. La dificultad a la hora de establecer las variables a tener en cuenta en el establecimiento del sistema monitor.
2. La coordinación con los miembros del equipo, que trabajan en diferentes provincias y centros.
3. Los problemas técnicos con el diseño y funcionamiento correcto de la aplicación diseñada.
4. El trabajo realizado para que el sistema garantice la protección de los datos personales de acuerdo con la Ley de Protección de Datos.

IV.3. Participación y comienzo de la recogida de datos

Gracias a los miembros del grupo GETECCU, se consiguió una lista de 24 Centros que tenían la posibilidad de utilizar dicha técnica en el tratamiento de pacientes con CU. Se envió información a todos ellos, siendo de momento 13 los que han mostrado interés en participar en la recogida de los datos. La aplicación SiMAC ha sido enviada a todos estos Centros, con el fin de comenzar con la instalación y el registro de los datos de interés. De momento, son sólo dos los Hospitales que han comenzado a subir los datos recogidos a la base de datos central.

Es importante recalcar que a los pacientes que son incluidos en el presente registro, se les solicita rellenar un formulario de consentimiento informado, que se ha incluido en el ANEXO VII.6.

En la tabla 4.2 se presentan los Hospitales, y las personas responsables en cada uno de ellos, que ya han instalado la aplicación y están empezando a recoger datos de los pacientes con CU tratados con estos sistemas de aféresis.

La participación del mayor número de Hospitales posibles es muy importante, dado que una de las limitaciones del estudio está en el número de pacientes que se consigan reclutar.

Este proyecto permite el seguimiento prospectivo de la evolución del paciente tratado con sistemas de aféresis por un año de duración, y de otro año más si el paciente es tratado una segunda vez con estos sistemas. En total, se podría realizar un seguimiento máximo de dos años de duración, aunque la base de datos está sujeta a posibles modificaciones futuras, siempre con el fin de mejorar la calidad de los datos recogidos.

Tabla 4.2. Hospitales participantes y personas responsables

Hospital participante	Persona responsable	Ciudad
H. Germans Trias i Pujol	Eugeni Domènech	Barcelona
H. Son Dureta	Daniel Ginard	Palma de Mallorca
H. do Meixoeiro	Juan Clofent	Vigo
H. Galdakao-Usansolo	Jose Luis Cabriada	Bizkaia
H. de la Princesa	Javier Pérez	Madrid
H. de Sagunto	Joaquín Hinojosa	Valencia
H. La Fe	Guillermo Bastida	Valencia
H. San Jorge	Miguel Montoro	Huesca
H. Juan Canalejo	Benito González	A Coruña
H. Miguel Servet	Santiago García	Zaragoza
H. Mutua de Terrassa	María Esteve	Barcelona
H. Virgen del Camino	Carlos Jiménez	Navarra
H. de Navarra	Antonio Arín	Navarra

H: Hospital.

Entre los aspectos que han presentado alguna dificultad en el comienzo de la recogida de datos, se encuentran los siguientes:

1. La instalación y mantenimiento de la base de datos.
2. Realizar y mantener el contacto con los Hospitales de Referencia.
3. La consideración de la nueva prestación en los Hospitales y el pago de la prestación por parte de los servicios sanitarios.
4. La introducción de datos al sistema que está sujeta a la participación voluntaria.
5. Obtener el consentimiento informado de los pacientes.

IV.4. Aspectos éticos y sociales que es necesario tener en cuenta

1. En este caso se han valorado los principios éticos de beneficencia y no maleficencia de la realización de la aféresis; es decir, si puede asegurarse que los beneficios de someterse a ella son superiores a los efectos adversos. En principio teniendo en cuenta la revisión realizada, al menos estos aspectos parecen verse cubiertos.

Para ello es necesario considerar todos los beneficios y efectos adversos importantes para el paciente y su familia, no sólo en términos de salud sino también otros como la estigmatización, posible discriminación social, etc.

Los eventos adversos descritos en la literatura parecen ser menores y no justifican la no realización de la misma.

2. Se han planificado las medidas necesarias para lograr garantías de confidencialidad, protección de datos y privacidad de la información.

Para ello, se han tenido en cuenta que los mecanismos de protección de la información derivada de la aféresis de tal manera que ésta no es accesible a terceros, incluida la propia familia. Además, se ha valorado si existe alguna posibilidad de utilización de los resultados ligada a datos personales. En este caso tanto en el sistema de monitorización como en la transcripción de resultados se han tenido en cuenta dichos aspectos. Así en el caso del sistema de monitorización, el sistema de registro únicamente cuenta con comunicación de datos personales en el nivel local, no comunicándose a la base centralizada más que resultados apersonales.

3. Otro de los aspectos éticos más importantes es la necesidad de realizar adecuadamente el consentimiento informado y la comunicación de la información (pre y post-intervención).

Para ello, se han previsto:

- Cómo se hará el consentimiento informado: oral y escrito.
- Cuáles serán los contenidos más importantes de la información pre-prueba, que se comunicarán necesariamente al paciente.
- Cómo proponer la realización de la aféresis de una forma no directiva. Con «no directiva» se quiere significar que: se contempla explorar primero si la persona quiere ser confrontada con la decisión y toda la información que conlleva el tomarla, se le deja claro que puede negarse, se da información no sesgada para que la persona tome la decisión.
- Quienes darán la información pre-intervención y post-intervención.

4. Otro aspecto clave que hay que anticipar es si la incorporación de la aféresis a la oferta asistencial de un centro puede tener un impacto no deseado en términos de desigualdad.

Para evitar problemas de desigualdad en la atención sanitaria, es necesario tener claro que los tratamientos posteriores a una prueba positiva están disponibles y son financiados por el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, debe preverse el impacto que puede tener la disponibilidad de la aféresis en

el centro solicitante sobre la equidad en el acceso a la aféresis y tratamientos posteriores en el SNS; y tener en cuenta no sólo posibles desigualdades según el lugar de residencia, sino también según nivel socioeconómico, sexo, raza o etnia. Dado que es un sistema de impacto estos aspectos mencionados debieran ser tomados en cuenta para la generalización de la intervención en los diferentes sistemas de salud a implementar. Para ello el sistema de monitorización puede servir para establecer qué indicaciones concretas y cómo asegurar que todos los pacientes con dichas indicaciones puedan acceder a este tipo de prueba.

IV.5. Dirección a seguir

Tras el establecimiento de este sistema monitor, la labor actual se centra en recoger el máximo número posible de pacientes, para lo cual hay que aumentar la participación de los Hospitales que pueden utilizar este tratamiento. Para ello, se tratará de contactar con los Hospitales de forma periódica para conocer el estado de las bases locales y animar a los responsables de cada uno de ellos a enviar los datos que hayan podido conseguir a la Base de Datos Central. También se tratará de fomentar la participación realizando reuniones locales para impulsar la utilización de dicha aplicación.

Una vez que se hayan recogido la máxima cantidad de datos posibles, se procederá a la realización de varios análisis multivariantes, definiendo una estrategia en función de las posibles variables de confusión e interacción que pueden estar influyendo en los resultados sobre la efectividad de este tratamiento en los pacientes con CU.

V. Conclusiones

En referencia a los resultados obtenidos en la actualización de la revisión sistemática:

- Sigue sin haber evidencia de calidad que sustente que la aféresis sea una terapia más efectiva en el tratamiento de la colitis ulcerosa que el tratamiento convencional. Sin embargo, se muestra como terapia capaz de inducir la remisión de los episodios agudos de pacientes con CU que no responden al tratamiento con corticoides.
- Los ensayos clínicos existentes, de moderada o baja calidad, muestran que se trata de una terapia segura y eficaz a la hora de reducir la dosis de corticoides que toma el paciente.
- Existe evidencia de calidad moderada que confirma que la Leucocitoaféresis no tiene efecto placebo.
- Parece que el tipo de anticoagulante utilizado en la aféresis explica la mayor parte de los efectos adversos producidos por la misma. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que confirme este hecho.
- No existe evidencia de calidad para afirmar que la leucocitoaféresis es más eficaz que la granulocitoaféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa, ni que haya diferencias en la eficacia del tratamiento al realizar cinco o diez sesiones de aféresis.
- Existe evidencia de que el tratamiento con columnas de Adacolumn® de la colitis ulcerosa corticodependiente es una terapia que puede ser asumida por el Sistema Nacional de Salud. Sin embargo, no se han encontrado estudios de coste-efectividad que comparen los distintos sistemas de aféresis existentes, para ver si existen diferencias entre los mismos.
- Se observa que el tratamiento con columnas de Adacolumn® es al menos igualmente eficaz, y en general más seguro que el tratamiento con corticoides, en pacientes con colitis ulcerosa que todavía no han sido tratados con corticoides.
- Se trata de una técnica óptima para ser monitorizada, debido a su seguridad y al hecho de estar siendo ya utilizada en diferentes Hospitales de España.

En referencia al establecimiento del sistema monitor para la aféresis como tratamiento de la colitis ulcerosa:

- Se ha diseñado un protocolo estándar para el establecimiento de un sistema de monitorización para la utilización de una técnica nueva en el tratamiento de la CU.
- La implicación de los profesionales sanitarios es fundamental para el funcionamiento del Sistema Monitor.
 - Hace falta mejorar la implicación de los Hospitales y Servicios Sanitarios en este tipo de Sistemas, dotando de recursos materiales humanos y suficientes que garanticen su pervivencia.
 - El desarrollo de una herramienta informática y la creación de una página web son herramientas que facilitan este tipo de procedimientos.

VI. Referencias

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005 Sep;19 Suppl A:5-36.
2. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van GA, Gower-Rousseau C, Belaiche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterol* 2001 Mar;120(4):816-9.
3. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006 Nov;81(11):1462-71.
4. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol* 2004 May;126(6):1504-17.
5. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000 Jan;95(1):171-6.
6. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001 Jan;93(1):9-20.
7. Lopez MC, Sicilia B, Sierra E, Lopez ZJ, Arribas F, Gomollon F. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Aragón: resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol* 1999 Aug;22(7):323-8.
8. Saro GC, Lacort FM, Arguelles FG, Anton MJ, Garcia LR, Navascues CA, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica en Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2000 Aug;23(7):322-7.
9. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2007 Feb;132(2):763-86.
10. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004 Jul;99(7):1371-85.
11. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on

- corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2006 Mar;130(3):940-87.
12. McDonald J, MacDonald J. Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group. About the Cochrane Collaboration (Collaborative Review Groups (CRGs)) 2006, Issue 3. Art. No.:IBD.
 13. Martínez-Montiel M, Muñoz-Yagüe M. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(4), 279-291.
 14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
 15. Cabriada-Nuño J, Bernal-Martínez A, Hernández-Martín A, Arévalo-Serna J, Fernández-Prado E. Aféresis leucocitaria en la inducción de la remisión y retirada de corticoides en la colitis ulcerosa corticodependiente. *Dial Traspl* 2007;28(2):47-55.
 16. Pineda AA. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12 Suppl 1:S10-S14.
 17. Honma T, Sugimura K, Asakura H, Matsuzawa J, Suzuki K, Kobayashi M, et al. Leukocytapheresis is effective in inducing but not in maintaining remission in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(10):886-90.
 18. Okada H, Takenaka R, Hiraoka S, Makidono C, Hori S, Kato J, et al. Centrifugal leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis without concurrent corticosteroid administration. *Ther Apher Dial* 2006 Jun;10(3):242-6.
 19. Kawamura A, Saitoh M, Yonekawa M, Horie T, Ohizumi H, Tamaki T, et al. New technique of leukocytapheresis by the use of nonwoven polyester fiber filter for inflammatory bowel disease. *Ther Apher* 1999 Nov;3(4):334-7.
 20. Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003;9(4):307-21.
 21. Shibata H, Kuriyama T, Yamawaki N. Cellsorba. *Ther Apher Dial* 2003 Feb;7(1):44-7.
 22. Hanai H. Positions of selective leukocytapheresis in the medical therapy of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 21;12(47):7568-77.
 23. Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12 Suppl 1:S15-S21.

24. Gutiérrez-Ibarluzea I, Arcelay A. Leucocitoaféresis para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Informe de Revisión. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2004. Informe n°: Osteba IR-04-03.
25. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* 1995 Dec 2;105(19):740-3.
26. Ogawa MMD. Clinical Evaluation of Leukocytapheresis and Granulocyte/Monocyte Apheresis for Active Ulcerative Colitis: 788.[Abstract]. *Am J Gastroenterol* 2005 Sep;100(Supplement 1): S292.
27. Sawada K, Egashira A, Ohnishi K, Fukunaga K, Kusaka T, Shimoyama T. Leukocytapheresis (LCAP) for management of fulminant ulcerative colitis with toxic megacolon. *Dig Dis Sci* 2005;50(4):767-73.
28. Giampaolo B, Giuseppe P, Michele B, Alessandro M, Fabrizio S, Alfonso C. Treatment of active steroid-refractory inflammatory bowel diseases with granulocytapheresis: Our experience with a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006 Apr 14;12(14):2201-4.
29. Friemel B. Therapy of Chronic Active Ulcerative Colitis Using Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis: 66.[Abstract]. *Ther Apher Dial* 2005 Jun;9(3):A28.
30. Modesto I, Scimeca D, Orlando A, Cottone M. Leukocytapheresis in patients with moderate-severe steroid-dependant ulcerative colitis: clinical response without endoscopic response. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Oct;12(10):1009-10.
31. D'Ovidio V, Aratari A, Viscido A, Marcheggiano A, Papi C, Capurso L, et al. Mucosal features and granulocyte-monocyte-apheresis in steroid-dependent/refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2006 Jun;38(6):389-94.
32. Kim HJ, Kim JS, Han DS, Yang SK, Hahm KB, Lee WI, et al. [Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in Korean conventional treatment-refractory patients with active ulcerative colitis: a prospective open-label multicenter study]. *Korean J Gastroenterol* 2005 Jan;45(1):34-44.
33. Sands BE, Sandborn WJ, Wolf DC, Katz S, Safdi M, Schwartz DA, et al. Pilot feasibility studies of leukocytapheresis with the Adacolumn Apheresis System in patients with active ulcerative colitis or Crohn disease. *J Clin Gastroenterol* 2006 Jul;40(6):482-9.
34. Watanabe K, Oshitani N, Kamata N, Inagawa M, Yamagami H, Higuchi K, et al. Efficacy and endoscopic prediction of cytapheeresis therapy in patients with refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Dec;24 Suppl 4:147-52.

35. Takemoto K, Kato J, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007 May;39(5):422-9.
36. Kruijs W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mossner J, Schreiber S, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005 Nov 28;11(44):7001-6.
37. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 1;20(7):783-92.
38. Yamamoto T, Saniabadi AR, Maruyama Y, Umegae S, Matsumoto K. Factors affecting clinical and endoscopic efficacies of selective leucocytapheresis for ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2007 Jul;39(7):626-33.
39. Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004 Dec;36(12):811-7.
40. Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007 Feb;42(2):221-7.
41. Suzuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006 Nov;51(11):2031-8.
42. Hanai H. 003 Intensive granulocyte and monocyte apheresis versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: a multicentre randomised controlled study. [Abstract]. *Gut* 2006 Apr;55(Supplement 2):A1.
43. Sakuraba A, Inoue N, Kohgo Y, Terano A, Matsui T, Suzuki Y, et al. A multicenter, randomized, controlled trial between weekly and semiweekly treatment with granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9):S321.
44. Tominaga K. Examination of anticoagulant use for a leukocytapheresis treatment for active ulcerative colitis: TP021.[Abstract]. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct;20(Supplement 2):A240-A241.
45. Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid

- therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007 May;39(5):430-4.
46. Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: A pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007;13(15):2193-7.
 47. Emmrich J, Petermann S, Nowak D, Beutner I, Brock P, Klingel R, et al. Leukocytapheresis (LCAP) in the Management of Chronic Active Ulcerative Colitis-Results of a Randomized Pilot Trial. *Dig Dis Sci* 2007 Sep;52(9):2044-53.
 48. Ashizuka S, Nishiura R, Ishikawa N, Yamaga J, Inatsu H, Fujimoto S, et al. Leukocytapheresis for ulcerative colitis: a comparative study of anticoagulant (nafamostat mesilate vs. dalteparin sodium) for reducing clinical complications. *Ther Apher Dial* 2006 Feb;10(1):54-8.
 49. Ando T, Watanabe O, Furuta R, Maeda O, Nishio Y, Nishiwaki T, et al. Predictors of a response to cyclosporine or leukocyte removal therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Digestive Endoscopy* 2005;7(2):153-158.
 50. Nishioka C, Aoyama N, Maekawa S, Shirasaka D, Nakahara T, Tamura T, et al. Leukocytapheresis therapy for steroid-naive patients with active ulcerative colitis: its clinical efficacy and adverse effects compared with those of conventional steroid therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct;20(10):1567-71.
 51. Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1362-9.
 52. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004;70(1):36-44.
 53. Panes J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, et al. Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007 Jul;39(7):617-25.
 54. Persson U. Economic evaluation of Adacolumn® apheresis for the treatment of patients with moderate to severe Crohn's Disease (CD)/ Ulcerative colitis (UC): PG18.[Abstract]. *Value in Health* 2005 Nov;8(6):A120-A121.

55. Irving PM. Leukocytapheresis in ulcerative colitis [5]. *Am J Gastroenterol* Jan 2006;101(1):203-4.
56. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 28;12(4):520-5.
57. Cabriada-Nuño JL, Domènech E, Gomollón F, González-Carro P, González-Lara V, Hinojosa J, Jiménez-López CE, Nos P, Obrador A, Panés J, Saro C, Varea V, Lafuente R, Guilera M. Documento Consenso en el uso de la granulocitoaféresis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:85-91.

VII. Anexos

Anexo VII.1. Términos de lenguaje libre y lenguaje controlado utilizados en la búsqueda

Para el tratamiento

– *Descriptoros:*

- «Blood Component Removal»
- «Leukapheresis»

– *Palabras de lenguaje libre:*

- «Blood component removals OR component removal, blood OR component removals blood OR Removal, Blood Component OR Removals, Blood Component OR Apheresis OR aphereses OR Pheresis OR Phereses».
- «Leukaphereses OR Leukocytapheresis OR Leukocytaphereses OR Leukocytopheresis OR Leukocytophereses OR Leukopheresis OR Leukophereses OR Lymphapheresis OR Lymphaphereses Lymphocytapheresis OR Lymphocytaphereses OR Lymphocytopheresis OR Lymphocytophereses OR Lymphopheresis OR Lymphophereses».

Para la enfermedad

– *Descriptoros:* Ulcerative, colitis.

– *Palabras de lenguaje libre:* ulcerative colitis

Para el tipo de estudio

– *Descriptoros:*

- Clinical Trial [Publication Type]
- Clinical Trials
- Controlled Clinical Trial [Publication Type]
- Clinical Trial, Phase IV [Publication Type]
- Clinical Trial, Phase III [Publication Type]
- Clinical Trial, Phase II [Publication Type]
- Clinical Trial, Phase I [Publication Type]
- Meta-Analysis

– *Filtros metodológicos de MEDLINE para «Therapy»:*

- Más sensible: 99% / 70% ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
- Más específico: 93% / 97% (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Anexo VII.2. Estrategias de búsqueda utilizadas en Medline

Búsquedas 1 A y 1B, adaptadas de la Revisión realizada por Osteba en Julio de 2004

Búsqueda 1A

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#45	Search #44 Limits: Publication Date from 2004/06 to 2007/07	08:09:27	26
#44	Search (#39) AND (#43)	08:04:50	50
#43	Search ((#40) OR (#41)) OR (#42)	08:02:50	14252
#42	Search apheresis	08:02:36	14252
#41	Search apheresis Field: Title/Abstract	08:01:13	3302
#40	Search apheresis Field: Title	08:01:00	1490
#39	Search (#32) AND (#38)	08:00:43	2424
#38	Search ((#33) OR (#34)) OR (#35)) OR (#37)	08:00:18	38144
#37	Search colitis, ulcerative	07:59:42	25002
#35	Search ulcerative colitis	07:58:37	25002
#34	Search colitis not ischemic	07:58:28	36921
#33	Search colitis not infectious	07:58:16	37236
#32	Search #31 Limits: Humans	07:57:54	889435
#31	Search (#7) OR (#30)	07:57:23	1031875
#30	Search (((((#8) OR (#12)) OR (#13)) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17)) OR (#18) OR (#20)) OR (#21)) OR (#22)) OR (#26)) OR (#27)) OR (#28)) OR (#29)	07:56:50	1031875
#29	Search volunteer* Field: Title/Abstract	07:54:50	102653
#28	Search volunteer* Field: Title	07:54:37	12930
#27	Search (#21) OR (#22)	07:53:57	168156
#26	Search (#21) AND (#22)	07:53:50	6
#22	Search blind or mask	07:52:59	168143
#21	Search singl or doubl or trebl or tripl	07:52:48	19
#20	Search research design	07:52:20	227264
#18	Search random* Field: Title	07:52:02	60176
#17	Search random* Field: Title/Abstract	07:51:52	397862
#16	Search placebo* Field: Title/Abstract	07:51:33	105701
#15	Search placebo* Field: Title	07:50:44	16357
#13	Search placebos	07:50:15	27097
#12	Search («Clinical Trials»[Mesh])	07:49:53	190298
#8	Search clinical trial Field: Publication Type	07:48:52	501480
#7	Search (((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)	07:45:54	401216
#6	Search single blind method	07:45:22	10952
#5	Search double blind method	07:45:17	91110
#4	Search random allocation	07:45:09	58153
#3	Search randomized controlled trial	07:45:02	281816
#2	Search controlled clinical trial Field: Publication Type	07:44:40	74726
#1	Search randomized controlled trial Field: Publication Type	07:44:26	235562

Búsqueda 1B

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#38	Search #37 Limits: Publication Date from 2004/06 to 2007/07		15
#37	Search (#32) AND (#36)	02:43:22	<u>28</u>
#36	Search ((#33) OR (#34)) OR (#35) Field: Text Word	02:43:04	<u>3302</u>
#35	Search apheresis Field: Text Word	02:42:41	<u>3302</u>
#34	Search apheresis Field: Title/Abstract	02:42:14	<u>3302</u>
#33	Search apheresis Field: Title , Limits: Humans	02:41:49	<u>1419</u>
#32	Search #31 Limits: Humans	02:41:25	<u>2242</u>
#31	Search (#24) AND (#30)	02:41:01	<u>2494</u>
#30	Search ((((#25) OR (#26)) OR (#27)) OR (#28)) OR (#29)	02:40:36	<u>38185</u>
#29	Search colitis not infectious	02:40:11	<u>37249</u>
#28	Search colitis not ischemic	02:40:00	<u>36934</u>
#27	Search colitis Field: Text Word	02:39:44	<u>38058</u>
#26	Search colitis Field: Title/Abstract	02:39:23	<u>29180</u>
#25	Search colitis Field: Title	02:39:03	<u>17832</u>
#24	Search ((#9) OR (#20)) OR (#23)	02:38:34	<u>948383</u>
#23	Search (#21) AND (#22)	02:38:01	<u>132065</u>
#22	Search blind* or mask*	02:37:40	<u>217027</u>
#21	Search singl* or doubl* or trebl* or trip*	02:37:26	<u>1000038</u>
#20	Search (((((#10) OR (#11)) OR (#12)) OR (#13)) OR (#14)) OR (#15)) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) Field: Text Word	02:36:39	<u>643956</u>
#19	Search volunteer* Field: Text Word	02:35:57	<u>103643</u>
#18	Search volunteer* Field: Title/Abstract	02:35:27	<u>102678</u>
#17	Search volunteer* Field: Title	02:35:09	<u>12933</u>
#16	Search random* Field: Text Word	02:34:04	<u>518705</u>
#15	Search random* Field: Title/Abstract	02:33:48	<u>398004</u>
#14	Search random* Field: Title	02:33:31	<u>60197</u>
#13	Search placebo* Field: Text Word	02:33:13	<u>118482</u>
#12	Search placebo* Field: Title/Abstract	02:33:00	<u>105722</u>
#11	Search placebo* Field: Title	02:32:44	<u>16358</u>
#10	Search placebos	02:32:29	<u>27097</u>
#9	Search (((((#1) OR (#2)) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#8)	02:32:20	<u>663203</u>
#8	Search research design	02:31:15	<u>227293</u>
#7	Search single blind method	02:31:04	<u>10954</u>
#6	Search double blind method	02:30:54	<u>91118</u>
#5	Search random allocation	02:30:44	<u>58156</u>
#4	Search randomized controlled trial	02:30:30	<u>281859</u>
#3	Search clinical trial Field: Publication Type	02:29:57	<u>501549</u>
#2	Search controlled clinical trial Field: Publication Type	02:29:51	<u>74734</u>
#1	Search randomized controlled trial Field: Publication Type	02:28:14	<u>235590</u>

Búsqueda 1C

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#15	Search #13 Limits: Publication Date from 2004/06 to 2007/07	03:15:49	<u>43</u>
#14	Search #12 Limits: Publication Date from 2004/06 to 2007/07	03:13:50	<u>27</u>
#13	Search (#10) OR (#11)	03:13:18	<u>97</u>
#12	Search (#10) AND (#11)	03:12:58	<u>71</u>
#11	Search (#8) OR (#9)	03:11:09	<u>74</u>
#10	Search (#6) OR (#7)	03:10:58	<u>94</u>
#9	Search ((#1) AND (#3)) AND (#5)	03:10:44	<u>3</u>
#8	Search ((#1) AND (#3)) AND (#4)	03:10:32	<u>74</u>
#7	Search ((#1) AND (#2)) AND (#5)	03:10:17	<u>4</u>
#6	Search ((#1) AND (#2)) AND (#4)	03:10:00	<u>94</u>
#5	Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	03:09:27	<u>243266</u>
#4	Search ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	03:09:18	<u>2948020</u>
#3	Search ((«Leukapheresis»[Mesh]) OR (Leukapheres*[Title/Abstract]) OR (Leukocytopheres*[Title/Abstract]) OR (Leukocytopheres*[Title/Abstract]) OR (Leukopheres*[Title/Abstract]) OR (Lymphapheres*[Title/Abstract]) OR (Lymphocytopheres*[Title/Abstract]) OR (Lymphocytopheres*[Title/Abstract]) OR (Lymphopheres*[Title/Abstract]))	03:09:04	<u>3479</u>
#2	Search ((«Blood component removal»[Mesh]) OR (Blood Component Removals[Title/Abstract]) OR (Component Removal*, Blood[Title/Abstract]) OR (Removal*, Blood Component[Title/Abstract]) OR (Apheres*[Title/Abstract]) OR (Pheres*[Title/Abstract]))	03:08:48	<u>14340</u>
#1	Search ((«Colitis, Ulcerative»[Mesh]) OR (ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (colitis ulcerative[Title/Abstract]))	03:08:37	<u>25007</u>

Estrategia de búsqueda utilizada en la Cochrane

#1.	BLOOD COMPONENT REMOVAL expandir todos los árboles (MeSH)	538
#2.	LEUKAPHERESIS término simple (MeSH)	157
#3.	COLITIS ULCERATIVE término simple (MeSH)	578
#4.	(ulcerative next colitis)	851
#5.	leukapheres*	240
#6.	leukocytapheres*	8
#7.	leukacytapheres*	1
#8.	leukopheres*	5
#9.	apheres*	446
#10.	CLINICAL TRIALS expandir todos los árboles (MeSH)	45631
#11.	(clinical next trial)	306514
#12.	(#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9)	862
#13.	(#10 or #11)	312296
#14.	(#3 or #4)	922
#15.	(#12 and #13 and #14)	6

Estrategia utilizada en el Centre for Reviews and Dissemination Databases

#1	apheresis	38
#2	ulcerative AND colitis AND apheresis	0
#3	ulcerative AND colitis AND leukapheresis	1
#4	ulcerative AND colitis AND leukopheresis	0
#5	ulcerative AND colitis AND leukacytapheresis	0
#6	ulcerative AND colitis AND apheres*	0
#7	apheres*	38
#8	MeSH Blood Component Removal EXPLODE 1	51
#9	MeSH Blood Component Removal EXPLODE 1	51
#10	leukapheresis	19
#11	leukapheres*	19
#12	leukopheres*	2
#13	leukocytapheres*	0
#14	leukacytapheres*	0
#15	#8 or #11 or #12	57
#16	ulcerative AND colitis	69
#17	#15 AND #16	1
#18	#15 RESTRICT YR 2004 2007	10
#19	cost*	24411
#20	#18 AND #19	4

Estrategia de búsqueda utilizada en Web of Science

	Results	
<input type="checkbox"/> #12	41	#11 AND #10 AND #1 DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #11	1,319	#6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #10	92,200	#9 OR #8 OR #7 DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #9	50,097	TS=(controlled trial*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #8	36,005	TS=(random* controlled trial*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #7	63,268	TS=(clinical trial*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #6	80	TS=(leukocytapheres*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #5	10	TS=(leukopheres*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #4	251	TS=(leukapheres*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #3	1,080	TS=(apheres*) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #2	1,071	TS=(apheresis) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007
<input type="checkbox"/> #1	5,049	TS=(ulcerative colitis) DocType=All document types; Language=All languages; Database=SCI-EXPANDED; Timespan=2004-2007

Estrategia de búsqueda utilizada en OVID

Para realizar búsquedas en OVID, se han seleccionado las siguientes bases de datos:

- Revistas suscritas de Osakidetza,
- EMBASE
- PASCAL

Y la estrategia de búsqueda que se ha utilizado es la siguiente:

1	ulcerative colitis.ab,ti.	19318
2	colitis ulcerative.ab,ti.	90
3	blood component removal\$.ab,ti.	2
4	Component Removal\$, Blood.ab,ti.	0
5	apheres\$.ab,ti.	5220
6	Leukapheres\$.ab,ti.	1854
7	Leukocytapheres\$.ab,ti.	235
8	Leukocytopheres\$.ab,ti.	6
9	Leukopheres\$.ab,ti.	78
10	Lymphapheres\$.ab,ti.	33
11	Lymphocytapheres\$.ab,ti.	89
12	Lymphocytopheres\$.ab,ti.	1
13	Lymphopheres\$.ab,ti.	12
14	granulocyte\$.ab,ti.	45987
15	granulocytapheresis.ab,ti.	69
16	clinical trial\$.mt.	2132
17	randomized controlled trial\$.mt.	99
18	controlled clinical trial\$.mt.	4
19	1 or 2	19323
20	3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	51887
21	16 or 17 or 18	2204
22	19 and 20 and 21	0
23	19 and 20	455
24	remove duplicates from 23	330
25	limit 24 to yr=<2004 - 2007>	144

Anexo VII.3. Diferentes clasificaciones de valoración, calidad de los estudios

Tabla 1. Clasificación de la evidencia científica según Jovell

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad. Diferentes técnicas de análisis. Metaregresión. Megaanálisis. No heterogeneidad. Calidad de los estudios.
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico. Multicéntrico. Calidad del estudio.
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico. Calidad del estudio
IV	Estudio prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo. Multicéntrico. Calidad del estudio.
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos. Calidad del estudio.
VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico. Apareamiento. Calidad del estudio.
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico. Calidad del estudio.
VIII	Serie clínicas no controladas Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos, Comités de expertos	Multicéntrico.
IX	Anécdotas o casos clínicos	

Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995; 105: 740-743.

Tabla 2. Escala de Valoración de ensayos clínicos de Jadad

1. ¿El estudio fue descrito como randomizado?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2. ¿Se describe el método para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3. ¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
4. ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
5. ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
* Dar 1 punto para cada «sí» y cero puntos para cada «no» Puntuación posible: 0 a 5 Estudio de pobre calidad: <3.		

Jadad AR, Moore RA, Carrol D et al. et al. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996;17:1-12

Tabla 3. Escala económica (Desarrollada por Osteba)

¿SE FORMULA UNA PREGUNTA BIEN DEFINIDA SUSCEPTIBLE DE SER CONTESTADA?	SI	NO	NO CLARO
1. ¿Examina el estudio tanto los costes como los efectos del servicio o programa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Incluye el estudio una comparación de alternativas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se explicita el punto de vista del análisis o se sitúa el estudio en un contexto específico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE PROPORCIONA UNA DESCRIPCIÓN EXHAUSTIVA DE LAS ALTERNATIVAS?	SI	NO	NO CLARO
4. ¿Se ha omitido alguna alternativa importante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Se ha considerado, o debería considerarse, la alternativa de no hacer nada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿EXISTE EVIDENCIA DE QUE SE HA ESTABLECIDO LA EFECTIVIDAD DEL PROGRAMA?	SI	NO	NO CLARO
6. ¿Se ha realizado un ensayo clínico controlado y aleatorio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. En caso negativo, ¿Qué valor tienen las pruebas que se aportan de su eficacia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN IDENTIFICADO TODOS LOS COSTES Y EFECTOS RELEVANTES DE CADA ALTERNATIVA?	SI	NO	NO CLARO
8. ¿Es bastante amplio el abanico de efectos considerados en relación al problema investigado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Cubre todas las perspectivas relevantes (p.e., la de la comunidad o sociedad, la de los pacientes y la de los terceros pagadores,....)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Se incluyen tanto los costes corrientes como los de capital?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN MEDIDO CON PRECISIÓN LOS COSTES Y LOS EFECTOS EN LAS UNIDADES FÍSICAS ADECUADAS (p.e., horas de tiempo de enfermería, nº de consultas médicas, días de trabajo perdidos o años de vida ganados) ANTES DE VALORARLOS?	SI	NO	NO CLARO
11. ¿Se ha dejado de medir alguno de los aspectos importantes identificados? En caso afirmativo, ¿supone ello que no se han tenido en cuenta en el análisis subsiguiente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. ¿Existe alguna circunstancia especial (p.e., uso conjunto de recursos) que dificulta la medida? ¿Se tratan de forma adecuada estas circunstancias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HAN VALORADO DE FORMA CREIBLE LOS COSTES Y LOS EFECTOS?	SI	NO	NO CLARO
13. ¿Se han identificado los orígenes de todos los valores (p.e., valores de mercado, preferencias en opiniones de pacientes o clientes, opiniones de políticos y juicios de profesionales sanitarios)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. ¿Se han utilizado valores de mercado para valorar los cambios que implican ahorro o utilización de recursos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. ¿En ausencia de valores de mercado (p.e., cuando se utiliza trabajo voluntario) o cuando aquellos no reflejan los valores reales (p.e., donación de un solar a un precio inferior al precio de mercado) ¿Se han efectuado los ajustes precisos para aproximarse a los valores de mercado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. ¿Es adecuada la valoración de los efectos para el tipo de cuestión planteada (p.e., se ha aplicado el tipo o tipos de análisis apropiado coste-efectividad, coste-beneficio o coste-utilidad)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿SE HAN REALIZADO LOS AJUSTES TEMPORALES OPORTUNOS DE LOS COSTES O DE LOS EFECTOS?	SI	NO	NO CLARO
17. ¿Se han «descontado» los costes y los efectos que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. ¿Se da alguna justificación de la tasa de descuento aplicada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HA REALIZADO UN ANÁLISIS INCREMENTAL DE LOS COSTES Y EFECTOS DE LAS ALTERNATIVAS?	SI	NO	NO CLARO
19. ¿Se han comparado los costes adicionales (marginales) debidos a la utilización de una alternativa respecto a otra alternativa con los efectos, beneficios o utilidades generados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿SE HA LLEVADO A CABO UN ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD?	SI	NO	NO CLARO
20. ¿Se da alguna justificación para los intervalos de valores utilizados en el análisis de sensibilidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. ¿Son los resultados del análisis sensibles a variaciones de los valores?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿INCLUYE LA PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS TODOS LOS ASPECTOS RELEVANTES PARA LOS USUARIOS?	SI	NO	NO CLARO
22. ¿Las conclusiones del análisis se basan en un índice o ratio global de costes y efectos. En caso de afirmativo, ¿se ha interpretado el índice de una forma inteligente o de forma mecánica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. ¿Se han comparado los resultados obtenidos con los de otros estudios que hayan investigado el mismo tema?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ¿Considera el estudio la posible generalización de los resultados a otros contextos y/o grupos de pacientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ¿Alude o toma en consideración el estudio otros factores relevantes para la elección o decisión en cuestión? (p.e., cuestiones éticas, distribución de los costes y de los efectos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ¿Considera el estudio los aspectos de la eventual aplicación de los resultados, reutilización de cualquier recurso liberado en otros programas interesantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Osteba. Guía de Evaluación Económica en el Sector Sanitario. Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_99-01_evaluacion_economica.pdf

Tabla 4. Escala OXFORD

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May, 2001)

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

* Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.

Análisis económico y análisis de decisiones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
	1 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas de la evidencia; e inclusión de análisis de sensibilidad
	1 c	Análisis en términos absolutos de riesgos y beneficios clínicos: claramente tan buenas o mejores, pero más baratas, claramente tan malas o peores pero más caras
B	2 a	Revisión sistemática de estudios económicos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Análisis basados en los costes clínicos o en sus alternativas; revisiones sistemáticas con evidencia limitada; estudios individuales; e inclusión de análisis de sensibilidad
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 b	Análisis sin medidas de coste precisas pero incluyendo un análisis de sensibilidad que incorpora variaciones clínicamente sensibles en las variables importantes
C	4	Análisis que no incluye análisis de la sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en teorías económicas

Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford [acceso 24 de marzo del 2005]. Disponible en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp

Anexo VII.4. Manual de instrucciones



SISTEMA DE MONITORIZACIÓN DE LA AFÉRESIS EN LA COLITIS ULCEROSA V 1.0

MANUAL DE AYUDA

Contenidos

1. Introducción
2. Primera ejecución
3. Pantalla de identificación
4. Elementos del menú principal
5. Nuevo paciente
6. Modificar expediente (búsqueda)
 - 6.1. Tratamiento aféresis / reaféresis
 - 6.2. Seguimiento y control aféresis / reaféresis
 - 6.2.1. Creación de nueva visita de seguimiento
 - 6.3. Listado-ficha del paciente
7. Estadísticas
8. Exportaciones
9. Acerca de...

1. Introducción

Esta aplicación forma parte del Proyecto «Sistemas de Monitorización de Aféresis para el tratamiento de la Colitis ulcerosa», que tiene como misión desarrollar e implantar un sistema de monitorización que sirva para evaluar la efectividad y la seguridad de los sistemas de aféresis en el tratamiento de dicha enfermedad. Este Proyecto ha sido desarrollado gracias al Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud 2006 y a GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), que ha permitido la utilización de su página web para el funcionamiento del Registro. Han participado en su elaboración expertos del ámbito de inflamatoria intestinal miembros del Grupo GETECCU, el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), y otros expertos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Catalana (AATRM) y Gallega (AVALIA-T).

La aplicación informática Sistemas de Monitorización de la Aféresis en la Colitis ulcerosa (SiMAC) pretende facilitar y agilizar el registro de los datos de los pacientes que son tratados con estos sistemas. Se trata de una Base Local que se instala en cada uno de los Centros que quiere participar en el estudio, y que puede exportar los datos obtenidos a una Base Central ubicada en la Red. Con esta aplicación se pretende recoger la mayor cantidad de datos posibles sobre el tipo de pacientes tratados, las características del tratamiento y sobre todo del seguimiento de la evolución de estos pacientes en el tiempo. Posteriormente, estos datos se utilizarán para analizar la efectividad y seguridad de estos sistemas en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa y para establecer las características de los pacientes para los cuales el tratamiento es efectivo.

Como norma de funcionamiento general de la aplicación, se ha contemplado que toda opción, botón o caja de selección que no pueda ser pulsada en un contexto concreto, aparecerá como deshabilitada, de manera que el usuario tendrá activas las opciones sobre las que realmente pueda actuar.

2. Primera ejecución

Durante la primera ejecución de la aplicación tras su instalación, debe disponer en el puesto de trabajo de conexión a internet.

Ello es necesario porque se va a proceder a identificar el puesto de grabación dentro del sistema SiMAC, y para ello es requisito indispensable la selección de uno de los centros de referencia creados en el registro central SiMAC.

Tras seleccionar su zona de referencia se descargarán automáticamente:

- La lista de usuarios y palabras de paso autorizadas a utilizar el sistema.
- La lista de hospitales de su centro de referencia para asignar a los pacientes en la filiación.

Durante la primera ejecución, también se comprueba si dispone en su puesto de trabajo de Microsoft Word ©, para la generación del listado de los datos introducidos del paciente, siendo esta aplicación compatible desde Word 97 hasta Word 2003 (XP) o superior.

En caso de no estar instalado Microsoft Word en su equipo, la aplicación funcionara normalmente, pero carecerá de informes de impresión de las fichas.

Nota: Word97 tiene una gama de colores inferior a las versiones más recientes de Word, por lo que los colores pueden aparecer diferentes a los diseñados, si dispone de dicha versión.

Tras la identificación del centro de referencia se continúa con la identificación de seguridad.

3. Pantalla de identificación

Cada vez que inicie el programa le aparecerá la siguiente pantalla de identificación:



Teclee el usuario y password que se haya definido previamente en el registro central SiMAC y pulse .

La opción «Cancelar» o el botón cerrar de la esquina superior derecha cierran la aplicación.

4. Elementos del menú principal

En la primera pantalla de la aplicación SiMAC, se muestran los logos de los componentes del grupo de trabajo y las diferentes opciones de la aplicación.

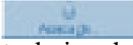


Para poder comenzar a trabajar, lo primero que debe hacer es crear un «Nuevo Paciente». Si ya se han introducido previamente algún paciente que se quiere modificar, se tendrá que seleccionar la opción «Modificar expedientes (búsqueda)».

-  **Nuevo paciente:** permite crear la filiación de un nuevo paciente.
-  **Modificar expedientes (Búsqueda):** opción que permite modificar o añadir datos a los pacientes que ya están en el registro.

En el menú principal también se encuentran las siguientes opciones:

-  **Estadísticas:** opción que permite a cada Centro de Referencia saber cuántos casos han registrado por mes, según el sexo o la indicación.

-  **Exportaciones:** permite la exportación de los datos grabados al Registro Central o a un archivo mdb.
-  **Acerca de:** proporciona información sobre el grupo de trabajo, el proyecto y su financiación.
-  **Manual de Ayuda (este documento):** formato PDF. Requiere Acrobat Reader.
-  **Consentimiento Informado:** Documento que el paciente tiene que firmar para poder incluir sus datos en el registro. Formato PDF. Requiere Acrobat Reader.
-  **Salir:** cierra la aplicación (previa confirmación).

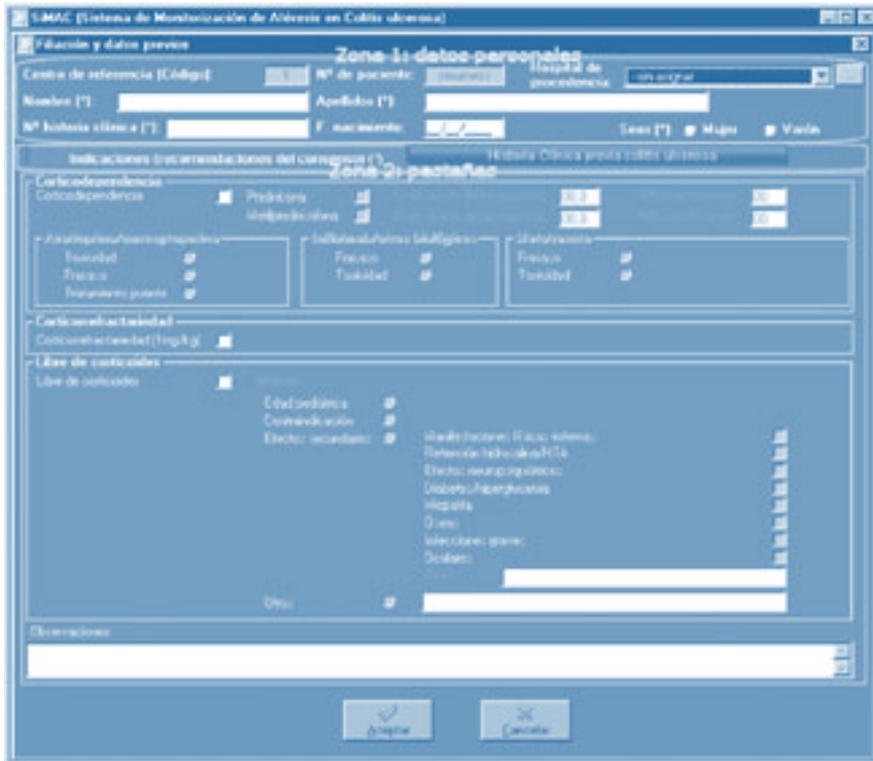
En cualquier momento se puede cerrar la aplicación pulsando en el botón de la ventana del programa situado en la esquina superior derecha

5. Nuevo paciente

Esta es la primera pantalla que aparece al seleccionar la opción Nuevo paciente.

Está compuesta de 3 partes principales:

- La zona Marcada como 1: es la identificación de los datos personales del paciente y de registro hospitalario.
- La zona Marcada como 2: se observa la existencia de dos pestañas, sobre las que hay que pinchar para rellenar los datos correspondientes (en la imagen, los datos correspondientes a «Indicaciones»).
- «**Indicaciones (Recomendaciones del consenso)**»: es obligatorio marcar la opción por la que se le indica la aféresis al paciente (ver pantalla adjunta)
- «**Historia Clínica previa de colitis ulcerosa**»: en este apartado, se dispone de los siguientes campos, entre los cuales la fecha de diagnóstico y la extensión máxima son obligatorios:



The screenshot shows the IMAC software interface with two main zones:

- Zona 1: datos personales** (Personal data): Includes fields for 'Centro de referencia (Código)', 'Nº de paciente', 'Hospital de procedencia', 'Nombre (*)', 'Apellidos (*)', 'Nº historia clínica (*)', 'F. nacimiento', and 'Sexo (*)' with options for 'Hijo' and 'Vara'.
- Zona 2: preclínica** (Pre-clinical): This section is divided into 'Indicaciones (recomendaciones del cirujano (*))' and 'Historia Clínica previa colitis ulcerosa'.
 - Indicaciones:** Contains three sub-sections: 'Características', 'Indicaciones/Aléresis', and 'Medicamentos', each with 'Frecuencia' and 'Toxicidad' fields.
 - Historia Clínica:** Includes 'Características de la enfermedad', 'Libre de complicaciones', and a list of complications such as 'Estrabismicidad', 'Ceguera', 'Electrocardiograma', 'Hematurias', 'Hematoquecia', 'Diabetes mellitus', 'Hipertensión', 'Osteoporosis', 'Infecciones graves', and 'Osteoartritis'. Each item has a dropdown menu for selection.

At the bottom, there is an 'Observaciones' field and two buttons: 'Aceptar' and 'Cancelar'.

Datos personales y de registro hospitalario

- Centro de referencia y número de paciente: son asignados de forma automática y no se pueden manipular.
- Nombre y apellidos del paciente.
- Número de historia clínica del paciente.
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Hospital de Procedencia: con una lista de opciones que se puede actualizar pinchando en el botón  (se conecta al registro central, por lo que se deberá disponer de conexión a Internet). Cada Centro de Referencia tendrá una lista de Hospitales propia.

Los campos disponibles en la pestaña 2 (Historia clínica previa) pueden verse en la siguiente captura de pantalla:



Una vez finalizada la introducción de los datos, para grabarlos pulsamos la opción .

Si queremos salir sin grabar, pulsamos .

Una vez introducidos los datos de filiación y haber aceptado la grabación de los datos, la aplicación vuelve al menú principal

Es importante saber que:

- Es obligatorio rellenar los campos que están marcados con un (*). Si no se rellenan, los cambios introducidos no se podrán grabar ni salir de la pantalla actual.
- En el cuadro de Observaciones, se podrán apuntar aquellos datos de interés que no se han podido marcar en ningún otro lugar.

Para continuar con el resto de la grabación del expediente, consulte el apartado de Modificar expediente (búsqueda).

6. Modificar expediente (búsqueda)

Haciendo clic en el menú principal en el botón de búsqueda se abre la siguiente pantalla:



En ella se permite al usuario indicar los criterios de búsqueda de expedientes que desee encontrar, y luego pulsar el botón Buscar. La aplicación admite pulsar el botón Buscar sin introducir ningún criterio, con lo que se mostrarán todos los expedientes grabados.

Para cada expediente que cumple el criterio de búsqueda especificado se mostrará:

Hospital de procedencia	Nº Paciente	Nº Historial	Nombre	Apellidos	Modificación	Sexo
Banarua	3	A. MDDF	AAAAAAAAAA	AAAAAAAAAA	28/05/2007	M.aje
Cudeo	2	BBBDDDDDD	BBBBBBBBBB	BBBBBBBBBB	27/05/2007	M.aje
Santiago	1	C. MDDF	CCCCCCCCC	CCCCCCCCC	28/05/2007	M.aje
Trasmiera	7	DDDDDDDD	DDDDDDDDDD	DDDDDDDDDD	27/05/2007	M.aje

- Hospital de procedencia. El seleccionado en la ficha de filiación.
- Número de paciente: código interno del sistema SiMAC, que junto al centro de referencia son únicos en el registro de pacientes central.
- Nº de Historial: el número de historial en su hospital de tratamiento.
- Nombre.
- Apellidos.
- Fecha de última modificación del expediente en el SiMAC.
- Sexo del paciente.

Cuando aparezca el resultado en el recuadro «Resultado de la búsqueda de expedientes», haga clic en uno de los pacientes y dispondrá de las siguientes opciones:

-  **Filiación y datos previos:** Acceso al formulario de Filiación (ver capítulo Nuevo Paciente).

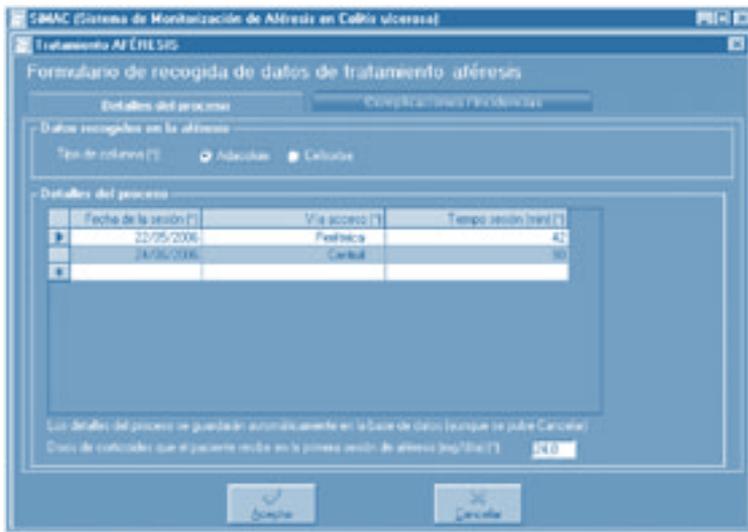
-  **Tratamiento aféresis o tratamiento reaféresis:** Grabación de los tratamientos del paciente
-  **Seguimiento aféresis o seguimiento reaféresis:** Grabación de los datos de seguimiento y control.
-  **Listado ficha paciente:** exportar a Word toda la información del expediente.
-  **Eliminar:** eliminar permanentemente (previa confirmación) todos los datos pertenecientes al registro del paciente seleccionado.
-  **Salir:** vuelve al menú principal.

Para una mayor facilidad de utilización de la aplicación, los botones se habilitarán y deshabilitarán en caso de que alguna de las opciones no sean coherentes con la situación del expediente del paciente, así por ejemplo si en la grabación del seguimiento ha existido colectomía o se mantiene el seguimiento de aféresis, no se permitirá acceder a la grabación de reaféresis.

6.1. Tratamiento aféresis / reaféresis

En este apartado, existen dos pestañas:

- «**Detalles del proceso**»: se pide señalar el tipo de columna utilizado, las fechas en las que se ha realizado cada sesión de aféresis, la vía de acceso utilizada y el tiempo de duración de cada sesión.



Fecha de la sesión	Vía acceso	Tiempo sesión (min)
22/05/2006	Femoral	45
24/05/2006	Umbilical	30

Nota 1: La tabla de detalles del proceso SIEMPRE GRABA la información introducida, incluso aunque se pulse el botón aceptar.

Nota 2: Hay que introducir la fecha en formato dd/mm/aaaa.

- «**Complicaciones/Incidencias**»: se pide marcar la existencia de acontecimientos adversos durante las sesiones de aféresis, si el paciente ha sufrido efectos secundarios por el tratamiento o si éste ha finalizado.



Para grabar los datos introducidos, pinchamos el botón  y al hacerlo la aplicación vuelve de nuevo a la PANTALLA DE BÚSQUEDA.

Ahora, podremos comenzar a rellenar los datos sobre el seguimiento del paciente tratado con aféresis. Para ello pinchamos en el botón .

6.2. Seguimiento y control aféresis / reaféresis

Se trata de la pantalla más extensa del programa, en la que se pretende recoger de forma prospectiva los datos de las variables que servirán para monitorizar el efecto del tratamiento en el paciente. Al entrar por primera vez en esta pantalla, esto es lo que aparece (probablemente deba hacer scro-ll o desplazamiento vertical en su ordenador):

Detalles médicos comunes a cada una de las visitas determinadas en el estudio de aléresis

	VISITA 1	CONTROL
Fecha (*)	[/]/[/]/[]	[/]/[/]/[]
Actividad de la enfermedad	Índice de la actividad (*) <input type="button" value="- Pulsar el botón adyacente"/>	
Resolución objetiva		
Exploración física	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Si no lo es, ¿por qué?		
Análisis		
K (mEq/L)	00.00	00.00
Albumina (g/dL)	00.00	00.00
PCR (mg/L)	0000.0	0000.0
Leucocitos (mls/mcL)	000.0	00.0
Hemoglobina (g/dL)	00.0	00.0
Plaquetas (mls/mcL)	000	000
VSG (mv/hs)	000	000
Tratamientos concomitantes	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
5-ASA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
5-ASA oral Dosis (g/día)	<input type="text" value="000"/>	
5-ASA tópica Pauta	<input type="text" value=""/>	
Corticoides (*)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Prednisona Dosis (mg/día)	<input type="text" value="000"/>	
	<input type="button" value="- Selección de valor de 0"/>	
Metilprednisona Dosis (mg/día)	<input type="text" value="000"/>	
	<input type="button" value="- Selección de valor de 0"/>	
Inmunomoduladores	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Azatiopina Dosis (mg/día)	<input type="text" value="000"/>	
6-Mercaptopurina Dosis (mg/día)	<input type="text" value="000"/>	
Mefloretato Dosis (mg/día)	<input type="text" value="00"/>	
Tacrolimus Dosis (mg/día)	<input type="text" value="00"/>	
Octaportina Dosis (mg/día)	<input type="button" value="- Selección de valor de 0"/>	
Biológicos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Infliximab Dosis (mg/kg/día)	<input type="text" value="010"/>	
Otro	<input type="text" value=""/>	
Manifestaciones extraintest	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Artralgia periférica	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe	
Sacroileítis		
Espandilitis anquilopoyética		
Urticaria		
Eritema		
Oculares		
Colangitis esclerosante		
Trombosis		
Mantenimiento con aléresis		
Colectomía (*)		
¿Continúa siguiente visita aléresis?	<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	
Si no continúa indique la causa	<input type="button" value="- Selección de valor de 0"/>	
Valoración subjetiva a criterio profesional (*)		
Crear siguiente visita aléresis	<input type="checkbox"/> Copiar incrementalmente la visita anterior <input type="button" value="Crear visita aléresis"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/> Nueva visita en blanco	

Nota técnica: el desplazamiento vertical con la rueda del ratón no es operativo.

El seguimiento del paciente se ha estructurado en cuatro visitas:

1. **Visita 1 / 5 o BASAL:** se registran los datos del paciente de la visita previa al comienzo de la aféresis / reaféresis, como situación basal.
- ** **Control de aféresis / reaféresis:** en este control sólo se recoge la analítica de la tercera sesión de la aféresis.
2. **Visita 2 / 6:** se realizará más o menos a las cuatro semanas de finalizar la última sesión del tratamiento, recogándose además de las variables de la primera visita, información referente a si ha habido colectomía, si se le han dado sesiones de aféresis como mantenimiento y si ha habido remisión de la enfermedad (de forma objetiva y subjetiva).
3. **Visita 3 / 7:** se realizará a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento, a no ser que el paciente recaiga antes: en ese caso, se rellenará esta visita con los datos de la fecha de la recaída y se finalizará el seguimiento.
4. **Visita 4 / 8:** se realizará a los 12 meses de haber finalizado el tratamiento, a no ser que el paciente recaiga antes: en ese caso, se rellenará esta visita con los datos de la fecha de la recaída y se finalizará el seguimiento.

Cuando se entra en la pantalla de Seguimiento de la aféresis, únicamente aparece la primera visita (la basal) y el Control, en el que sólo se pide la analítica de la 3ª sesión.

Las variables que se han definido para llevar a cabo la monitorización del tratamiento son las siguientes:

Fecha de la Visita / control



Es obligatorio introducir la fecha de la visita. La aplicación únicamente validará que las fechas de visitas sucesivas sean posteriores.

Actividad de la enfermedad



- Índice de Actividad Clínica de Mayo: la aplicación realiza su cálculo (pulsar ). Al pulsar sobre este botón, aparecerá una pantalla que va a calcular este índice.



Una vez señaladas todas las opciones, pulsar . Al hacerlo, el programa vuelve automáticamente a la pantalla de seguimiento, y marca de forma automática si la enfermedad se considera inactiva o si la actividad de ésta es leve, moderada o grave.

- Remisión objetiva: existe remisión objetiva cuando el índice de mayo indica que la enfermedad está inactiva y cuando el paciente NO toma corticoides.

Exploración física



Se trata de marcar si existe alguna anomalía en la exploración física del paciente en cuestión.



Analítica	
K (mEq/L)	00.00
Albumina (g/dL)	00.00
PCR (mg/L)	000.0
Leucocitos (miles/mm ³)	00.0
Hemoglobina (g/dL)	00.0
Plaquetas (miles/mm ³)	000
VSG (mm/hora)	000

Analítica

Se miden los niveles de varias variables de interés, para las que se han señalado las unidades de medida (IMPORTANTE fijarse en ellas para una recogida homogénea de los datos).

Tratamientos concomitantes

Aquellos que se estén tomando a la hora de realizar la visita, entre los que están:

- 5-ASA

- Corticoides

- Inmunomoduladores

- Biológicos

Manifestaciones extraintestinales

Aquellas que con frecuencia se asocian a esta enfermedad.

Mantenimiento con aféresis/reaféresis

Especificar si se ha realizado una sesión de aféresis / reaféresis al mes como tratamiento de mantenimiento.

Colectomía

Variable importante, porque es el sinónimo de fracaso: si se marca que ha habido colectomía, se acaba automáticamente el seguimiento.

Valoración subjetiva a criterio del profesional



Valoración subjetiva a criterio profesional (*) Respuesta / mejoría por: []

Se trata de que el profesional especifique si el tratamiento, aunque no haya supuesto una disminución objetiva de la actividad de la enfermedad, ha mejorado los síntomas y la calidad de vida del paciente.

Para guardar los datos, pinchar sobre el botón  y con ello se volverá a la pantalla de búsqueda.

Si no se quieren guardar los cambios realizados, pinchar sobre  para salir de esta pantalla sin guardar los cambios.

6.2.1. Creación de nueva visita de seguimiento

Una vez que se rellenen todos los campos de una visita y la analítica del control de la aféresis, al final de cada visita se tienen que marcar dos cosas más:



¿Continúa siguiente visita aféresis? SI No
Si no continúa indique la causa: [] Selección un valor de: []

Valoración subjetiva a criterio profesional (*)

Crear siguiente visita aféresis

Copiar inicialmente la visita anterior
 Nueva visita en blanco

Crear visita aféresis

- «¿Desea continuar con la siguiente visita?»: esta pregunta se refiere a las visitas realizadas en el seguimiento de aféresis. Si se contesta que sí, se activará el botón para crear la siguiente visita.
- con el botón para , existen dos alternativas:
 - **Copiar inicialmente la visita anterior:** en este caso, se copiarán todos los datos de la visita 1 en la visita 2, de tal forma que luego sólo habrá que modificar aquellos datos que han cambiado.
 - **Nueva visita en blanco:** en este caso, no se copiarán ninguno de los datos de la visita anterior, y habrá que rellenar todos los campos de nuevo.

Para ambas alternativas, al pulsar el botón «Crear Visita» se GUARDA en base de datos automáticamente las visitas en pantalla y el control, y por tanto obliga a que todas las fechas y campos obligatorios estén correctamente cumplimentados.

Si se contesta que no se quiere continuar con la siguiente visita, se tendrá que marcar cuál es el motivo, acabándose así con el Seguimiento de la aféresis / reaféresis.

6.3. Listado ficha de paciente

Esta opción permite la creación de un informe en formato Word, que recoge todos los datos que se han introducido sobre el paciente, y cuyo fin es el de aportar un recurso útil para el profesional.

Para crear el listado y la ficha del paciente, hay que ir a la PANTALLA DE BÚSQUEDA y tras seleccionar un paciente hacer clic sobre el botón **Listado ficha Paciente**.

En unos 20 segundos, aparecerá una ficha en Word, que tendrá como nombre el número de historia clínica del paciente y la fecha y hora.

7. Estadísticas

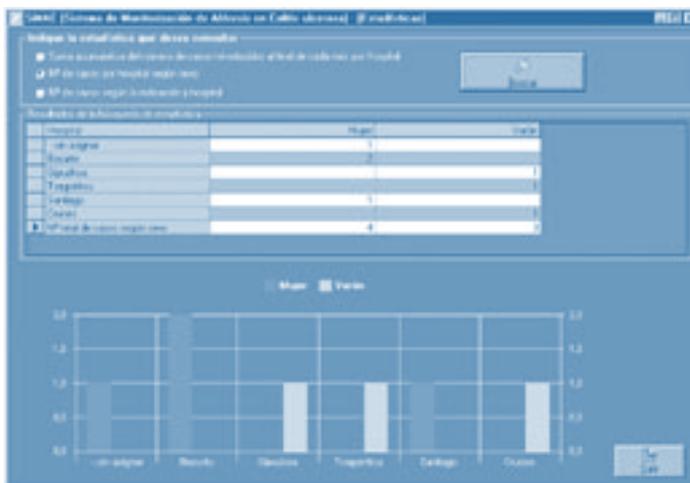
Se ha incorporado al programa una opción que permite presentar algunos datos estadísticos del Centro de Referencia al que pertenece el Registro.

Para ello, ir al MENÚ PRINCIPAL y pulsar la opción .

Como datos estadísticos, el Centro de referencia puede obtener:

- La suma acumulada del número de casos introducidos al final de cada mes por Hospital.
- El número de casos por Hospital según el sexo.
- El número de casos según la Indicación y el Centro de Referencia.

Para ello, elegir una de las opciones y pulsar en el botón **Buscar**. Los resultados aparecerán en pantalla.

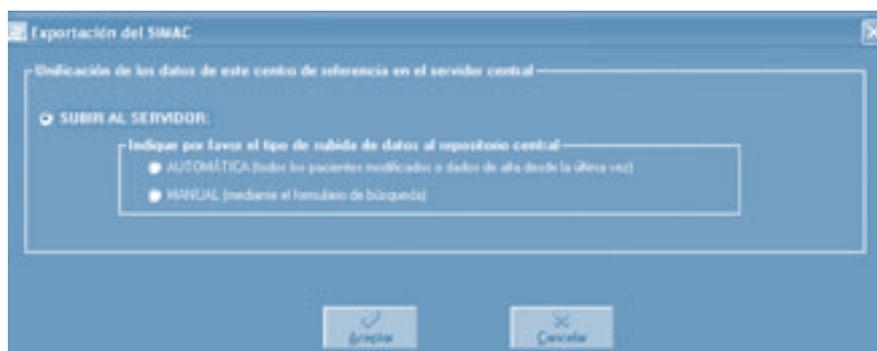


El programa NO exporta la estadística a ningún archivo. Para salir de esta pantalla, hacer clic sobre el botón , que se encuentra en la esquina inferior derecha, y se vuelve al MENÚ PRINCIPAL.

8. Exportaciones

Para acceder a la exportación, hay que ir al MENÚ PRINCIPAL y pinchar en .

La pantalla que aparece a continuación es la siguiente:



La exportación de los datos del Registro local al Servidor o Registro Central puede realizarse de dos maneras:

1. **AUTOMÁTICA:** se actualizarán en el registro central TODOS los registros modificados desde la última subida al servidor.
2. **MANUAL:** se exportarán al registro central sólo los pacientes seleccionados manualmente mediante la utilización del formulario de búsqueda. La tabla de resultados le permitirá conocer los datos de qué pacientes va a exportar (siguiente imagen).



Una vez seleccionada la opción, seleccionar el botón .

Si se quiere salir de esta pantalla sin realizar ninguna operación, pulsar el botón .

9. Acerca de...

SIMAC® es una aplicación informática diseñada para la monitorización de la utilización de sistemas de aféresis en el tratamiento de la Colitis ulcerosa. Esta aplicación recoge las variables, previamente consensuadas, que ayudan a evaluar la efectividad de este tratamiento en estos pacientes. Esta aplicación ha sido fruto del trabajo de un grupo de investigación (*), y ha sido financiada por la Agencia de Calidad en su convocatoria del Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud 2006.

Esta aplicación se traduce en una Base de Datos local para cada Centro Hospitalario del estudio, permitiendo recoger los datos obtenidos del tratamiento y seguimiento del paciente con Colitis Ulcerosa. Así mismo, permite la exportación de los datos almacenados de forma local a una base de datos Central en la que se omiten los datos personales de los pacientes, como lo son el nombre, los apellidos y el número de Historia Clínica, acorde a la ley de protección de

datos personales. La aplicación también permite obtener Formularios en los que se resume la monitorización del tratamiento para cada paciente.

Los autores agradecen el apoyo prestado a la fuente financiadora, así como cualquier comentario que pueda realizarse al prototipo. La presente versión se encuentra sujeto a cambios y modificaciones. Agradecemos así mismo al Grupo GETECCU el habernos permitido utilizar su web para albergar la aplicación colocar la base central e incluir su logo en la presente aplicación.

(*) Grupo de investigación:

- Jose Luis Cabriada (2)
- Juan Clofent (3)
- Eugeni Doménech (4)
- Daniel Ginard (5)
- Iñaki Gutiérrez (1)
- Nora Ibarгойen (1)
- Gloria Oliva (7)
- Teresa Queiros (6)

Organizaciones participantes:

- (1) Osteba. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.
- (2) Servicio Digestivo. Hospital Galdakao-Usansolo.
- (3) Servicio Digestivo. Hospital Meixoeiro.
- (4) Servicio Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
- (5) Servicio Digestivo. Hospital Son Dureta.
- (6) Avalia-t- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.
- (7) AATRM. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Cataluña.

Para cerrar esta ventana hacer clic en  situado en la parte superior derecha.

Anexo VII.5

Tablas de evidencia científica

Ensayos controlados que comparan la GCA versus el tratamiento con corticoides

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A. <i>Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study.</i> Dig Liver Dis 2007 May;39(5):430-4</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Estudiar la eficacia de la GCA en pacientes con CU aguda con respecto al tratamiento convencional con metilprednisolona (MP)</p>	<p>Número de pacientes: 40 pacientes con CU: – 20 tratados con GCA – 20 tratados con MP</p> <p>Criterios de inclusión: – Colitis ulcerosa extensa (pancolitis) – Al menos de un año de duración</p> <p>Criterios de exclusión: – Tratamiento actual con inmunomoduladores – Corticodependencia o corticorresistencia – Alergia a heparina – Enfermedad seria cardiovascular – Colitis izquierda – Otros</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 1 sesión por semana durante 5 semanas</p> <p>Tratamiento control: – 0,8-1mg/kg/día de MP (iv o im) durante dos semanas, siguiendo una pauta descendente de 4 a 6 mg por semana (5 semanas de trat en total)</p> <p><i>Nota:</i> en ambos casos se mantiene tratamiento concomitante con 2,4 g/día de 5-ASA oral durante el ensayo</p>
<p>Hanai H. 003 <i>Intensive granulocyte and monocyte apheresis versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: a multicentre randomised controlled study.</i>[Abstract]. Gut 2006 Apr;55 (Supplement 2):A1.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la GCA intensiva con el tratamiento intensivo de PLS intravenosa en pacientes con CU severa</p>	<p>Número de pacientes: 66 pacientes divididos al azar: – Grupo I: 33 tratados con GCA – Grupo II: 33 tratados con PLS</p> <p>Criterios de inclusión: – Pacientes con CU severa (CAI: 10-18)</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 2 por semana durante 3 semanas y 1 por semana hasta llegar a 10 sesiones totales</p> <p>Tratamiento control: – 40-60 mg/ día de PLS iv durante 5-10 días – 5 de los 33 pacientes no finalizan el tratamiento</p>
<p>Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. <i>Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis.</i> Digestion 2004;70(1):36-44.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado y Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Ver si la GCA puede promover la remisión y el abandono de los esteroides en pacientes con CU corticodependiente</p>	<p>Número de pacientes: 69 pacientes al azar en: – Grupo I: 46 con GCA – Grupo II: 23 con PSL ** PSL media: 12mg/día/ paciente</p> <p>Criterios de inclusión: – CU corticodependiente – CAI \geq 5 (media de 9,2)</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: Hasta 11 sesiones en 10 semanas – Dosis media de PLS: 16,6 mg/día de media al comenzar con aféresis</p> <p>Tratamiento control: – 30mg/día de PLS de media</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO																										
<p>Evaluación eficacia: Una semana después de última sesión de aféresis (6ª semana)</p> <p>Criterio eficacia: - Remisión clínica: CAI<6 y EI< 4 - Respuesta parcial: CAI<6 y EI> 4</p> <p>Criterio seguridad: - % de pacientes con efectos adversos</p>	<p>Remisión clínica: - GCA (70%) vs MP (60%) Diferencia no significativa</p> <p>Respuesta parcial: - GCA (20%) vs MP (15%) Diferencia no significativa</p>	<p>Efectos adversos: - GCA (10%) vs MP (50%) ** p<0,05 * En GCA: dolor de cabeza transitorio en 2 pac * En MP: acné (2), intolerancia gastrointestinal (2), cara luna llena (2), hipertensión vascular (1), intolerancia glucosa (1)</p>	<p>- Nivel evidencia: III - GCA débilmente más efectiva y con menos efectos adversos y serios que MP - Asignación al azar - Tamaño muestral pequeño - Puntuación Jadad: 2 (pobre calidad) - Estudio piloto</p>																										
<p>Evaluación eficacia: - A las semanas 2, 6 y 12 de comenzar el tratamiento</p> <p>Criterio eficacia: - Remisión clínica: CAI ≤ 4</p> <p>Criterio seguridad: - % pacientes con efectos adversos</p>	<p>Remisión clínica (%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Nº semanas</th> </tr> <tr> <th>2</th> <th>6</th> <th>12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>9,1</td> <td>54,5</td> <td>75,8</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>21,2</td> <td>45,5</td> <td>39,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>No dicen si las diferencias son significativas (p=??)</p>		Nº semanas			2	6	12	I	9,1	54,5	75,8	II	21,2	45,5	39,4	<p>Efectos adversos: - GCA (12,12%) vs PLS (43%): no dicen si la diferencia es significativa (p=??) - Los efectos adversos registrados en 4 pac tratados con GCA son el rubor y dolor de cabeza</p>	<p>- Falta información al ser un Abstract - En principio, GCA más eficaz y más seguro que PLS (aunque falta la p) - Asignación al azar - No dice si los pacientes son corticodependientes</p>											
	Nº semanas																												
	2	6	12																										
I	9,1	54,5	75,8																										
II	21,2	45,5	39,4																										
<p>Evaluación eficacia: - A las semanas 6, 12 y 24</p> <p>Criterio eficacia: - Remisión: CAI≤ 4 y patrón vascular mucosa visible al menos parcialmente - Mejora clínica: CAI y DAI disminuyen, pero CAI >4</p> <p>Criterio seguridad: - Nº de pacientes con cada efecto adverso descrito</p>	<p>Remisión (%):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Nº semanas</th> </tr> <tr> <th>6</th> <th>12</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>52</td> <td>83</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>61</td> <td>65</td> <td>70</td> </tr> </tbody> </table> <p>* La diferencia en el % de remisión alcanzado por cada grupo de tratamiento no es significativa en ningún caso</p>		Nº semanas			6	12	24	I	52	83	85	II	61	65	70	<p>Reducción de corticoides: - Dosis PLS acumulada en 12- 24 semanas (mg):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Nº semanas</th> </tr> <tr> <th>12</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>1.130</td> <td>1.654</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>1.938</td> <td>2.674</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Diferencia significativa en ambos casos: p<0.001</p> <p>Efectos adversos GCA: - Rubor: 6 pacientes - Náuseas: 2 pacientes - Fiebre leve: 2 pacientes</p> <p>Parámetros bioquímicos: - Medición de Hb y PCR basal y semanas 6-12 - PCR ↓ significativamente en ambos grupos - Hb ↑ para Grupo I en Semana 12 (probablemente debido a mejora CAI)</p>		Nº semanas		12	24	I	1.130	1.654	II	1.938	2.674	<p>- Nivel evidencia: III - Efecto significativo de disminuir dosis corticoides por GCA - Asignación de grupo al azar - Simple ciego (pac evaluado por médico que no sabe grupo del paciente) - Escala Jadad: 2 (pobre calidad)</p>
	Nº semanas																												
	6	12	24																										
I	52	83	85																										
II	61	65	70																										
	Nº semanas																												
	12	24																											
I	1.130	1.654																											
II	1.938	2.674																											

Ensayo controlado que compara la LCA versus el tratamiento con corticoides

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Nishioka C, Aoyama N, Maekawa S, Shirasaka D, Nakahara T, Tamura T, et al. <i>Leukocytapheresis therapy for steroid-naïve patients with active ulcerative colitis: its clinical efficacy and adverse effects compared with those of conventional steroid therapy</i>. J Gastroenterol Hepatol 2005 Oct;20(10):1567-71.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado No Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: La utilidad clínica y seguridad de LCA para pacientes con CU activa no tratados previamente con esteroides comparado con terapia convencional con esteroides</p>	<p>Número de pacientes: 32 pacientes (incluidos al final 29): – 9 tratados con LCA – 20 tratados con PLS</p> <p>Criterios de inclusión: – Paciente con CU – No responden a 5-ASA – No tratados previamente con corticoides</p> <p>Criterios de exclusión: – Proctitis – Enfermedad leve y fulminante</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Cellsorba – Anticoagulante: MN – Sesiones: 10 (1 por semana)</p> <p>Tratamiento PLS: – Brote moderado: 0,5 mg/kg al día – Brote severo: 1 mg/kg al día – Pauta descendente de corticoides a 5 mg cada 1-2 semanas según mejoría del paciente</p>

Ensayo controlado que avalúan la LCA versus placebo

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. <i>Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment</i>. Am J Gastroenterol 2005 Jun;100(6):1362-9.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Elucidar el efecto placebo del tratamiento con Cellsorba</p>	<p>Número de pacientes: 25 pacientes, al final 19 asignados al azar en: – Grupo activo: 9 – Grupo placebo: 10</p> <p>Criterios de inclusión: – Pancolitis / colitis izquierda – Severa o moderada (CAI \geq 6) – No responde a esteroides 2 semanas antes del inicio del estudio – Actividad previa confirmada (EI \geq 6)</p>	<p>Tratamiento Aféresis: – Columna: Cellsorba – Anticoagulante: MN – Sesiones: 5 (1 por semana) + 2 más en las siguientes 4 semanas. En pacientes severos permitido 3 sesiones en 1ª semana tratamiento – Esteroides y otros medicamentos durante aféresis: mantener misma dosis durante 4 semanas (2 del período de preobservación y en las 2 primeras semanas de LCA)</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Semana 12 <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: CAI \leq 4 y con el patrón vascular de mucosa parcialmente visible - Mejora: CAI baja pero es $>$ 4 <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - % pacientes con efectos adversos 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA: 3/9 (33,3%) - PLS: 7/20 (35,0%) <p>Mejora clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA: 8/9 (88,9%) - PLS: 16/20 (80%) 	<p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - 33,3% en LCA: fatiga, dolor de cabeza - 35% en PLS: (3 efectos graves, 15% de pacientes) <p>Concentración plaquetas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferencias antes y después para los tratados con PLS ($p < 0,05$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: IV - LCA no más eficaz que PLS (sí más seguro) - Distribución en grupos no aleatoria (el paciente elige el tratamiento). - Escala Jadad: 0 (pobre calidad)

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO															
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al entrar en el estudio - 1 semana antes de empezar - Semanas 2, 4, 6 y 8 y 10 <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excelente: CAI =0 - Moderada: CAI $\downarrow >$ 3 puntos - Insignificante: CAI $\downarrow <$ 3 puntos - Deterioro: CAI \uparrow <p>* Eficacia: excelente + moderada</p> <p>* También miden EI</p> <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nº pacientes con efectos adversos 	<p>Eficacia:</p> <p>Comparar CAI al principio y semana 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activa: 8/10 (80%) <ul style="list-style-type: none"> • Excelente: 20% • Moderado 60% • Nada 20% • Deterioro 0% - Placebo: 3/9 (33%) <ul style="list-style-type: none"> • Excelente: 11% • Moderado 22% • Nada 33% • Deterioro: 33% <p>** U test= $p < 0,05$ (trat activo más eficaz que placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • El EI \downarrow de 10,5 a 4,1 ($p=0,004$) en los que reciben trat activo <p>Remisión + curación mucosa:</p> <p>Trat activo: 60%, y trat placebo: 22% (comparan 2 semanas antes de empezar LCA y entre las semanas 4,6 y también 10 en respondedores)</p>	<p>Efectos adversos:</p> <p>En 5 pacientes (1 del grupo activo y 4 del grupo placebo)</p> <p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diferencias significativas dosis de corticoides en las semanas 6 ($p < 0,05$) y 10 ($p < 0,01$) entre grupo activo y placebo <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Nº semanas</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>6</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Activo</td> <td>22</td> <td>11</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>28</td> <td>22</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosis: mg/día</p>		Nº semanas			0	6	10	Activo	22	11	8	Placebo	28	22	19	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel de evidencia: III - No hay efecto placebo con LCA - Medición de CAI: también endoscopia - Asignación al azar - Doble ciego: Médicos y técnicos - Escala Jadad: 3 (calidad adecuada)
	Nº semanas																	
	0	6	10															
Activo	22	11	8															
Placebo	28	22	19															

Ensayos controlados que evalúan la eficacia de recibir 5 vs 10 sesiones de GCA o de recibir 1 o 2 sesiones de GCA por semana

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Ricart E. Esteve. <i>Evaluation of 5 vs 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: A pilot, prospective, multicenter, randomized study.</i> World Journal of Gastroenterology 2007 Apr 21;13(15):21.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Evaluar la eficacia de 5 frente a 10 sesiones de GCA para el tratamiento de pacientes con CU corticodependiente</p>	<p>Número de pacientes: 20 pacientes al azar: – Grupo I: 9 pacientes con 5 sesiones GCA – Grupo II: 11 pacientes con 10 sesiones GCA</p> <p>Criterios de inclusión: – CAI ≥ 6 y ≤ 12; EAI >4 – Prednisona más de 400 mg en 4 semanas antes de inicio estudio – Corticodependientes</p> <p>Criterios de exclusión: – CAI >12 – Empezar o aumenta la dosis de ASA 4 semanas antes de comenzar el estudio – Comienzo tratamiento inmunomoduladores hace menos de 2 meses – Aumento de la dosis de corticoides</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 o 10, con una frecuencia de 1 o 2 sesiones por semana – Corticoides: 43 mg/día de media en el Grupo I y 35 mg/día en el Grupo II</p>
<p>Sakuraba A. <i>A Multicenter, Randomized, Controlled Trial between Weekly and Semiweekly Treatment with Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Active Ulcerative Colitis: 872.</i> [Abstract]. American Journal of Gastroenterology 2005 Sep;100(Supplement 1):S321.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Comparar eficacia y seguridad de recibir 1 o 2 sesiones de GCA por semana en pacientes con CU activa</p>	<p>Número de pacientes: 120 pacientes con CU moderada, divididos en: – 60 pacientes: 1 sesión por semana – 60 pacientes: 2 sesiones por semana</p> <p>Criterios de inclusión: – CU moderada</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 1 o 2 por semana (10 sesiones en total)</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Semana 17: Remisión clínica y endoscópica - 1 año seguimiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: CAI \leq 4 - Remisión endoscópica: EAI \leq 4 (Rachmilewitz) <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nº acontecimientos adversos observados 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo I (37,5%) vs Grupo II (45,5%): diferencia no significativa - Tras 1 año seguimiento: se mantiene la remisión menos en un paciente <p>Remisión endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% de los pacientes con remisión clínica tienen remisión endoscópica 	<p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 86% de los pacientes en remisión clínica dejan los corticoides - Tendencia a bajar la dosis de corticoides en el Grupo II, aunque no recomendado por ello recibir 10 sesiones <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se observan en total 11 efectos adversos no serios por la GCA y sólo 1 es serio (probablemente ajeno a la técnica) <p>IBDQ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejora no significativa de la calidad de vida entre las semanas 0 y 7 en ambos grupos <p>PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tendencia a la reducción entre semanas 1 y 17 en el Grupo II y no en el I 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: III - No hay diferencias en eficacia en relación a número de sesiones recibidas - Multicéntrico (5 centros España) - Asignación al azar - Puntuación Jadad: 0 (pobre calidad) - Estudio piloto
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al finalizar el tratamiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: Lichtiger's Score \leq 4 <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de efectos adversos 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el grupo con 1 sesión por semana, la remisión se da en 21/45 (46,7%) y en el grupo tratado con 2 sesiones por semana 38/52 (73,1%); $p=0,001$ (diferencia significativa) 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10,5% en 1 sesión por semana frente al 11% registrado con 2 sesiones por semana (diferencia no significativa) <p>Tiempo medio para llegar a la remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28,1 días en I y 15,9 días en el grupo II ($p=0,0002$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Abstract: falta información - 2 sesiones / semana más efectivas que 1 - La dosis de corticoides se podía disminuir según mejoría - Estudio multicéntrico, randomizado y controlado.

Ensayo controlado que compara la LCA versus el tratamiento con ciclosporina

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Ando T, Watanabe O, Furuta R, Maeda O, Nishio Y, Nishiwaki T, et al. <i>Predictors of a response to cyclosporine or leukocyte removal therapy in patients with refractory ulcerative colitis</i>. Digestive Endoscopy 2005;17(2).</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Evaluar los factores que predicen la eficacia del tratamiento con ciclosporina en comparación a la LCA en pacientes con CU intratable</p>	<p>Número de pacientes: 45 pacientes: – 26 con Ciclosporina A – 19 con LCA o GCA</p> <p>Criterios de inclusión: – Colitis ulcerosa izquierda y pancolitis (9 vs 36) – Enfermedad severa y moderada (4 vs 22) – Previamente tratados con corticoides y 5-ASA – Corticorrefractarios</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Celsorba y Adacolum (indistintamente) – Sesiones: 10 en total (1 por semana)</p> <p>Tratamiento control: – Ciclosporina A: a una dosis de 2 mg/kg/día durante 3 semanas; luego a 2-4 mg según toxicidad</p>

Ensayo controlado que compara la eficacia de la GCA como tratamiento de mantenimiento versus no tratamiento

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Emmrich J, Petermann S, Nowak D, Beutner I, Brock P, Klinger R et al. <i>Leukocytapheresis (LCAP) in the management of Chronic Active Ulcerative Colitis: Results of a Randomized Pilot Trial</i>. Dig Dis Sci 2007: 52:2044-2053.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado Aleatorizado</p>	<p>Objetivo: Estudiar el potencial de la GCA para inducir la remisión de la CU refractaria y como terapia de mantenimiento de la remisión</p>	<p>Número de pacientes: – 20 pacientes: tratados con LCA, y antes de remisión: • Grupo mantenimiento: 9 pacientes (1 sesión por mes durante 5 meses) • Grupo sin mantenim: 5 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: – CAI: 6-10 – Corticodependientes – Resist a Azatioprina</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Celsorba – Sesiones: 5 (1 por semana) – Anticoagulante: citrato – A todos los pacientes se les da 10mg/día de PLS en las 5 sem de tratamiento</p> <p>Trat. mantenimiento: – 1 sesión de aféresis por mes durante 5 meses – Reducción de 2,5 mg de corticoides por semana</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Antes y 10, 20 y 40 días tras el inicio del tratamiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Respuesta clínica: si DAI $\downarrow \geq 3$ puntos (según Sandborn) – También sistema de Matts para valorar la severidad en la mucosa, y el de Riley's para la actividad histológica 	<p>Respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – A los 40 días: <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina: 65,6% • Aféresis: 63,2% 	<p>Factores predictivos de la respuesta a ciclosporina:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Respondedores vs no respondedores: fiebre ($p=0,006$), anemia ($p=0,03$) y mayor ulceración de la mucosa ($p=0,003$) <p>LCA vs GCA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dicen que no hay diferencias en el curso clínico entre pacientes tratados con LCA o GCA, aunque no se muestran los datos en el artículo 	<ul style="list-style-type: none"> – Nivel de evidencia: III – Ensayo clínico controlado – Aleatorizado (Sobres) – Puntuación Jadad: 2 (pobre calidad) – Mezclan dos tipos de columnas – Mide respuesta y no remisión

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tras tratamiento intensivo – A los 6 meses tras finalizar la terapia de mantenimiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Remisión clínica: CAI ≤ 4 <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> – N° de pacientes con cada tipo de efecto adverso registrado en el n° total de sesiones realizadas 	<p>Tras tratamiento intensivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Remisión clínica: 14 de 20 (70%). – Curación mucosa completa: 6 de 14 (44%) <p>A 6 m tras mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Remisión: <ul style="list-style-type: none"> • Con mantenimiento: 5/8 (63%) • Sin mantenimiento: 1/5 (20%) * No se ha calculado la p para ver si hay diferencias 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – En las 139 sesiones realizadas, en 4 se registran hipotensión transitoria y en 13 parestesias, que pueden deberse a la utilización de citrato como anticoagulante 	<ul style="list-style-type: none"> – Nivel de evidencia: III – Eficaz y seguro en inducción de remisión y como tratamiento mantenimiento – Puntuación Jadad: 0 (falta información sobre aleatorización etc)

Ensayo controlado que compara la eficacia de LCA versus GCA

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Ogawa MMD. <i>Clinical Evaluation of Leukocytapheresis and Granulocyte/Monocyte Apheresis for Active Ulcerative Colitis: 788.</i>[Abstract]. American Journal of Gastroenterology 2005 Sep;100(Supplement 1):S292.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado</p>	<p>Objetivo: Comparar la eficacia de LCA y de GCA para la CU</p>	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CU severa o moderada - Pancolitis / colitis izquierda - Primer brote/ brote en remisión/ crónicos <p>Número de pacientes: 26 pacientes: - 13 tratados con LCA - 13 tratados con GCA</p>	<p>Tratamiento aféresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Columna: Cellsorba y Adacolumn - Sesiones: de 5 a 10 (no explica más) - Combinación con esteroides en algunos de los pacientes

Ensayos controlados que analizan la seguridad de la LCA según el anticoagulante utilizado

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Ashizuka S, Nishiura R, Ishikawa N, Yamaga J, Inatsu H, Fujimoto S, et al. <i>Leukocytapheresis for ulcerative colitis: a comparative study of anticoagulant (nafamostat mesilate vs. dalteparin sodium) for reducing clinical complications.</i> Ther Apher Dial 2006 Feb;10(1):54-8.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado</p>	<p>Objetivo: Comparar la utilización de los anticoagulantes MN o DS en la LCA para ver la seguridad del tratamiento con DS en pacientes con CU moderada-severa con mayor riesgo de sangrado</p>	<p>Número de pacientes: 75 pacientes: - 35 Mesilato de nafamostat - 40 Dalteparina sódica</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con CU severa / moderada / fulminante Colitis izquierda / pancolitis 	<p>Tratamiento aféresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Columna: Cellsorba - Sesiones: 5 en total (1 por semana) - Anticoagulantes: MN (en 35 pacientes) y DS (en 40 pacientes)
<p>Tominaga Keii. <i>Examination of anticoagulant use for a leukocytapheresis treatment for active ulcerative colitis: TP021.</i>[Abstract]. Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005 Oct;20(Supplement 2): A240-A241.</p> <p>Diseño: Ensayo clínico Controlado</p>	<p>Objetivo: Revisar la seguridad de los anticoagulantes que no sean MN desde el punto de vista de producción de bradiquinina</p>	<p>Número de pacientes: 28 pacientes: 7 para cada uno de los anticoagulantes estudiados)</p> <p>Criterios de inclusión: Paciente con CU</p>	<p>Tratamiento aféresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Columna: Cellsorba - Anticoagulantes: <ul style="list-style-type: none"> • MN • Heparina • HBPM • MN + HBPM

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Criterio eficacia:</p> <p>Clasificación de la respuesta como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excelente: no diarrea con sangre y remisión endoscópica (criterio de Matts') - Efectiva: menos deposiciones con sangre y mejora endoscópica - No cambio - Empeoramiento <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N° pacientes con cada efecto adverso registrado 	<p>Eficacia:</p> <p>Respuesta en 4 categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GCA: 7/13 (53,8%) <ul style="list-style-type: none"> • Excelente: 1 • Efectivo: 6 • No cambio: 3 • Peor: 3 - LCA: 9/13 (69,2%) <ul style="list-style-type: none"> • Excelente: 6 • Efectivo: 3 • No cambio: 3 • Peor: 1 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolor cabeza: GCA (3) vs LCA (5) - Mareo: GCA (0) vs LCA (2) - Náuseas: GCA (0) vs LCA (2) <p><i>Nota:</i> Tomaban esteroides durante la aféresis los 7 pacientes tratados con GCA que mejoran, y 3 de los 9 que mejoran tras LCA.</p> <p>Tiempo medio en responder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,71 semanas GCA vs 2,55 semanas con LCA 	<ul style="list-style-type: none"> - Abstract: información escasa - Eficacia medida por resultado endoscópico: Índice de Matt's - No dice anticoagulante utilizado, ni si es o no una diferencia significativa entre LCA y GCA - Escala Jadad: 0 (pobre calidad)

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO																		
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En la 1ª sesión de aféresis y 1 hora después de la última sesión <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluado por Índice actividad de Seo, endoscópicamente y por enema de bario - Hablan de mejora o respuesta clínica, pero criterio de eficacia? <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - % efectos adversos producidos por cada anticoagulante 	<p>Respuesta clínica</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">MN</td> <td>SÍ</td> <td>27</td> <td>77,1</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>8</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DS</td> <td>SÍ</td> <td>22</td> <td>77,5</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* Diferencia en % de respuesta no significativa</p>			n	%	MN	SÍ	27	77,1	No	8		DS	SÍ	22	77,5	NO	9		<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones alérgicas: MN (11,8%) vs DS(0%) - Reacciones digestivas: MN (5,7%) vs DS(0%) - Cardíacas: MN (2,8%) vs DS (0%) <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El ratio de reducción de leucocitos no depende del tipo de anticoagulante utilizado en la LCA (con MN un 26,25%, y con DS un 28,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel de evidencia: IV - Ni doble ciego ni al azar (Jadad: 0) - Menos efectos adversos con DS que MN (falta p) - Si experimentan efectos adversos con MN, se cambia a DS - No dice si los pacientes son corticodependientes
		n	%																		
MN	SÍ	27	77,1																		
	No	8																			
DS	SÍ	22	77,5																		
	NO	9																			
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al finalizar el tratamiento <p>Criterio seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efectos adversos durante la LCA 		<ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo de Bradiquinina por utilización de Heparina o HBPM, aunque la disminución de la presión sanguínea es pequeña 	<ul style="list-style-type: none"> - Abstract congreso: muy poca información 																		

Series de casos utilizadas para estudiar la seguridad de la técnica

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. <i>Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy or active ulcerative colitis</i>. Dig Liv Dis 2004 36;811-817.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Investigar si la GCA promueve la remisión de la CU activa y la eliminación de los corticoides</p>	<p>Número de pacientes: 60 pacientes con CU activa: – Según cronicidad: 39 con recidivas, 15 crónicos continuos y 6 en su 1º brote – Por resp a corticoides: • 6/60 (10%) sin tratamiento previo con corticoides • 28/60 corticodependientes • 14/60 no responden a corticoides • 12/60 sin esteroides actual</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 10 en total • 1 por semana (12 semanas), de 60' de duración (9 pac) • 1 por semana (12 semanas), de 90' de duración (8 pac) • 1 por semana (5 semanas), de 60' de duración (19 pac) • 2 por semana (5 semanas) de 90' de duración (24 pac) – Anticoagulante: MN o heparina</p>
<p>Yamamoto T, Umegeae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D et al. <i>Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study</i>. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:783-792.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar la seguridad y eficacia clínica de la GCA para la CU distal</p>	<p>Número de pacientes: 30 pacientes con CU distal y DAI < 3 y >10</p> <p>Criterios exclusión: – Pacientes que necesitan cirugía – Pacientes que en la actualidad toman corticoides o inmunosupresores</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Sesiones: 5 (1 por semana) – No pueden tomar a la vez corticoides ni inmunosupresores – Anticoagulantes: MN o heparina</p>
<p>Kim HJ, Kim JS, Han DS, Yang SK, Habm KB, Lee WI et al. <i>Granulocyte and monocyte adsorption apheresis in Korean conventional treatment-refractory patients with active ulcerative colitis: a prospective open-label multicenter study</i>. Korean J Gastroenterol. 2005 Jan; 45(1):34-44. Korean.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar la seguridad y eficacia de la GCA en pacientes con CU moderada-severa y refractaria al tratamiento convencional</p>	<p>Número de pacientes: 27 pacientes con CU refractaria a tratamiento habitual: – Moderada (55,6%) o severa (44,4%). Sin haber cambiado el tratamiento en dos semanas previas al comienzo de la aféresis</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana) – ↓ corticoides según actividad de la CU</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 semanas después de la última sesión - Seguimiento de 199 días de media <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice de Seo: AI<150: respuesta AI<100: remisión * «Matts' grading» para colonoscopias 	<p>Eficacia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta: 50/60 (83.3%) - Remisión: 14/ 50 (28%) <p>Protocolo aféresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 sesiones por semana o 90' de duración mejor que 1 sesión por semana o 60' 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11/60 pacientes con dolor de cabeza y náuseas (18,3%) que cesan al cambiar MN por heparina <p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PLS dosis media: <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo: 15,3 mg/día • Final trat: 3,6 mg/día - 19 de 28 (67,9%) pac corticodepe sin esteroides <p>Colonoscopia</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22/46 mejoran (Matts') (incluidos los 14 pacientes en remisión según UCAI) <p>Factores asociados eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más efectivo en pac con baja acumulación esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Pacientes heterogéneos según la extensión de la enfermedad y tratamiento con corticoides - Parece ser efectivo en disminuir y eliminar los corticoides en pacientes con CU activa
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Primaria:</i> Comparar 1 semana antes y 1 después el DAI, endoscopia e histología - <i>Secundaria:</i> recoger 6 síntomas clínicos 1 vez por semana durante la aféresis <p>Seguimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 semanas tras fin del tratamiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: DAI<3=frec normal deposiciones y no sangre en heces 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 21/30 (70%) - DAI ↓ de 6 a 2 (p< 0,0001) - Mejora clínica (incluyendo remisión): 26/30 (87%) <p>Resultados endoscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión: 15/30 (50%) - Mejora: 20/30 (66,7%) <p>Resultados histológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión: 10/30 (33%) - Mejora: 13/60 (43%) ** Los 21 pacientes con remisión clínica la mantienen tras 12 semanas de finalizar el tratamiento 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 9/150 sesiones (6%): <ul style="list-style-type: none"> • 5 dolor cabeza ligero, • 2 dolor abdominal con tenesmo • 1 fiebre < 38°C • 1 disfunción leve hígado <p>Evaluación secundaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centrada en «PGA» <p>Factores asociados con respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tras análisis multivariante, la duración previa de la CU se asocia con la respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Ensayo piloto y prospectivo de un único centro
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la 7ª semana <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tienen en cuenta el CDAI, SIBDQ, PCR y resultados endoscopia (No se sabe criterio) 	<p>Respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejora: 70,4% 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No efectos adversos al tratamiento <p>Dosis corticoides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin corticoides 56,3% 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Ensayo clínico abierto - Artículo en Coreano, lo que impide obtener más información

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Friemel B. <i>Therapy of Chronic Active Ulcerative Colitis Using Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis</i>: 66. [Abstract]. <i>Therapeutic Apheresis & Dialysis</i> 2005 Jun;9(3):A28.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar la eficacia de la GCA en pacientes con CU resistente a azatioprina y corticodependiente</p>	<p>Número de pacientes: 31 pacientes con CU activa que no responden a Azatioprina y tratados con corticoides 6 meses</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana) * Tras tratamiento con aféresis finaliza el ciclo con esteroides</p>
<p>Kruis W, Dignass A, Steinhaagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mössner J, Schreiber S et al. <i>Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis</i>. <i>Worl J Gastroenterol</i>. 2005; 11(44):7001-7006.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Estudiar la eficacia, seguridad y viabilidad de la GCA en pacientes con CU crónica activa a pesar de recibir terapia estándar</p>	<p>Número de pacientes: 39 pacientes con CU (CAI: 6-8) – Corticosteroides continuos (400mg PS últimas 4 semanas) – De 39, tratados 35 al final. – Proctitis: 3, colitis izquierda 9 y pancolitis 23 Todos con esteroides y con aminosalicilatos (25) o inmunosupresores (13).</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana)</p>
<p>Honma T, Sugimura K, Asakura H, Matsuzawa J, Suzuki K, Kobayashi M et al. Leukocytapheresis is effective in inducing but not in maintaining remission in ulcerative colitis. <i>J Clin Gastroenterol</i> 2005; 39: 886-890.</p> <p>Diseño: Estudio de Cohortes</p>	<p>Objetivo: Evaluar la efectividad de la LCA para inducir y mantener la remisión en CU corticorresistente, comparando con pacientes respondedores</p>	<p>Número de pacientes: 45 pacientes con CU tratados con 1mg/kg por día (o más) con PLS sistemática por 2 semanas – 24 pacientes pancolitis y 21 colitis izquierda – De los 45 pacientes: • 20 responden, y siguen con PLS • 25 no responden, y son tratados con LCA + PLS: si entran en remisión siguen aféresis de mantenimiento – No hay pérdidas en el seguimiento</p>	<p>Tratamiento aféresis: – LCA: + Cellsorba EX (11) + Centrifugación (14) – Sesiones: + 5 (1 por semana) – Mantenimiento: 1 sesión al mes durante 2 años</p>
<p>Modesto I, Scimeca D, Orlando A, Cottone M. <i>Leukocytapheresis in patients with moderate-severe steroid-dependant ulcerative colitis: clinical response without endoscopic response</i>. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2006 Oct;12(10):1009-10.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Informar sobre los resultados de un estudio abierto prospectivo de LCA en CU corticodependiente.</p>	<p>Número de pacientes: 11 pacientes con CU corticodependiente: – CAI entre 5-12 Afectación \geq 15 cm</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Cellsorba FX – Sesiones: ¿? – Anticoagulante:</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 y 10 semanas de comenzar aféresis <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAI < 4 - EI: antes y después del tratamiento 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 16/31 (51,6%): 12 de forma inmediata y 4 entre 2 y 4 semanas después 	<p>Tiempo medio remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 meses (1 paciente 18 m y 5 10-12 meses). <p>PCR</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 6 mg/L de media baja a 2 mg/L tras 5 sesiones de aféresis 	<ul style="list-style-type: none"> - Es un abstract
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A la 6ª semana - Seguimiento de 4 meses <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: CAI ≤ 4 - Respuesta clínica: descenso CAI ≥ 3 - Remisión endoscóp: EI ≤ 4 - Respuesta endoscóp: Descenso EI ≥ 2 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6ª semana: 13/35 (37,1%) Con inmunosupresores 23% (3/13) - 4 meses: 20/31 (65%) Remisión con tratamiento inmunosupresor : 54,5% <p>Remisión/respuesta clinic:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6ª semana: 15/35 (42,8%) <p>Remisión endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6ª semana: 10/35 (28,6%) <p>Mejora de la mucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19/35 (54,3%) 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 46 en 65 episodios: 3 serios (trombosis en una pierna, empeoramiento de la CU y anemia) <p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consumo ↓: de 20 a 15 mg/día (p<0,05) en 6ª semana y a 6,5 mg/día a los 4 meses de seguimiento <p>Resultados sobre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IBDQ de 30 pacientes - PGA 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Estudio no controlado: por eso realizan sólo estadísticas descriptivas
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Final tratamiento - 2 años seguimiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice: Lichtiger - Remisión clínica: < 4 deposiciones, sin diarrea nocturna, sangre, incontinencia ni dolor abdominal y buen estado general - Mejora clínica: Mejora de síntomas 5 días tras finalizar el tratamiento. 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aféresis: 23/25 (92%) - PLS: 12/20 (60%) <p>Tasa inducción remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA Cellsorba vs PLS: p< 0,001 - LCA centrifugación vs PLS: p< 0,005 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 con dolor de cabeza, 1 paciente con fiebre de 38°C que persiste por un día <p>Tiempo en remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Igual con aféresis que con PLS <p>LCA con Cellsorba o por Centrifugación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correlación entre los resultados obtenidos con ambas técnicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Comparaciones entre pacientes respondedores y pacientes refractarios a la PLS (diseño erróneo) - Para LCA por centrifugación: Multi Component System, Haemonetics Co.
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A las 4 semanas y 3 meses en todos los pacientes y a los 6 meses en 6 de ellos 	<p>Remisión sin esteroides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2/11 (18,2%) <p>Respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10/11 (90%) <p>Mejora endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1/11 (9%) 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No efectos secundarios relevantes <p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 pacientes (36%) dejan de tomar corticoides por 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Estudio prospectivo y abierto - Es una carta al editor - No se especifica el número de sesiones realizadas de aféresis

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Suzuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. <i>A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis</i>. Dig Dis Sci 2006 Nov;51(11):2031-8.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Determinar retrospectivamente los predictores de respuesta de la CU a la GCA</p>	<p>Número de pacientes: 28 pacientes con CU y: – CAI > 5 y EI > 6</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: hasta 10 (2 sesiones por semana) ** Si CAI ≤ 4, el paciente alcanza la remisión y finaliza el tratamiento</p>
<p>Sands BE, Sandborn WJ, Wolf DC, Katz S, Safdi M, Schwartz DA, et al. <i>Pilot feasibility studies of leukocytapheresis with the Adacolumn Apheresis System in patients with active ulcerative colitis or Crohn disease</i>. J Clin Gastroenterol 2006 Jul;40(6):482-9.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia piloto de la GCA en la CU y EC refractaria/intolerante al tratamiento convencional</p>	<p>Número de pacientes: Pacientes con EC o CU moderada-severa y refractaria o que no tolera el tratamiento convencional. – 11/15 pacientes con CU completan el tratamiento 14/15 pacientes con EC completan el tratamiento</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana) – Anticoagulante: Heparina</p>
<p>D'Ovidio V, Aratari A, Viscido A, Marcheggiano A, Papi C, Capurso L, et al. <i>Mucosal features and granulocyte-monocyte-apheresis in steroid-dependent/refractory ulcerative colitis</i>. Dig Liver Dis 2006 Jun;38(6):389-94.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar el efecto de la GCA en la clínica y características de la mucosa en pacientes con CU dependiente o refractaria a esteroides</p>	<p>Número de pacientes: 12 pacientes con CU leve o moderada corticodependientes: – CAI > 4 (media 9,75) 6 colitis izquierda, 6 pancolitis</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana)</p>
<p>Watanabe K, Oshitani N, Kamata N, Inagawa M, Yamagami H, Higuchi K, et al. <i>Efficacy and endoscopic prediction of cytappheresis therapy in patients with refractory and steroid-dependent ulcerative colitis</i>. Aliment Pharmacol Ther 2006 Dec;24 Suppl 4:147-52.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Investigar la eficacia de la GCA y LCA en pacientes con CU activa, sobre todo refractaria o refractaria a esteroides, utilizando los resultados endoscópicos</p>	<p>Número de pacientes: 34 pacientes con CU activa, según: – Respuesta tratamiento: • 24 refractarios • 10 corticodependientes – Extensión: • 27 colitis total • 7 colitis izquierda – 10 pacientes con efectos adversos a corticoides (7 osteoporosis, 3 diabetes melitus)</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn (1) y Cellsorba (2) – Anticoagulante: • Heparina (1) • MN (2) – Sesiones: 1-2/ semana (5 semanas). – GCA=21 y LCA=13</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 días tras finalizar el tratamiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión clínica: CAI ≤ 4 - Remisión: CAI ≤ 4 y EI ≤ 3 - Tratamiento efectivo: CAI ≤ 4 y EI >3 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20/28 (71,4%) - Duración media de la remisión clínica: 14,2 m ± 12,7 m <p>Remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7/28 (25%) <p>Mejora clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13/28 (46%), que más tarde alcanzan la remisión 	<p>Predictores de respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Que se trate del 1^{er} episodio de la enfermedad - Enfermedad de corta duración - Respuesta independiente de CAI basal 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Estudio retrospectivo - Mezcla pacientes con diferente extensión, gravedad y respuesta a corticoides
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basal, después de cada sesión y en las semanas 7, 12 y 16 <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAI para CU: <ul style="list-style-type: none"> • Remisión: DAI= 0-1, o de 2 si la puntuación del sangrado rectal y la endoscopia es de 0-1 • Respuesta: ↓ de DAI ≥3 	<p>Remisión clínica CU:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1/15 (7%) <p>Respuesta clínica CU:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/15 (33%) * DAI: baja de media de 8,4 a 5,2 en la 7^a semana 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se han registrado efectos adversos severos - Para CU: dolor de cabeza (6); fatiga (3); náuseas (3); dolor extremidades (2) y sensación de mareo (2). 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Se han señalado los resultados para la CU. - Estudio no controlado y multi-céntrico - Mezcla pacientes con CU y EC
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio y 1 sem tras tratamiento <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Result. Principales: Resp completa mucosa: remis endoscóp (EI<2) + remisión histológ (Floren's de 0 a 1) - Result. secundarios GPA y remisión clínica: CAI < 4 	<p>Respuesta completa mucosa (endoscópica e histológica):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3/12 (25%) - Remisión endoscópica: 3/12 (mejora en 8/12) - Remisión histológica: 5/12 (mejora en 6/12) <p>Respuesta clínica completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Completa: 8/12 - Parcial: 4/12 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 60 sesiones: no se han observado efectos adversos <p>Dosis de corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9/12 pacientes reducen dosis corticoides al final del tratamiento <p>Otras mediciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medición de GPA, calidad de vida, resultado análisis laboratorio, endoscopia e histología 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Catalogado como un estudio de evaluación en Pubmed
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medición actividad tras cada sesión - 1 año de seguimiento <p>Eficacia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice de Truelove-Witts modificado: <ul style="list-style-type: none"> • Marcada mejora: ↓ >10 o <13 puntos • Mejora: ↓ de 9-4 • Mejora moderada ↓ de 3-1 puntos - Endoscópicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Marcada mejora: Todas las úlceras cicatrizan • Mejora: Cicatrizan algunas • Mejora moderada 	<p>Respuesta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En general: 25/34 (70%) - De los 24 pacientes refractarios: 19/24 (79%) <p>Respuesta endoscópica de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 14/16 con erosión y úlcera superficial - 10/15 con úlceras profundas - 0/3 con ulceración masiva completa de la mucosa 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se observan <p>Dosis de corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De 25 pacientes tratados con esteroides, 18 (72%) dejan de tomarlos <p>Resultados tras la aféresis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8/34 (24%): colectomía para evitar exacerbaciones futuras - 1/34 (3%): operación de semiemergencia - 6/34 (18%) que tomaron inmunosupresores tras la remisión disminuyen la dosis de esteroides y evitan la operación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Mezcla de pacientes tratados con LCA y GCA - Mezcla de pacientes refractarios-dependientes a tratamiento convencional

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Yamamoto TS, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. <i>Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: Cytokine profiles and endoscopic findings</i>. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2006 Aug;12(8):719-26.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar el impacto de la LCA en la inflamación de la mucosa de pacientes con CU activa por endoscopia y perfiles de citoquinas de la mucosa</p>	<p>Número de pacientes: 28 pacientes con CU moderada-activa: – DAI entre 7-10 (actividad moderada)</p> <p>Criterios exclusión: – Necesidad de cirugía a – Corticoides/Inmunosupresores en el brote actual – Admitido 5-ASA si lo toma desde al menos 4 semanas</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana)</p>
<p>Ljung T, Thomsen O, Vatn M, Karl- sen LN, Tysk C et al. <i>Granulocyte, monocyte/ macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: The first 100 patients treated in Scandi- navia</i>. <i>Scand J Gastroenterol</i>. 2007 Feb;42(2):221-7.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Informar sobre los resultados clíni- cos y efectos adversos ocurridos en los primeros pacientes tratados en Escandinavia</p>	<p>Número de pacientes: 100 pacientes con EI – 52 con CU – 44 con EC – 4 colitis indeterminada De los 100: – Refractarios esteroides: 72 – Corticodependientes: 26 – Intolerancia al tratamiento convencional: 3</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn – Sesiones: 5 (1 por semana)</p>
<p>Takemoto K, Kato K, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H et al. <i>Predictive factors of efficacy of leu- kocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients</i>. <i>Digest Liver Dis</i> 2007 May;39:422-429.</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Evaluar la eficacia de la LCA en pacientes con CU resistente a esteroides e identificar factores clínicos que predicen su eficacia en estos pacientes</p>	<p>Número de pacientes: 71 pacientes con CU resistentes a esteroides (38 dependientes y 22 refractarios): – Colitis izquierda o total, actividad moderada-severa – Datos de pacientes que fueron tratados con dos o más ciclos de LCA durante el estudio, sólo se incluyeron los datos del ciclo inicial</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Cellsorba – Anticoagulante: MN – Sesiones: 1-2 sesiones / semana: 1 ciclo consta de 4 a 10 sesiones – Se puede reducir la dosis de medicamentos concomitantes según mejoría</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAI Sutherland y Saverymattu - Remisión clínica (DAI)= frecuencia normal y no sangrado rectal - Mejora clínica: $\downarrow \geq 1$ punto - Remisión endoscóp (DAI)= valor 0 - Mejora endoscópica: $\downarrow \geq 1$ punto 	<p>Remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica: 19/28 (68%) - Endoscópica: 14/28 (50%) - Histológica: 8/28 (29%) <p>Respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica: 3 (11%) - Endoscópica: 5/28 (18%) - Histológica: 4/28 (14%) * Disminución significativa tras la aféresis de DAI, y los valores clínico, histológico y endoscópico. 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 5 pacientes (18%): fiebre (38°C en 3, dolor de cabeza leve en 2 (no impiden finalizar el tratamiento) <p>Medición de citoquinas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variación de ILb, IL-1ra, IL-6, IL-8, TNFa según puntuación endoscópica, clínica e histológica y comparación frente a biopsias de colon de 20 pacientes sin EII. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un mes tras la última sesión - Media seguimiento: 17 meses (de 5 a 30 meses) <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión: ausencia de síntomas clínicos - Respuesta: mejora de los síntomas 	<p>Para CU:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión / respuesta: 39/52 (75%) - 20 pacientes seguidos 20 m: <ul style="list-style-type: none"> • 14, que tuvieron remisión clínica, 10 meses sin enfermedad • 6, con respuesta parcial, 2,5 meses sin enfermedad <p>Para EC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión o respuesta: 28/44 (64%) <p>Para CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remisión 2/4 * Reaféresis tras recaída de 13 pacientes con remisión o respuesta clínica (CU = 6; CD=7). 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En 15 pacientes (dolor de cabeza en 7) <p>Dosis corticoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 27/50 dejan de tomar corticoides - Los 23 restantes, dosis media PLS: 15 mg/día <p>Otros resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - \downarrow n° de células blancas tras última sesión aféresis ($p < 0,01$); no cambios en Hb, plaquetas o PCR - En EC: 35 no fumadores resultado más favorable que 9 fumadores - Mejor resultado si actividad es leve o moderada vs actividad severa (OR=3,99) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII - Mezcla de pacientes con CU, EC y CI
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al final de la aféresis - A los 6 meses <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índice: CAI - Efectivo: respuesta + remisión - Remisión: CAI ≤ 3 - Resp: \downarrow CAI ≥ 3 	<p>Respuesta inicial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efectivo: 53/71 (75%) - Remisión clínica: 39 - Respuesta clínica: 14 <p>Mantenimiento Remisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más de 6 meses: 19 (27%) 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3/71 (4%): 1 fiebre leve y desorden psicológico, otro rash y el último palpitaciones durante el tratamiento. <p>Factores predictivos de la respuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticodependencia (OR=5,53; IC95%: 1,24-24,73) - PCR alta (OR=1,6; IC95%: 1,09- 2,35) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII

REFERENCIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO	OBJETIVO	TIPO DE PACIENTES	CARACTERÍSTICAS TRATAMIENTO
<p>Cabriada-Nuño JL, Bernal-Martínez A, Hernández-Martín A, Arévalo-Serna JA, Fernández-Prado E. <i>Aféresis leucocitaria en la inducción de la remisión y la retirada de corticoides en la colitis ulcerosa corticodependiente</i>. Dial Traspl 2007;28(2):47-55</p> <p>Diseño: Serie de casos</p>	<p>Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de la aféresis leucocitaria en la inducción de la remisión y retirada de los corticoides en pacientes con CU activa corticodependiente</p>	<p>Número de pacientes: 13 pacientes con CU corticodependiente y fracaso inmunomoduladores</p>	<p>Tratamiento aféresis: – Columna: Adacolumn y Celsorba – Sesiones: + Adacolumn: 5 sem + Celsorba 6 sem – Pacientes tratados: + Adacolumn (11) + Celsorba (2) – ↓ de 5-10 mg/semana con evolución clínica favorable – 3 pacientes tratados con 2 ciclos de 5 sesiones de aféresis</p>

EVALUACIÓN Y CRITERIO	RESULTADOS EFICACIA	OTROS RESULTADOS	CALIDAD Y COMENTARIO
<p>Evaluación eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al mes de la última sesión de aféresis <p>Criterio eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Índices: <ul style="list-style-type: none"> • Índice de Truelove modificado • Índice endoscópico (EI) - Remisión clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Truelove <11, • Racmilewitz ≤ 4 • Sin corticoides - Respuesta clínica: ↓ Truelove < 4 y ↓ corticoides sin retirar - Resp. endoscópica: ↓ ≥ 2 de EI 	<p>Remisión clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7/13 (54%) <p>Respuesta parcial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3/13 (23%) - Trat de 3 pacientes con 1 ciclo de aféresis más: remisión 7/16 (43,7%) y endoscópica 5/16 (31%) <p>Eficacia general (remisión o respuesta parcial):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10/13 (77%) <p>Remisión endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5/13 (38,4%) <p>Mejora endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4/13 (31%) - Resp endoscópica: 69% 	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento muy bien tolerado - 1 neumotórax en intento de acceso venoso central en un caso en el que el acceso periférico fue problemático <p>Respuesta clínica con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ en PCR y VSG. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel evidencia: VIII

Anexo VII.6. Consentimiento informado

Finalidad

La aféresis es un proceso empleado para extraer un componente sanguíneo, en su caso un tipo de células llamadas granulocitos (pertenecen a la «familia» de los leucocitos) que deben ser eliminados porque están directamente implicados en la enfermedad que a usted le afecta. Resultados de estudios preliminares realizados en los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en situaciones clínicas de dependencia a los corticoides sugieren que esta opción de tratamiento puede ser eficaz para controlar la actividad de la enfermedad y facilitar la supresión de los corticoides.

Descripción del proceso

El procedimiento de aféresis consiste en la creación de un acceso venoso (habitualmente en el antebrazo) por el que sale la sangre, y otro acceso venoso en el otro antebrazo por el que la sangre vuelve a su cuerpo. Su sangre pasa por un aparato que «extrae» los granulocitos y vuelve tratada a su organismo. El proceso dura 1 hora aproximadamente, y el volumen total de sangre tratada es de 1.800 ml (un poco más de 1,5 l). Recuerde que las mujeres tienen 4l de sangre y los hombres alrededor de 6 l.

Este procedimiento se realiza bajo supervisión de personal médico y de enfermería con experiencia en este tipo de técnica. Periódicamente se realizan una serie de controles como pulso, tensión y estado general. Así mismo y previamente a la realización de cada sesión de tratamiento se realizará una extracción de sangre para analizar su coagulación y la cantidad de glóbulos rojos.

El proceso de aféresis se realiza de forma ambulatoria, sin necesidad de ingreso hospitalario. En cualquier momento durante el período de tiempo que duren las sesiones de aféresis podrá contactar con su médico (Dr....., Tfno).

Efectos secundarios

Durante la aféresis los efectos secundarios son muy infrecuentes (Cefalea, hipotensión y malestar general) apareciendo en menos del 1% de los pacientes. El principal efecto secundario es la molestia del acceso a las venas.

Registro de los resultados obtenidos

Para evaluar la efectividad de la aféresis y mejorar su utilización en el tratamiento de la colitis ulcerosa, se pretende recoger en un *Registro Nacional* los acontecimientos ocurridos durante el proceso y los efectos producidos por la aféresis sobre el estado de su enfermedad. Esta información será utilizada con el único fin de analizar la efectividad de la aféresis en el tratamiento de la colitis ulcerosa y estandarizar su utilización, asegurando en todo momento que sus datos personales permanecerán en el anonimato. (LOPD BOE298/1999 y la Ley 41/2002)

Declaraciones y firmas

1. Declaraciones del enfermo:

- He sido informado por el médico abajo mencionado de:
 - Las ventajas e inconvenientes del procedimiento arriba indicado
 - Las posibles alternativas al mismo si las hubiere.
 - Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
 - La existencia de un registro para la mejora de la efectividad del tratamiento.
 - Que el no consentimiento de ceder mis datos clínicos al registro no repercutirá en mis cuidados médicos.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Nombre: _____ Firma: _____

2. Declaración del médico de que ha informado debidamente al paciente:

Nombre: _____ Firma: _____

3. Declaración del familiar, persona allegada o representante legal, en su caso, de que han recibido la información por incompetencia del paciente:

Nombre: _____ Firma: _____

4. Declaración del testigo, en su caso:

Nombre: _____ Firma: _____

En _____ a _____ de _____ de _____

- Consiento a ceder mis datos clínicos al registro nacional para evaluar la efectividad de la aféresis en el tratamiento de la Colitis ulcerosa.