



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

**TESIS DOCTORAL**

**HISTORIA NATURAL Y CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL TRATADOS CON  
INMUNOSUPRESORES TIOPURÍNICOS**

Tesis presentada por Guillermo Bastida Paz para optar al grado de Doctor

**DIRECTORES:**

Dra. Pilar Nos Mateu

Dr. Miquel Àngel Gassull Durò

**TUTOR:**

Dr. Fernando Azpiroz Vidaur

Barcelona, 2016

## AGRADECIMIENTOS

---

La realización de esta tesis es el resultado del trabajo y de las observaciones realizadas durante estos últimos años. Han sido muchas las personas que me han ayudado, animado, aconsejado y tutelado a lo largo de este tiempo. De todos ellos he aprendido día a día, y por ello, deseo mostrarles mi agradecimiento.

Mi primer agradecimiento es para los pacientes que han colaborado en la realización de esta tesis. A ellos va dirigido el conocimiento adquirido durante estos años.

A todos mis amigos, que a lo largo de mi vida han contribuido a mantener el entusiasmo y la ilusión por mi trabajo.

A todos mis compañeros por su apoyo personal y profesional, en especial a Mariam Aguas, colaboradora incansable y soporte constante desde hace muchos años.

A mi familia, especialmente a mis padres, por haberme apoyado desde que era un niño. De su mano cumplí un sueño, convertirme en médico.

A Miquel Àngel Gassull, por su generosa disponibilidad desde el primer día que le propuse ser el director de esta tesis.

A Pilar Nos, quien merece una mención especial, directora de esta tesis, mentora, compañera y amiga. Con su esfuerzo, cariño, comprensión y dedicación, hemos podido superar todos los obstáculos que han surgido lo largo de estos años.

Finalmente, mi mayor agradecimiento es para mi mujer, Eugenia, y para mis tres hijos, Guille, Nacho y Alvaro. Gracias por su paciencia, por su alegría y por su generosidad. Sin su estímulo diario hubiese sido imposible terminar este trabajo.

# SUMARIO

---

1. INTRODUCCIÓN	6
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
2.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL	9
2.1.1. Signos y síntomas	9
2.1.2. Diferencias entre CU y EC	11
2.2. DIAGNÓSTICO DE LA EII	13
2.2.1. Enfermedad de Crohn	13
2.2.2. Colitis ulcerosa	15
2.2.3. Colitis indeterminada y EII inclasificable	16
2.2.4. Enfermedad perianal	16
2.2.5. Sistemática diagnóstica	18
2.3. CLASIFICACIÓN DE LA EII	20
2.3.1. Colitis ulcerosa	20
2.3.2. Enfermedad de Crohn	21
2.4. VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD. ÍNDICES DE ACTIVIDAD	25
2.4.1. Índices de la actividad en la CU	26
2.4.2. Índices endoscópicos en la CU	28
2.4.3. Índices de actividad histológica en la CU	28
2.4.4. Índices mixtos en la CU	30
2.4.5. Marcadores serológicos en la CU	30
2.4.6. Índices clínicos en la en la EC	32
2.4.7. Índices endoscópicos en la EC	34
2.4.8. Los marcadores serológicos en la EC	37
2.5. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA EII	39
2.5.1. Azatioprina y 6-MP en la CU	40
2.5.2. Azatioprina y 6-MP en la EC	42
2.5.3. Efectos adversos	44
2.6. INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD	48
2.6.1. Tipos de resultados y estudios en la IRS	49

2.7 CALIDAD DE VIDA	51
2.7.1. Concepto	51
2.7.2. Instrumentos de medida	53
2.7.3. Significación clínica	57
2.7.4. Cuestionarios de CV en la EII	58
2.7.5. Calidad de vida en la EC	61
2.7.6. Calidad de vida en la CU	63
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
3.1. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	67
3.2. OBJETIVOS	68
4. MATERIAL Y MÉTODOS	69
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	69
4.1.1. Tipo de estudio	69
4.1.2. Sujetos del estudio	69
4.1.3. Cuantificación de la actividad clínica	70
4.1.4. Indicaciones de tratamiento	70
4.1.5. Tratamiento con tiopurinas	71
4.1.6. Cuantificación de la CV	72
4.1.7. Cuantificación de la actividad endoscópica	73
4.1.8. Consideraciones éticas	74
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
5. RESULTADOS	77
5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA Y SEGUIMIENTO	77
5.2. EFECTOS SECUNDARIOS	82
5.2.1. Hepatotoxicidad	84
5.2.2. Toxicidad hematológica	84
5.2.3. Intolerancia gastrointestinal	85
5.3. CALIDAD DE VIDA	93
5.3.1. Calidad de vida en EC	93
5.3.2. Calidad de vida en CU	121

5.3.3. Prevención de la recurrencia post-quirúrgica	146
6. DISCUSIÓN	175
6.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS	175
6.1.1. Tipo de estudio.	175
6.1.2. Pacientes incluidos, diagnóstico y clasificación.	176
6.1.3. Medidas utilizadas para la valoración clínica en la EC	179
6.1.4. Medidas utilizadas para la valoración clínica en la CU	183
6.1.5. Medidas utilizadas para la valoración de la CV	185
6.1.6. Definición de la muestra	189
6.1.7. Determinación de la TPMT	190
6.1.8. Medicación concomitante al inicio	192
6.2. CONSIDERACIONES EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS	194
6.2.1. Efectos secundarios	194
6.2.2. Enfermedad de Crohn	204
6.2.3. Colitis Ulcerosa	214
6.2.4. Prevención de la recurrencia post-quirúrgica	220
7. CONCLUSIONES	225
8. BIBLIOGRAFÍA	227
9. ANEXOS	264
9.1. ANEXO 1	264
9.2. ANEXO 2	266
9.3. ANEXO 3	272
10. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS	
10.1. LISTADO DE TABLAS	284
10.2. LISTADO DE FIGURAS	290

## Lista de abreviaturas

---

**AZA:** Azatioprina

**CDAI:** Crohns Disease Activity Index

**CDEIS:** Crohn's disease endoscopic index of severity

**CU:** Colitis Ulcerosa

**CV:** Calidad de vida

**CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud

**DE:** Desviación estándar

**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**EC:** Enfermedad de Crohn

**EVA:** escala visual analógica

**GETECCU:** Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

**IBDQ:** Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

**IC:** Intevalo de confianza

**IRS:** Investigación de resultados en salud

**IST:** Inmunomoduladores tiopurínicos

**NNT:** Número necesario de pacientes a tratar

**OR:** Odds ratio

**PCR:** Proteína C reactiva

**RAR:** Reducción absoluta del riesgo

**RFIPC:** The rating form of IBD patient concerns

**RR:** Riesgo relativo

**SES-CD:** Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease

**TE:** Tamaño del efecto

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**TPMT:** Tiopurina metiltransferasa

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

**5ASA:** Aminosalicilatos

**6-MMP:** 6-metilmercaptipurina

**6-MP:** 6-mercaptipurina

**6-TGNs:** Nucleótidos de tioguanina

## 1. Introducción

---

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba una amplia gama de trastornos inflamatorios del intestino; unos de etiología conocida (infecciosa, química, física o por sensibilidad inmunológica específica) y otros en los que no se ha logrado demostrar un factor causal. En este último grupo, denominado de etiología no filiada, inespecífico o idiopático, se incluyen una serie de entidades clínicas cuyos exponentes principales son **la colitis ulcerosa (CU)** y **la enfermedad de Crohn (EC)** (1-2). La incidencia de la enfermedad sigue aumentando en nuestro medio (3-9), especialmente en el caso de la EC, y pese a los esfuerzos realizados para su control, el curso clínico es, en ocasiones, una incógnita imprevisible (10-15).

La causa de la enfermedad permanece desconocida y en la última década se ha generado una auténtica revolución en el conocimiento de los aspectos etiopatogénicos que la desencadenan (16-21). Ello ha supuesto la realización de estudios con nuevos fármacos que pretenden el bloqueo de la cascada inflamatoria descontrolada o la potenciación de mecanismos antiinflamatorios (22-41). La introducción de los fármacos denominados biotecnológicos, con el anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como primer exponente, ha modificado sustancialmente la pauta de tratamiento clásico y ha supuesto un auténtico avance en el control de la enfermedad. A la vez, los intentos para establecer una adecuada clasificación fenotípica han visto su consolidación, por el momento, en la clasificación de Viena (42), modificada en Montreal (43-44). Así, se dispone en la actualidad de un ingente caudal de información, que de forma creciente aparece en los medios de difusión científicos para permitir un mejor conocimiento sobre todos los aspectos (epidemiológicos, genéticos, clínicos, pronósticos...) relacionados con la enfermedad.

Es sobradamente conocido que tanto la CU como la EC son más frecuentes en edades tempranas de la vida, afectan sustancialmente la calidad de vida (CV) de los pacientes que las padecen y esta afectación es mayor en determinadas



circunstancias: actividad, toxicidad... **(45-50)**. En nuestro país existe un grupo de estudio con amplia experiencia en el tema que además ha validado los instrumentos específicos para el estudio de la CV en la EII **(51-52)**. Precisamente, el elevado impacto que la enfermedad provoca sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los elevados costes que representa para el sistema sanitario condicionan una especial atención por parte de clínicos, investigadores, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y asociaciones de pacientes. En nuestro país, la actividad desarrollada por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) tanto docente como investigadora ha experimentado un crecimiento exponencial (<http://www.geteccu.org>). Actualmente más de 20.000 pacientes están incluidos en la base de datos ENEIDA (<http://www.eneida.org>) diseñada por GETECCU como herramienta de trabajo multidisciplinar.

El tratamiento clásico de la enfermedad contempla el uso de corticoides y de salicilatos (especialmente en la CU) en los brotes, e inmunosupresores tiopurínicos (especialmente en la EC) como tratamiento de mantenimiento **(53-54)**. Para los pacientes refractarios el tratamiento de elección suelen ser los fármacos biológicos. Sin embargo, en el escenario actual, se propone una inversión de la pirámide terapéutica con la introducción precoz de inmunosupresores y fármacos anti-TNF en situaciones de mayor potencial de gravedad o peor pronóstico **(55-56)**.

Una elevada proporción de pacientes con EC y CU están bajo tratamiento inmunomodulador con los denominados inhibidores de la síntesis de tiopurinas: azatioprina (AZA) o su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP). En la actualidad se debaten aspectos sobre la duración adecuada del mismo **(57)**, la eficacia y seguridad del co-tratamiento con anti-TNF **(58-61)** y la seguridad de los mismos a largo plazo **(62-68)**.

Pese a todo lo comentado anteriormente, muchos aspectos de práctica clínica habitual y uso de inmunomoduladores tiopurínicos (IST) permanecen por dilucidar, especialmente por la ausencia de estudios diseñados de forma prospectiva y a

largo plazo. Entre las posibles líneas de mejora del conocimiento cabe señalar dos. La primera, en relación a su toxicidad y las variables relacionadas con ellas. Los efectos adversos de estos fármacos han sido documentados en varias series con una elevada variabilidad (69-72) y en un porcentaje mucho mayor a las descritas en ensayos clínicos controlados, que oscilan entre el 6% y el 9% (73-74). No se conocen las variables que se asocian con ni con la aparición de efectos secundarios ni con la retirada del fármaco en situaciones tan frecuentes como la intolerancia gastrointestinal (75) o la hepatotoxicidad (76-77). Se ha propuesto introducir 6-MP cuando se produce toxicidad con AZA (78-81), aunque la evidencia en la que se basa esta decisión es escasa. De hecho, no existe ningún estudio prospectivo que analice la utilidad de la 6-MP en caso de toxicidad de AZA, siendo, las series anteriormente citadas retrospectivas.

La segunda línea que precisa más investigación es la referente a la evolución, en términos de CVRS de la enfermedad bajo tratamiento inmunomodulador. No existen series prospectivas que hayan estudiado la ventaja de estos fármacos en estos términos de efectividad y ganancia en CV. Tampoco existe ningún estudio que haya valorado en qué dominios o sobre qué aspectos de la CV inciden de manera más notable. Existen datos transversales e indirectos que sugieren que estos fármacos pueden mejorar la CV (82), pero no se conocen las variables que se relacionan con ello y que podrían ofrecer una información necesaria para la mejor toma de decisiones clínicas y terapéuticas en pacientes con EII. Tampoco se conoce la influencia de variables objetivas, como la cicatrización de las lesiones mucosas, sobre la CV.

## 2. Revisión bibliográfica

---

### 2.1. Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal

---

La **EC** es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante del intestino que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria y discontinua (**83**). Es de carácter transmural y se localiza preferentemente en el íleon terminal y colon. El diagnóstico de la enfermedad se establece con la combinación de los datos clínicos, biológicos, los hallazgos proporcionados por las técnicas de imagen (especialmente la ecografía, la resonancia magnética y la endoscopia) y el estudio histológico. La **CU** afecta a la mucosa del colon. La lesión se suele iniciar en el recto (sólo excepcionalmente no se afecta) aunque puede alcanzar una extensión variable de forma proximal y continua hasta el ciego.

El curso clínico de estas enfermedades es en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de éstos. Estos brotes de actividad se siguen (espontáneamente o inducido por el tratamiento) de períodos de remisión de duración variable (**84-86**).

#### 2.1.1. Signos y síntomas (87-88)

---

La **diarrea crónica** es el síntoma más frecuente en los pacientes con la **EC**, considerándose un periodo de 6 semanas adecuado para diferenciar una diarrea crónica de aquella aguda (infecciosa o por otras causas). La presentación no siempre es con un cuadro crónico, ya que en ocasiones se puede presentar de forma aguda con dolor en fosa ilíaca derecha e incluso confundirse con un cuadro de apendicitis.

El **dolor abdominal** es muy frecuente y puede aparecer en el 70% de los pacientes al diagnóstico. Las características de dolor abdominal dependen del patrón clínico o localización de la enfermedad. Así, en los pacientes con EC con

afectación ileal se localizará en la fosa ilíaca derecha, donde puede percibirse a la exploración la existencia de defensa con sensación de ocupación (masa inflamatoria). En ausencia de complicaciones, este dolor es leve o moderado y sin signos de peritonismo y puede existir, además, un dolorimiento periumbilical intermitente. Si no existe obstrucción, la posible causa del dolor es la hiperalgesia que resulta del reclutamiento de mediadores nociceptivos de la zona. Si existe estenosis, el dolor es más frecuente que se refiera de tipo cólico y con carácter suboclusivo. En el caso de afectación gástrica o duodenal el dolor puede ser indistinguible del de la úlcera péptica. En los pacientes con EC de colon, el dolor suele referirse al hemiabdomen inferior y, aunque no es frecuente, puede aparecer estreñimiento con acúmulo de heces en el colon derecho como expresión de la presencia de estenosis o pérdida de la capacidad motora del colon izquierdo por el proceso inflamatorio crónico.

De todas formas, la EC es una patología muy heterogénea tanto en su forma de presentación como en su localización por lo que la clínica puede variar de un paciente a otro. En la **tabla 1** se resumen los distintos síntomas en función de la localización de la enfermedad.

El síntoma más característico de la CU es **la diarrea con sangre**, aunque no está siempre presente. Además, otros muchos síntomas pueden estar presentes en los brotes de actividad de la CU, de forma que el cuadro clínico puede ser muy variable y dependerá, fundamentalmente, de la extensión de la enfermedad y del grado de actividad inflamatoria existente en ese momento. Pueden añadirse otros síntomas como fiebre (especialmente en las formas extensas), dolor abdominal, síndrome rectal (tenesmo, urgencia en las deposiciones y esputo rectal de sangre y moco) o pérdida de peso. Las formas distales de CU, sobre todo las proctitis, pueden cursar con estreñimiento dando lugar a cuadros de dolor abdominal (localizado en hemiabdomen derecho) que pueden malinterpretarse como brotes de actividad. Dada la afectación rectal constante, en brote de actividad, el tacto rectal evidencia siempre una ampolla rectal vacía, dato a tener en cuenta en la orientación diagnóstica inicial.

La presencia de **fiebre** puede ser expresión del propio proceso inflamatorio, pero también puede aparecer como consecuencia de la existencia de alguna complicación como, por ejemplo, la abscesificación, perforación o sobreinfección bacteriana.

**Tabla 1.** Características clínicas de la EC según su localización.

Características	Ileocólica	Ileal	Cólica
Hemorragia	+/-	+/-	+
Perforación I. Delgado	+	+	-
Perforación colon	+	-	+
Estenosis / Obstrucción	++	++	+
Fístula	+++	+	++
Absceso	++	+/-	+/-
Afectación anal	+	+	++
Recurrencia postcirugía	+++	++	+

La **pérdida de peso**, más frecuente en la EC que en la CU, es una manifestación sistémica de la EII, en relación con los déficits nutricionales acontecidos ante las alteraciones de la absorción (afectación del intestino delgado) y con una actividad catabólica incrementada como consecuencia de la actividad inflamatoria.

La **afectación perianal** es más típica de la EC, pero también puede estar presente en pacientes con CU. De todas formas, en colitis pendientes de clasificar, la presencia de una afectación perianal nos debe de hacer sospechar que estamos ante una EC.

### 2.1.2. Diferencias entre la CU y EC

En muchas ocasiones los síntomas de una EC y de una CU son comunes a las dos enfermedades por lo que es importante conocer sus peculiaridades con el fin de distinguir ambas patologías. De hecho, algunos síntomas como la rectorragia, el dolor abdominal, la pérdida de peso o la fiebre pueden verse tanto en la EC como en la CU. Por el contrario, la presencia de una masa palpable en la exploración o la presencia de una afectación perianal en cualquiera de sus

manifestaciones (fístula, absceso, fisura...) es más típico de una EC. En la **tabla 2** se recogen las diferencias entre la CU y la EC en relación con sus síntomas.

**Tabla 2.** Características clínicas de la EII en función del tipo de enfermedad.

	<b>EC</b>	<b>CU</b>
<b>Rectorragia</b>	+/-	+++
<b>Masa abdominal</b>	+++	-
<b>Dolor abdominal</b>	+++	+
<b>Pérdida de peso</b>	++	+
<b>Fiebre</b>	+	+
<b>Fístulas</b>	Frecuente	Infrecuente
<b>Abscesos</b>	Frecuente	Excepcionales
<b>Afectación perianal</b>	Frecuente	Inusual
<b>Estenosis intestinal</b>	Frecuente	Infrecuente

Entre las manifestaciones sistémicas o extraintestinales cabe destacar: pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños, aftas y ulceraciones en boca, lesiones dérmicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (epiescleritis o iritis), articulares (artritis seronegativa, sacroileitis o espondilitis anquilopoyética) y hepáticas (colangitis esclerosante primaria) (**89-90**).

## 2.2. Diagnóstico de la EI

---

El diagnóstico de CU o EC se realiza según la definición de Lennard-Jones (83), que incluye 4 grupos de criterios diagnósticos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se requieren, al menos, la presencia de 2 criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo pero no patognomónico. Es obligatorio para el diagnóstico haber excluido causas infecciosas, isquémicas o vasculares, neoplásicas y actínicas.

### 2.2.1. Enfermedad de Crohn

---

No existe una forma simple de diagnosticar la EC ya que es una entidad muy heterogénea que incluye múltiples fenotipos (edad de presentación, localización, comportamiento). Lennard-Jones y colaboradores (83) definieron criterios microscópicos y macroscópicos (**tabla 3**). Los criterios macroscópicos se valoran durante la exploración física, la endoscopia, las exploraciones radiológicas y el análisis de la pieza quirúrgica. Los criterios microscópicos se obtienen fundamentalmente con las biopsias (generalmente endoscópicas) y el análisis de la pieza quirúrgica.

#### **Criterios clínicos:**

Dolor abdominal intercurrente, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre/febrícula, enfermedad perianal, fístulas, manifestaciones extraintestinales.

#### **Criterios radiológicos:**

- Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes.
- Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.

### **Criterios endoscópicos:**

- En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos. Lesiones son característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne.
- En afectación de ileon: aftas, úlceras y/o estenosis.

### **Criterios anatomopatológicos:**

- Mayores: Inflamación transmural. Granulomas no caseificantes. Agregados linfoides (sin centro germinal)
- Menores: Inflamación de carácter discontinuo. Inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada. Retención de moco con inflamación mínima. Fisuras.

La mayor parte de las ocasiones el diagnóstico se establece por una combinación de síntomas clínicos, hallazgos endoscópicos y radiológicos. Menos frecuentemente se dispone del análisis de la pieza quirúrgica. Los marcadores serológicos rara vez se utilizan y en estos momentos no se realizan test genéticos. Se considera EC definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios. Se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas.



**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de Lennard-Jones (83).

PIEZA	CLÍNICA O ENDOSCOPIA	RX	BIOPSIA	QUIRÚRGICA
<b>Lesión Digestiva Alta</b>	+	+	+	+
<b>Lesión Anal</b>	+		+	+
<b>Distribución Segmentaria</b>	+	+	+	+
<b>Lesión Transmural</b>				
- Fisura		+		+
- Absceso	+	+		+
- Fístula	+	+		+
<b>Estenosis</b>	+	+		+
<b>Histología</b>				
- Úlcera			+	+
- Agregados linfoides			+	+
- Granulomas			+	+

### 2.2.2. Colitis ulcerosa

Generalmente el diagnóstico de la CU no es difícil y la mayoría de los pacientes pueden ser etiquetados de CU con la clínica, los hallazgos endoscópicos y el examen histológico de las biopsias obtenidas durante la endoscopia. Sin embargo, en otras circunstancias, el diagnóstico puede no estar claro.

#### **Criterios clínicos:**

Rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales.

#### **Criterios radiológicos:**

- Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.
- Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración.

#### **Criterios endoscópicos:**

Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable, presencia de exudado y/o ulceraciones, hemorragia al roce o espontánea, pseudopólipos y pólipos. Las

lesiones son característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.

#### **Criterios anatomopatológicos:**

- Mayores: Inflamación exclusiva de la mucosa. Úlceras superficiales. Distorsión de las criptas. Microabcesos. Depleción de células caliciformes.
- Menores: Infiltrado inflamatorio crónico difuso. Aumento de la vascularización mucosa. Metaplasia de las células de Paneth. Atrofia mucosa. Hiperplasia linfoide.

#### **2.2.3. Colitis indeterminada y EII inclasificable (43)**

---

Hasta en un 10% de los casos, la EII de con afectación del colon presenta características clínicas, radiológicas, endoscópicas y anatomopatológicas que hacen imposible el diagnóstico diferencial entre la CU y EC.

Se denomina **colitis aún sin clasificar** a los casos de colitis en los que no puede hacerse una distinción definitiva entre CU, EC u otras causas de colitis después de haber tenido en cuenta la historia clínica, el aspecto endoscópico, la anatomía patológica y las técnicas radiológicas apropiadas.

Cuando los **cambios histológicos de una pieza de resección**, habitualmente tras una colectomía en el contexto de una colitis aguda grave, fulminante o megacolon, no pueden discriminar si se trata de una u otra entidad, pues aparecen características de ambas, estamos ante una **colitis indeterminada**. Un error común es denominar a la colitis sin clasificar colitis indeterminada, ya que este término es un término anatomopatológico y debe de reservarse solo para los casos en los que tengamos disponible la pieza quirúrgica y en los que no se pueda distinguir la CU de una EC al existir características solapadas de ambas enfermedades.

#### **2.2.4. Enfermedad perianal (90-93)**

---

Se entiende como tal la presencia de anomalías anorrectales en pacientes con EII, habitualmente EC, cuyo significado es el de afectación anal por la enfermedad. Se incluyen lesiones primarias (fisuras anales, úlceras cavitadas y colgajos cutáneos edematosos) y secundarias (abscesos, fístulas y estenosis anal).

### **Enfermedad perianal definitiva**

Según la clasificación de Lennard-Jones se entiende como tal la presencia de lesiones características adyacentes o cercanas al canal anal en un paciente que cumple, al menos, dos de los criterios clínicos, radiológicos o histológicos de EC (83).

### **Enfermedad perianal probable**

Presencia de lesiones perianales típicas que muestran granulomas en las biopsias tomadas de colgajos cutáneos (*skin tags*), úlceras o abscesos.

Ante lesiones sugestivas de enfermedad perianal en un paciente sin EC conocida debe descartarse la presencia de afectación de otro tramo del tracto digestivo. La enfermedad perianal es más frecuente cuando existe afectación cólica de la enfermedad por lo que la exploración inicial será la realización de una colonoscopia. Posteriormente, se podría considerar la necesidad de exploraciones radiológicas (sobre todo al entero-resonancia magnética) para conocer la existencia de enfermedad intestinal y su extensión precisa. La tipificación adecuada de la enfermedad perianal conlleva la realización de exploración de la zona bajo anestesia general o bien la realización de ecoendoscopia y/o resonancia magnética del canal anal (94).

Ante sospecha formal de EC que no ha podido ser demostrada con métodos estándar (radiología y endoscopia) está indicada la solicitud exploraciones como la capsuloendoscopia o enteroscopia (95).

En los **estudios endoscópicos** deben tomarse muestras para anatomía patológica, aun en ausencia de lesiones, si existen dudas respecto a la etiología, también se tomaran muestras para cultivo de virus. Existen determinadas exploraciones complementarias útiles que deben realizarse según las características del paciente, entre ellas la edad, para establecer el diagnóstico diferencial (96-98).

### 2.2.5. Sistemática diagnóstica

---

**Tabla 4.** Sistemática diagnóstica en la enfermedad inflamatoria intestinal

<p><b>Anamnesis y exploración física completa</b> Antecedentes familiares Antecedentes personales En la exploración física recordar la exploración proctológica</p> <p><b>Analítica</b> Hemograma con VSG Hemostasia con fibrinógeno Bioquímica general (incluyendo hierro, proteínas totales, albúmina y potasio) Proteína C reactiva (PCR)</p> <p><b>Exploraciones complementarias</b> Radiografía simple de abdomen Sospecha de afectación colónica: comenzar por <i>colonoscopia</i> Sospecha de afectación del intestino delgado: <i>Entero-resonancia magnética</i> Sospecha de afectación esofagogastroduodenal: <i>endoscopia alta</i> Para diagnóstico diferencial o sobreinfección: coprocultivo Si existe masa abdominal o determinadas complicaciones: ECO/TC</p> <p><b>A criterio del facultativo</b> (para concretar diagnóstico diferencial) Parásitos en heces (en caso de viajes, etc.) Serología <i>Yersinia</i> (ante dolor agudo FID) Serología vírica (inmunodeprimido, riesgo HIV, etc.) Toxina <i>Clostridium difficile</i></p>
--

Cuando se sospecha una EII hay que realizar de una serie de exploraciones encaminadas a confirmar el diagnóstico y a valorar la extensión y actividad de las lesiones. Así mismo, se deben de realizar una serie de determinaciones microbiológicas con el fin de excluir causas infecciosas. Se realizará un cultivo de heces para descartar la presencia de microorganismos patógenos, especialmente en los casos de corta evolución de los síntomas. La presencia de otros factores

de riesgo (conductas sexuales, viajes al extranjero, toma previa de antibióticos, etc.) exige la realización de determinaciones específicas. Es importante también disponer de una serie de parámetros de laboratorio básicos que son útiles para diferenciar la patología orgánica de la funcional. Desde el punto de vista diagnóstico, es importante señalar que estos datos de laboratorio son inespecíficos y únicamente proporcionan información sobre la posible actividad de la enfermedad. En la **tabla 4** se recoge los datos de anamnesis, analítica y de exploraciones complementarias de las que debemos de disponer para categorizar correctamente una EII (tipo de enfermedad, extensión, gravedad, etc.).

## 2.3. Clasificación de la EII

---

La clasificación tanto de la CU como de la EC se realiza en función de su extensión, gravedad y, en caso de la EC, de su patrón evolutivo.

### 2.3.1. Colitis ulcerosa

---

La evolución de la CU tanto en la extensión como en la gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo. Por tanto, la definición de la enfermedad para cada escenario clínico concreto tiene que tener en cuenta tanto la extensión como la gravedad en cada paciente.

La clasificación de Montreal considera la extensión máxima macroscópica de la enfermedad observada durante la realización de una colonoscopia clasificando la CU en colitis izquierda la que se extiende hasta ángulo esplénico y colitis extensa aquella en la que la afectación se extiende proximal al ángulo esplénico. En esta clasificación se excluyen términos confusos previamente utilizados en otras clasificaciones como proctosigmoiditis o pancolitis.

En el caso de la CU y, siguiendo la clasificación de Montreal, se escogen dos criterios para la clasificación: **extensión y gravedad**.

#### **Extensión**

En la **extensión (denominada E)** se distinguen 3 grupos:

**E1) Proctitis:** afectación solo del recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)

**E2) Colitis distal:** afectación hasta ángulo esplénico (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)

**E3) Colitis extensa:** Afectación proximal al ángulo esplénico

Hay varias razones que justifican la utilización de la extensión para clasificar la CU, sobre todo porque influye en la modalidad del tratamiento a utilizar.

## **Gravedad**

En el caso de la **gravedad (denominada S)** se distinguen cuatro grandes grupos: 0 o en remisión; 1 o leve; 2 o moderado; y 3 o grave. Se escogerá la clasificación de Truelove para definir la gravedad, una clasificación semicuantitativa y nunca validada, pero sancionada por la experiencia y el tiempo.

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

**S1) Colitis leve:** 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 signos de afección sistémica leves.

**S3) Colitis grave:** 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

## **Evolución**

**Forma recidivante-remitente:** brotes (recidivas) que alternan con periodos de quiescencia (remisión) más o menos prolongados.

**Forma crónica continua:** persistencia de actividad inflamatoria pese al tratamiento durante un periodo mayor de 6 meses.

**Forma aguda fulminante:** debut o recidiva, habitualmente de una pancolitis, en forma de rectorragia masiva o complicaciones tales como el megacolon o la perforación cólica.

### **2.3.2. Enfermedad de Crohn**

---

Se clasifican los pacientes según la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento evolutivo.

## Edad de al diagnóstico (A)

La clasificación de Montreal distingue tres grupos de paciente de acuerdo con la edad de presentación (**tabla 5**). Lo más frecuente es encontrarse un paciente entre 17 y 40 años, es decir, clasificado como A2.

**Tabla 5.** Clasificación de la EC en función de la edad al diagnóstico.

<b>A1</b>	< 16 años
<b>A2</b>	17 – 40 años
<b>A3</b>	> 40 años

## Localización (L)

Se definen los siguientes **patrones clínicos de enfermedad**, que presentan algunas características sintomáticas distintivas. Es deseable conocer el patrón clínico de enfermedad, especialmente si van a utilizarse fármacos con acción local y / o de liberación selectiva y antes de considerar la cirugía. La mínima lesión requerida en una localización (L) para considerar su afectación es la lesión aftoide o la úlcera; la presencia de eritema o edema mucoso no es suficiente.

**L1) Ileal:** Se considera como tal la enfermedad limitada al íleon terminal, entendiendo como tal el tercio distal del intestino delgado, con o sin participación del polo cecal en continuidad. Puede debutar como un cuadro agudo de fosa ilíaca derecha. Se suele complicar con la aparición de estenosis y, tardíamente, con fístulas. Tras la cirugía se observa una recurrencia casi constante en el íleon neoterminal.

**L2) Cólica:** Supone la afectación de cualquier localización entre recto y ciego sin participación del intestino delgado ni del tracto gastrointestinal superior. La enfermedad limitada al colon se asocia con frecuencia a rectorragias, enfermedad perianal y manifestaciones articulares. Suele respetar el recto. Después de la colectomía se produce la recurrencia ileal en un 20% de los casos.



**L3) Ileocólica:** Enfermedad que afecta al íleon terminal, con o sin participación de ciego en continuidad, y a cualquier localización de colon entre ascendente y recto. Suele presentarse clínicamente con diarrea, dolor abdominal y/o febrícula. Se asocia a obstrucción, fístulas, abscesos y frecuente necesidad de cirugía.

**L4) Gastrointestinal alta:** Se considera como tal la enfermedad que afecta a cualquier localización proximal al ileon distal. Suele cursar con un cuadro dispéptico al que se asocian vómitos retencionistas si existe compromiso de la luz. L4 puede coexistir con cualquiera de las otras localizaciones:

**Tabla 6.** Clasificación de la EC en función de su localización (L)

L1	Íleon terminal	L1+L4	(Íleon terminal + tracto digestivo alto)
L2	Colon	L2+L4	(Colon + tracto digestivo alto)
L3	Ileocólica	L3+L4	(Ileocólica + tracto digestivo alto)
L4	Tracto digestivo alto		

### **Evolución (B)**

El denominado **patrón evolutivo o de comportamiento** (B: behavior en inglés) de la enfermedad se relaciona con el grado de afectación transmural y refleja más fielmente la variedad de comportamientos clínicos, su agresividad y la necesidad de cirugía. La clasificación de Viena, modificada en Montreal, propone tres patrones evolutivos:

**B1) No obstructivo no fistulizante (Inflamatorio):** Las lesiones mucosas iniciales consisten en ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (aftas) que progresan a úlceras profundas lineares rodeadas de una mucosa en empedrado. Cursa en forma de brotes de actividad. No existen fístulas ni estenosis. La resección se indica por fallo del tratamiento médico. Es frecuente la recurrencia postquirúrgica.

**B2) Obstrutivo (Fibroestenósante):** Se caracteriza por la disminución constante del calibre de la luz intestinal demostrada por radiología, endoscopia o pieza quirúrgica con dilatación preestenótica o signos de suboclusión sin evidencia de fístulas y en ausencia de actividad inflamatoria. Suele presentar una evolución indolente con necesidad tardía de cirugía y con baja tasa de recurrencia generalmente también de tipo obstrutivo. La sintomatología más frecuente es la presencia de cuadros suboclusivos.

**B3) Fistulizante:** Se asocia con el desarrollo de fístulas intraabdominales y/o masas inflamatorias y/o abscesos en el curso de la enfermedad. Es la forma más agresiva, con necesidad precoz de cirugía y rápida recurrencia.

La forma perianal se elimina como subtipo de la penetrante, y a cambio se introduce el epígrafe p cuando en cualquiera de los fenotipos (inflamatorio, estenosante o fistulizante) haya enfermedad perianal.

**Tabla 7.** Clasificación de la EC en función del patrón clínico (B)

B1	No estenosante, no fistulizante o inflamatorio
B2	Estenosante
B3	Fistulizante (o penetrante)

B1p	Inflamatorio con afección perianal asociada
B2p	Estenosante con afección perianal asociada
B3p	Fistulizante con afección perianal asociada

## 2.4. Valoración de la actividad. Índices de actividad

---

Como se ha comentado previamente, la CU y la EC se caracterizan clínicamente por presentar un curso crónico recidivante que alterna periodos de exacerbación o reactivación con periodos de quiescencia. La actividad de la enfermedad la marca el proceso inflamatorio que puede objetivarse por técnicas de imagen y que, indirectamente, está reflejada por determinados parámetros bioquímicos (99). La gravedad de la enfermedad la define el estado sintomático del paciente y, por lo tanto, viene expresada por los datos clínicos. La cuantificación de la actividad de la enfermedad ha sido imprescindible para definir los objetivos primarios de los ensayos clínicos, tanto en la EC (100) como en la CU (101).

Durante años se ha intentado cuantificar o medir la actividad de la enfermedad mediante la elaboración de índices. Así, en una primera etapa, se intentó realizar una gradación cualitativa de los diferentes estados de la enfermedad eligiendo parámetros, generalmente clínicos, que permitieran elaborar categorías desde la inactividad al brote grave. De esta época (1955) es el índice inicial de Truelove-Witts para la CU que clasificaba la enfermedad en inactiva o activa y, para esta última, definía el brote como leve, moderado o grave (102). En una etapa posterior, se intentaron determinar las variables con mayor precisión para definir la actividad mediante técnicas estadísticas de regresión múltiple. A cada variable significativa se le asigna su peso correspondiente y se establece un índice cuantitativo. El ejemplo más representativo de este tipo de índices es el de Best (1976) para la EC (103). El índice de Best inicial fue modificado y validado con el análisis de más de 1000 pacientes, quedando establecido el índice de actividad del grupo cooperativo nacional de EEUU, más conocido como CDAI (Crohn's disease activity index).

El seguimiento de los pacientes con EC exige información acerca de la gravedad de sus síntomas, de la intensidad del proceso inflamatorio, de la longitud intestinal afectada y de la presencia de complicaciones. No siempre existe una adecuada correlación entre la semiología clínica, los parámetros de laboratorio y los exámenes

endoscópicos y radiológicos. Es decir, actividad inflamatoria y gravedad clínica no siempre van parejas; ello obedece al hecho de que pueden aparecer complicaciones (estenosis, enfermedad perianal) y síntomas (por ejemplo diarrea postoperatoria) que en ocasiones no se relacionan con la actividad inflamatoria. Como se ha comentado en apartados anteriores, la EC es una enfermedad heterogénea y con una expresión fenotípica diferenciada en patrones evolutivos para los que se precisarán índices de actividad específicos.

En la CU, las manifestaciones clínicas tienen, en general, una buena correlación con intensidad de la inflamación; es decir, existe un paralelismo entre la gravedad clínica y la actividad inflamatoria. Ello es especialmente destacable en las formas extensas de enfermedad. En la colitis distal y especialmente en la proctitis, puede existir afectación clínica importante en ausencia de expresión analítica.

Además de los índices clínicos comentados, existen índices específicos utilizados para la cuantificación de las lesiones endoscópicas e histológicas, alguno de ellos elaborado y validado para situaciones clínicas concretas. También existen índices que valoran la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida del paciente mediante cuestionarios específicos.

#### **2.4.1. Índices de actividad en la CU**

---

La monitorización adecuada de la CU incluye la evaluación clínica, endoscópica e histológica (**104**); de todo ello dependerán las decisiones terapéuticas. Dentro de los índices utilizados para estratificar la enfermedad podemos diferenciar entre los clínico-biológicos, los endoscópicos y los histológicos. Además, hay índices mixtos que incluyen variables de dos o más categorías.

El índice clínico-biológico más conocido es el de Truelove y Witts (**102**). Como ya hemos comentado, es un índice cualitativo que diferencia entre enfermedad inactiva y brote leve, moderado o grave y fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. Incluye cinco variables sencillas y de cálculo fácil. La

principal desventaja de este índice es que no valora la extensión de las lesiones, por lo que en algunos casos de formas distales (especialmente en la proctitis) no es aplicable. La simplicidad de este índice hace que sea el deseable en la evaluación clínica de los pacientes en la práctica habitual.

En el contexto de ensayos clínicos, además del índice de Truelove-Witts se han utilizado otros, entre ellos destacan el índice de Seo, el de Rachmilewitz y el Lichtiger.

El índice de Seo (**105**), desarrollado mediante técnicas de regresión, se expresa como sigue: índice de actividad =  $60 \times (\text{n}^\circ \text{ de deposiciones con sangre}) + 13 \times (\text{n}^\circ \text{ deposiciones}) + 0.5 \times (\text{VSG}) - 4 \times (\text{Hb}) - 15 \times \text{albúmina} + 200$ . Valores inferiores a 150, valores entre 150 y 220 y valores superiores a 220, corresponden a enfermedad leve, moderada y grave, respectivamente. Este índice ha demostrado ser útil en la evaluación de la respuesta terapéutica y en la predicción de la remisión y de la necesidad de colectomía (**106**) y también ha mostrado una buena correlación con la actividad endoscópica. (**107**).

El índice de Rachmilewitz es también un índice cuantitativo (**108**). Valora el número semanal de deposiciones, la presencia de sangre en las mismas así como la presencias de fiebre y dolor abdominal; además, incluye dos variables analíticas (velocidad de sedimentación globular (VSG) y Hemoglobina) y la valoración subjetiva del investigador, otorgando a cada una de las variables una puntuación. Valores superiores a 6 corresponden a enfermedad activa.

En 1994 Lichtiger y colaboradores (**109**) diseñaron un índice clínico para evaluar la respuesta al tratamiento con ciclosporina en el brote grave de CU refractario a corticoides. Éste incluía datos objetivos (número de deposiciones, presencia de deposiciones nocturnas, rectorragia, incontinencia y necesidad de antidiarreicos) y subjetivos (dolor abdominal, estado general y sensibilidad abdominal a la palpación). Se consideró validación suficiente el hecho de que cuando dos o más facultativos lo calculaban no hubo nunca más de un punto de diferencia en el resultado final. Este

índice ha sido el utilizado en los ensayos clínicos en los brotes graves de enfermedad.

#### **2.4.2. Índices endoscópicos en la CU**

---

Los índices endoscópicos en la CU se han diseñado y han sido aplicados para considerar la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y cuantificar la mejoría o la curación endoscópica. En la práctica clínica, cuando se indique una colonoscopia en la CU, se considera adecuada la utilización de un índice endoscópico. Son sencillos de aplicar y resultan especialmente útiles porque permiten unificar criterios de interpretación.

Los índices endoscópicos valoran y cuantifican la presencia de determinadas lesiones en la mucosa cólica. Los más utilizados son el de Powell-Tuck (110), Sutherland (111), y el índice de Sninsky (112). La correlación entre los índices clínico-biológicos y endoscópicos es buena (113); la remisión clínica se acompaña de remisión endoscópica en más del 70% de los casos y el riesgo de recidiva clínica disminuye cuando existe curación endoscópica.

El que puede ser el índice endoscópico definitivo en la CU, el UCEIS se trata del primer índice validado. En el proceso de validación este índice mostró un elevado acuerdo inter e intra-observador (114).

#### **2.4.3. Índices de actividad histológica en la CU**

---

Otro aspecto que se ha cuantificado mediante índices, para su utilización en el contexto de ensayos clínicos, ha sido el grado de actividad histológica de la mucosa intestinal.

La correlación de los índices histológicos con los clínicos y endoscópicos es discreta, de hecho, la ausencia de lesiones endoscópicas (curación o cicatrización mucosa), no refleja una ausencia histológica de inflamación, quizá porque el tiempo necesario para la remisión histológica deba ser mayor (113).

La inflamación histológica persistente, aguda o crónica, se ha asociado con mayores tasas de reagudización, hospitalización, colectomía y riesgo de neoplasia colorrectal. La actividad histológica se manifiesta con la presencia de neutrófilos en las criptas (criptitis y abscesos de criptas) y finalmente con erosiones y úlceras. La enfermedad quiescente se manifiesta por la ausencia de neutrófilos, aunque puede existir cierto grado de inflamación crónica.

Las distintas definiciones de remisión varían entre normalización de la mucosa cólica y cierto grado de inflamación residual con distorsión de la arquitectura normal. Hay descritos al menos 22 índices histológicos en la CU, aunque los dos más empleados son el índice de Geboes (115) y el índice de Ryely (116). En la **tabla 8** se recogen ambos índices, el índice de Geobes es el mejor validado y predice la recidiva en pacientes con enfermedad quiescente

**Tabla 8. Índices histológicos en CU**

Riley (116)	0	Normal
	1	Infiltrado inflamatorio leve sin destrucción epitelial
	2	Infiltrado inflamatorio moderado sin destrucción epitelial
	3	Marcado infiltrado inflamatorio con leve destrucción epitelial
	4	Marcado infiltrado inflamatorio con evidente destrucción epitelial
Geboes (115)	0	Sólo cambios estructurales
	1	Inflamación crónica
	2	Neutrófilos en lámina propia
	3	Neutrófilos en epitelio
	4	Destrucción en criptas
	5	Erosiones o úlceras

#### 2.4.4. Índices mixtos en la CU

---

Existen índices mixtos, podemos destacar el elaborado por Schroeder (118) que incluye datos clínicos y endoscópicos y el de Rutergard (119) que añade también parámetros histológicos.

El índice de Schroeder (118) es también conocido como el índice de la Clínica Mayo, este índice se detalla en la **tabla 9**. La puntuación máxima del mismo es de 12 puntos y en algunos estudios se ha definido como remisión un índice con un valor de 0 y como mejoría una disminución desde el valor basal  $\geq$  a 3 puntos; la puntuación endoscópica también ha sido utilizada para definir respuesta como una disminución  $\geq$  1 punto en este apartado (101). A pesar de que el índice Mayo no ha sido formalmente validado, su correlación con los índices de calidad de vida es muy buena (46). Aunque, quizás por razones de eficiencia no existen datos que apoyen la realización generalizada de colonoscopia y biopsias en los brotes de actividad y en la monitorización de la respuesta terapéutica en los brotes leves y moderados, actualmente ha vuelto a enfatizarse su valor para la elección del mejor tratamiento, la monitorización de la respuesta terapéutica y la elección del tratamiento de mantenimiento posterior (120).

#### 2.4.5 Marcadores serológicos en la CU

---

La estimulación del sistema inmune en la lámina propia de la mucosa intestinal activa el componente celular de la misma: leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales, iniciándose la producción de mediadores de la inflamación (citoquinas). Estas inducen la síntesis de proteínas o reactantes de fase aguda en el hígado, por lo que, en teoría, la determinación de estos reactantes reflejará, indirectamente, el grado de inflamación.



**Tabla 9.** Índice de Mayo en CU.

<b>ÍNDICE CLÍNICA MAYO</b>	
<b>Nº deposiciones</b>	<b>Puntuación</b>
Número normal de deposiciones para este paciente	0
1-2 deposiciones más de lo normal	1
3-4 deposiciones más de lo normal	2
5 ó más deposiciones más de lo normal	3
<b>Sangre en heces *</b>	<b>Puntuación</b>
No se aprecia	0
Deposición con restos de sangre menos de la mitad de las veces	1
Deposición con sangrado evidente la mayoría de las veces	2
Sólo sangre	3
<b>Hallazgos en la proctosigmoidoscopia</b>	<b>Puntuación</b>
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (Eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)	1
Enfermedad moderada (Eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad severa (hemorragia espontánea, ulceración)	3
<b>Valoración global del médico **</b>	<b>Puntuación</b>
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3

\* La puntuación de hemorragia diaria representa la hemorragia más grave del día.

\*\* La valoración global del médico tiene en cuenta los otros tres criterios, la presencia de dolor abdominal, y su estado general.

Aunque en varios índices se han incluido marcadores serológicos, existen reservas respecto a su utilidad precisa. Así, la hemoglobina, incluida en el índice de Truelove, puede reflejar situaciones distintas a las de inflamación de la mucosa cólica. La VSG muestra una correlación positiva con la gravedad de la CU, pero, como la vida media de las proteínas que contribuyen a su aumento es larga, su valor decae lentamente tras la mejoría clínica. Se ha descrito para la proteína C reactiva (PCR) y el orosomucoide, una  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida, una correlación positiva con la intensidad y la extensión de la inflamación (121). La PCR es uno de los marcadores

de laboratorio más utilizados en la cuantificación de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y se ha sugerido su papel como predictor de recidiva en pacientes en remisión y en la monitorización de la respuesta terapéutica. Es conocido que unos valores de PCR > 45 mg/L predicen en el brote grave de CU la necesidad de colectomía (122).

Recientemente se han incluido en la práctica clínica los marcadores fecales como la lactoferrina y sobre todo la calprotectina (121). La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos. Puede ser medida en heces y los niveles alcanzados se correlacionan de forma estrecha con la actividad endoscópica e histológica de la CU. Su mayor valor es para descartar inflamación en caso de valores normales, ya que la calprotectina puede estar elevada también en pacientes con cáncer de colon y en otras entidades que cursen con inflamación intestinal. Varios estudios sugieren que niveles elevados de calprotectina en pacientes clínicamente inactivos es un excelente factor predictivo de recidiva (123).

#### 2.4.6. Índices clínicos en la EC

---

La búsqueda de instrumentos de medida de la actividad inflamatoria en la EC ha sido ardua. Pese a que han transcurrido 20 años desde su diseño, el índice de Best o *Crohns Disease Activity Index* (CDAI) sigue siendo el más utilizado en los ensayos clínicos controlados (103). Tal y como se recoge en la **tabla 10**, el índice incluye ocho variables, siete de ellas clínicas (número de deposiciones, dolor abdominal, estado general, presencia de manifestaciones extraintestinales, ingesta de antidiarreicos, masa abdominal, peso) y solo un parámetro analítico (hematocrito). Por ello, es un índice más de severidad clínica que de actividad inflamatoria. La puntuación final obtenida establece una gradación numérica de la enfermedad que permite discernir pequeños cambios dentro de una misma categoría, algo de lo que adolecen los índices cualitativos.

Entre las muchas críticas recibidas por el CDAI esta su elevada subjetividad y por ello su elevada variabilidad inter-observador (124). Se ha observado que la

puntuación asignada a un mismo caso por distintos facultativos sufre importantes oscilaciones. Además, la cuantificación de la EC por el CDAI precisa de 7 días y resulta poco simple para ser aplicada al enfermo ingresado. Como variables objetivas, no incluye la VSG, la PCR ni la albúmina, que podrían ser importantes para cuantificar la actividad inflamatoria. El dolor abdominal y el estado general, datos demasiado subjetivos y por lo tanto mal cuantificables, tienen un peso del 39% del valor de la ecuación.

En 1980 Van Hees y su grupo elaboran un nuevo índice de actividad para la EC que incluye 9 variables clínicas y además valora la existencia de resección intestinal previa **(125)**. Este índice presenta 2 objeciones importantes: su diseño fue retrospectivo y el tamaño de la muestra pequeño (68 pacientes). Del mismo año, es el índice de Harvey y Bradshaw que puntúa cinco variables, todas ellas clínicas (estado general, dolor abdominal, número de heces líquidas diarias, presencia de masa abdominal y número de complicaciones) **(126)**. Fue diseñado de forma prospectiva con una muestra de 112 pacientes y tiene una correlación positiva con el CDAI. Una puntuación en el índice de Harvey igual o superior a 7 puntos tiene una probabilidad de tener un CDAI superior a 150 del 94%. En España, el servicio de Gastroenterología de la Clínica Puerta de Hierro, ha diseñado un índice que incluye 5 variables 3 analíticas (orosomucoide, VSG, Plaquetas) y 2 clínicas (dolor abdominal y número de deposiciones) **(127)**.

Los índices comentados (CDAI, Van Hess y Harvey) valoran el patrón no estenótico no fistulizante o inflamatorio de la EC **(43)**. El índice de actividad más utilizado en los ensayos clínicos que valoran enfermedad perianal es el PDAI (perianal disease activity index) **(128)** y para la cuantificación del drenaje fistuloso, el utilizado por Present en 1999 para la valoración de la respuesta terapéutica al infliximab en la EC fistulizante **(129)**. El CDAI en el patrón inflamatorio y los dos índices comentados en la enfermedad fistulizante son los recomendados para la inclusión de pacientes y para la valoración de eficacia en los ensayos clínicos controlados **(100)**.

#### 2.4.7. Índices endoscópicos en la EC

---

La valoración endoscópica de la EC es más compleja que la de la CU y hasta 1989 no se establece un índice endoscópico preciso para las formas con afectación cólica, el CDEIS (*Crohn's disease endoscopic index of severity*) (130-1). El cálculo del índice incluye la valoración de cuatro variables en los distintos segmentos intestinales explorados (Tabla 11). Los mismos autores demuestran que no es necesario el control endoscópico de las lesiones durante el tratamiento, ya que los pacientes en los que se logra la remisión de las lesiones endoscópicas no tienen un curso evolutivo distinto, por lo que el CDEIS tampoco tiene valor pronóstico (132). Este concepto ha cambiado actualmente, la curación endoscópica de las lesiones parece ser el objetivo terapéutico más relevante del tratamiento en la enfermedad puesto que previene la aparición de complicaciones y significa una más completa y adecuada remisión (133). Puesto que el CDEIS requiere un cálculo complejo, recientemente se ha desarrollado un índice simple, reproducible, fácil de aplicar y con una adecuada correlación con el CDEIS, el SES-CD (*simplified endoscopic activity score for Crohn's disease*) (134) (Tabla 12). Actualmente, estos índices no tienen especial aplicabilidad clínica y su utilidad se limita a la valoración de la actividad endoscópica y de la remisión en el contexto de ensayos clínicos controlados.

En la valoración de la recurrencia postquirúrgica, el índice endoscópico utilizado es el índice de Rutgeerts (Tabla 13). Se sabe que la reaparición de lesiones endoscópicas en la vertiente ileal de la anastomosis es de aproximadamente el 80% al año de la intervención y la presencia de aftas es la más precoz y frecuente (135).

La gravedad de las nuevas lesiones mucosas del neoíleon se correlaciona con la aparición de síntomas y complicaciones (136-37). La aplicación de este índice tiene significado pronóstico y puede modificar la actitud terapéutica en los pacientes intervenidos (138).

**Tabla 10.** Cálculo del índice de actividad de la EC (CAI).

Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x factor	Subtotal
1. Número de heces líquidas o muy blandas								x 2 =	
2. Dolor abdominal (no=0, leve=1, moderado=2, grave=3)								x 5 =	
3. Estado general (bueno=0, regular=1, malo=2, muy malo=3, terrible=4)								x 7 =	
4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas: - Artritis/artralgia - Iritis/uveítis - Eritema nudoso/pioderma/aftas - Fisura anal/fístula/absceso - Otras fístulas - Fiebre > 38,5 °C en la última semana								x 20 =	
5. Toma de antidiarreicos (no=0, sí=1)								x 30 =	
6. Masa abdominal (no=0, dudosa=2, sí=5)								x 10 =	
7. Hematocrito (47% - hematocrito actual en varones) (43% - hematocrito actual en mujeres)								x 6 =	
8. Peso corporal Porcentaje por debajo del peso estándar								x 1 =	

**Tabla 11.** Índice endoscópico en la EC: CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity).

	Recto	Sigma y colon izquierdo	Colon Transverso	Colon derecho	Íleon	Total
Úlceras profundas (12 si está presente, 0 si está ausente en el segmento).	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 1 +
Úlceras superficiales (6 si está presente, 0 si está ausente en el segmento).	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 2 +
Superficie afecta (cm)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 3 +
Superficie ulcerada (cm)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 4 =
						Total A
	Número de segmentos total o parcialmente explorados (1-5)					n
	A/n =					Total Total B
	Si estenosis ulcerada, sumar 3 =					C
	Si estenosis no ulcerada, sumar 3 =					D
	TOTAL B + C + D = CDEIS					

**Tabla 12.** Índice endoscópico simplificado en la EC: SES-CD (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease)

	0	1	2	3
Tamaño de las úlceras (cm)	Ninguno	Aftas (diámetro 0,1-0,5)	Úlceras grandes (diámetro 0,5-2)	Úlceras muy grandes (diámetro > 2)
Superficie ulcerada (%)	Ninguna	< 10	10-30	> 30
Superficie afecta (%)	Segmento no afectado	< 50	50-75	> 75
Presencia de estenosis	Ninguna	Única, franqueable	Múltiple, franqueable	Infranqueable

**Tabla 13.** Índice endoscópico para valorar la recurrencia post-quirúrgica en EC: Índice de Rutgeerts.

Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia en la vertiente ileal de la anastomosis tras una resección ileocólica	
<u>Grado</u>	<u>Hallazgo endoscópico</u>
<b>0</b>	Sin lesiones
<b>1</b>	< 5 aftas
<b>2</b>	> 5 aftas o lesiones ulceradas < 1 cm de la <b>anastomosis</b>
<b>3</b>	Ileitis aftosa difusa en mucosa inflamada
<b>4</b>	Úlceras, nódulos o estenosis

#### 2.4.8. Los marcadores serológicos en la EC

No existe en la EC un marcador serológico que refleje la extensión y el grado de inflamación de la pared intestinal y, a diferencia de lo que sucede en la CU, la correlación de los parámetros serológicos con la actividad clínica no es excesivamente buena. Uno de los marcadores serológicos de actividad más

estudiado en la enfermedad ha sido la VSG. Mediante un análisis de regresión, se ha determinado que el orosomucoide y la VSG son los parámetros de laboratorio con mayor correlación con el CDAI (139), aunque existen datos discordantes en la literatura y hay autores para los que la correlación de la VSG con el estado general del paciente no es demasiado buena, sobre todo en la afectación de intestino delgado (140).

En la EC, los niveles séricos de PCR han mostrado una correlación adecuada con la actividad de la enfermedad así como con el CDAI y con otros marcadores de inflamación como la excreción fecal de granulocitos marcados, la interleucina-6 y la calprotectina fecal y también se ha sugerido que podría ser un predictor de recidiva y se ha indicado su valor para diferenciar pacientes activos en los ensayos clínicos controlados que valoran la eficacia de fármacos biológicos (122, 141-143).

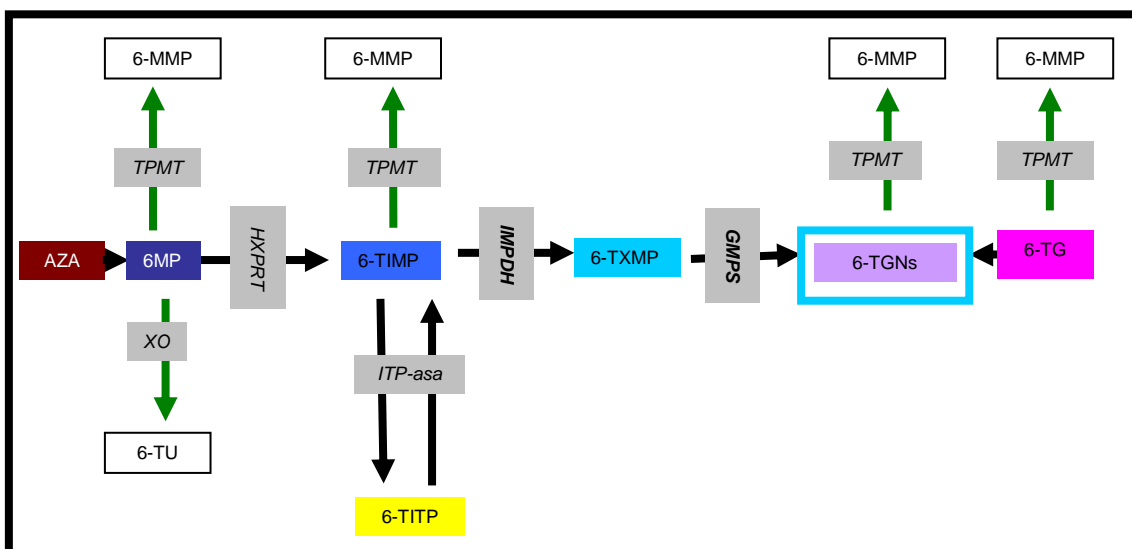
Los marcadores fecales tales como lactoferrina o la calprotectina son muy específicos para diferenciar la EII de los trastornos funcionales y son técnicas sencillas y baratas; es conocido el valor de la calprotectina como marcador de actividad inflamatoria y se ha sugerido tanto como predictor de recidiva como indicador fiable de curación endoscópica (144-145).



## 2.5. Tratamiento inmunosupresor en la EII

La AZA y la 6-MP son fármacos inmunomoduladores ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades inmunológicas y para la prevención del rechazo tras el trasplante de órganos. Son conocidos también como derivados tiopurínicos, pues actúan como análogos de las purinas ejerciendo un mecanismo de agonismo competitivo en su síntesis, con lo que inhiben la producción de ácidos nucleicos. La AZA es un profármaco que se metaboliza rápidamente a 6-MP en los glóbulos rojos y en otras células. La 6-MP se metaboliza en el hígado y en el intestino hacia sus metabolitos activos (derivados de la 6-tioguanina). En la **figura 1** se recoge el metabolismo de las tiopurinas.

**Figura 1.** Metabolismo de las tiopurinas.



**AZA:** azatioprina; **6MP:**6-mercaptopurina; **XO:** xantina oxidasa; **HXPRT:** Hipoxantina fosforibosil transferasa; **TPMT:** Tiopurina metiltransferasa; **6-MMP:** 6-metilmercaptopurina; **6-TIMP:** 6-tioinosina 5-monofosfato; **6-TU-** Ácido 6-tioúrico; **ITP-asa:** inosina trifosfato pirofosfatasa; **IMPDH:** inosina monofosfato deshidrogenasa; **6-TXMP:** 6-tioxantina monofosfato; **GMPS:** guanina monofosfato sintetasa; **6-TGNs:** nucleótidos de tioguanina

Además de su acción antiproliferativa en las poblaciones de linfocitos mitóticamente activas, se ha sugerido que estos fármacos inducen la apoptosis de células T (146).

La AZA y la 6-MP están comercializadas desde hace más de 30 años y se utilizan prácticamente desde entonces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, en las circunstancias y con la evidencia que se comenta en los apartados siguientes.

La dosis media utilizada es de 2,5 mg/kg/día para la AZA y de 1-1,5 mg/kg/día para la 6-MP, aunque debe individualizarse. Ambos fármacos tienen la misma eficacia si se utilizan a dosis equivalentes; el factor de conversión de 6-MP a AZA es de 2,07 (147). Son fármacos de acción lenta, por lo que su efecto terapéutico puede tardar entre 2 y 4 meses, y en ocasiones incluso 6 meses si la introducción es progresiva. Si se inicia el tratamiento con dosis plenas, el efecto terapéutico se consigue antes, pero los efectos adversos pueden ser mayores.

### 2.5.1 Azatioprina y 6-MP en la CU

---

La evidencia de su eficacia en la CU está menos documentada que en la EC en ensayos controlados, aunque alcanza tasas de efectividad incluso superiores en estudios observacionales (148). En general, se acepta que mejora el porcentaje de mantenimiento de la remisión en la CU en el 40-70% de los pacientes y que disminuye los requerimientos de corticoides en aproximadamente el 70% de los casos. Se suele utilizar tanto en formas distales como en colitis extensa, aunque se ha apuntado una mayor eficacia en las formas extensas frente a las distales. Los tiopurínicos se utilizan en varios escenarios en los pacientes con CU. Posiblemente su mayor uso está en pacientes que cumplen criterios de corticodependencia (imposibilidad de reducir la prednisona u otro corticoide equivalente por debajo de 10 mg/día, después de los 3 meses del inicio del tratamiento, así como la aparición de recaídas en los 3 meses del inicio de los corticoides). En la única serie prospectiva cuyos pacientes cumplían criterios estrictos de corticodependencia se logró la retirada completa de los corticoides, al menos durante 1 año, en el 70,6% (intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>), (52-

84%) (**149**). Posteriormente estos resultados han sido avalados por un ensayo clínico controlado en el que se comparó AZA frente a mesalazina en pacientes con CU corticodependiente (**150**). En este estudio se demostró que AZA es claramente superior a la mesalazina con una Odds ratio (OR) de 4.8 (IC<sub>95%</sub> 1.6 - 14.5).

En la inducción de la remisión el beneficio del fármaco no está claramente definido. En la serie retrospectiva más extensa publicada (**69**), el porcentaje general de remisión en los pacientes con CU fue del 58%, y alcanzó el 87% en los pacientes que habían recibido el tratamiento durante más de 6 meses. En este estudio se sugería que el tratamiento puede ser eficaz al menos durante 5 años sin aparente pérdida de respuesta. Recientemente, en un estudio retrospectivo en 334 pacientes con CU tratados con 6-MP se ha sugerido que, si los pacientes responden, se debe valorar el mantenimiento de forma indefinida (**151**). En estudios no controlados y retrospectivos, los inmunomoduladores tiopurínicos han mostrado su utilidad en el mantenimiento de la remisión en la CU refractaria (**152**) y para evitar el riesgo de colectomía en los pacientes que responden a ciclosporina intravenosa (**153**). En la situación de brote grave corticorresistente, se aconseja iniciar el tratamiento con tiopurínicos simultáneamente con la administración de ciclosporina. En estas condiciones, y puesto que también se están utilizando simultáneamente corticoides, debe considerarse la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprim-sufametoxazol.

La revisión sistemática Cochrane concluye, tras el análisis de los ensayos clínicos controlados, que la reducción absoluta de riesgo para prevenir una recidiva en los pacientes con CU tratados con inmunosupresores tiopurínicos es del 11% (Riesgo relativo (RR) 1.19, IC<sub>95%</sub> 1.05 a 1.34), con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 9 (**74**). Al aplicar la metodología GRADE en este estudio, concluyen que la calidad de la recomendación es baja. Otro metaanálisis (**154**) que analiza 5 ensayos clínicos en el que se describe un RR para el éxito del tratamiento cuando se compara con aminosalicilatos (5ASA) de 1.42 (IC<sub>95%</sub> 0.93-2.17). En este mismo estudio cuando se analizan únicamente los estudios de mayor calidad, es RR estimado fue de 2.05 (IC<sub>95%</sub> 1.30-3.23). En todo caso, los

metaanálisis publicados han sido muy criticados por los resultados obtenidos, la heterogeneidad de los controles, el tamaño de la muestra y los errores en las medidas de calidad por lo que se ha puesto en duda la idoneidad de las revisiones sistemáticas para hacer una recomendación sobre la eficacia de AZA o 6MP en la CU.

Además, las tiopurinas se añaden al tratamiento con biológicos ya que se ha demostrado que mejoran la tasa de respuesta a corto plazo (**155**) y modulan la su inmunogenicidad (**156**). En este sentido, al evitar la inmunogenicidad de los biológicos, se evita la formación de anticuerpos lo que se refleja en una menor pérdida de respuesta, mejorando la farmacocinética del fármaco. En algunos casos de pérdida de respuesta a biológicos con niveles bajos de fármaco y presencia de anticuerpos, añadir AZA o 6MP puede restaurar los niveles de fármaco y eliminar la formación de anticuerpos (**157**).

## 2.5.2 Azatioprina y 6-MP en la EC

---

### **Inducción de la remisión**

Aunque hasta el momento se había reconocido la eficacia de los fármacos tiopurínicos para inducir la remisión en la EC, el último metanálisis publicado ya no avala ni un mayor porcentaje de remisión ni una mayor respuesta clínica (**72**). Los datos discordantes posiblemente se deban a que los estudios que han valorado la eficacia del fármaco en la inducción de la remisión adolecen de falta de homogeneidad tanto en cuanto a las dosis utilizadas como a los criterios de inclusión de los pacientes y la definición de éxito terapéutico. En concreto, el metanálisis publicado analiza 13 ensayos clínicos con 1211 pacientes tratados con AZA o 6MP. Cuando se valora la remisión clínica, no se encontraron diferencias frente a placebo: 48% de los pacientes tratados con tiopurinas alcanzaron la remisión por el 37% de los tratados con placebo (RR 1.23, IC<sub>95%</sub> 0.97 - 1.55). Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparan los porcentajes de mejoría: 48% de los pacientes tratados con tiopurinas alcanzaron

la remisión por el 36% de los tratados con placebo (RR 1.26, IC<sub>95%</sub> 0.98 - 1.62). Por el contrario, en este estudio si que se describe una ganancia de las tiopurinas en relación con placebo para ahorrar el uso de esteroides (definido por una dosis de prednisona menor a 10 mg/día en pacientes en remisión clínica): 64% de los pacientes tratados con tiopurinas alcanzaron la remisión por el 46% de los tratados con placebo (RR 1.34, IC<sub>95%</sub> 1.02 - 1.77).

### **Mantenimiento de la remisión**

Aunque, de nuevo, los estudios son muy heterogéneos, los resultados de los metaanálisis que valoran la eficacia de los tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión muestran una mayor tasa de remisión frente a placebo (**73**): en el grupo de pacientes tratados con AZA, el 73% se mantuvo en remisión por el 62% de los que estaban tratados con placebo (RR 1.19, IC<sub>95%</sub> 1.05 - 1.34). El NNT para prevenir una recidiva fue 9.

No se conoce cuál debe ser la duración adecuada del tratamiento. En un estudio retrospectivo se sugirió que prolongar el tratamiento más allá de 4 años no aumentaba el beneficio (**158**). Este aspecto se ha analizado recientemente en un ensayo clínico prospectivo frente a placebo en un grupo de pacientes en remisión clínica tras 3,5 años tomando azatioprina (**159**). La recidiva clínica a los 18 meses en pacientes tratados con azatioprina fue del  $8 \pm 4$  % mientras que en el grupo placebo fue del  $21 \pm 6$ %, lo que sugiere que, al menos en algunos pacientes, debería mantenerse indefinidamente.

### **Prevención de la recurrencia**

La eficacia de la azatioprina en la prevención de la recurrencia posquirúrgica se sugirió en estudios no controlados y en posteriores ensayos clínicos donde se observó el beneficio de 50 mg de 6-MP frente a 5-ASA y placebo (**160**), en un estudio que podría tener objeciones metodológicas (**161**); una de las más importantes es el uso de una dosis baja y fija, cuya eficacia en la enfermedad activa no se ha probado. Recientemente, un metaanálisis ha avalado la eficacia

de estos fármacos en este escenario (**162**). En esta revisión sistemática se incluyeron 4 ensayos clínicos controlados que comparaban AZA (n=3) o 6MP (n=1) frente a placebo con o sin tratamiento antibiótico o con mesalazina. En el análisis global, los análogos de las tiopurinas fueron más efectivos que el grupo control para prevenir la recurrencia al primer año (Reducción absoluta del riesgo (RAR) 8% IC<sub>95%</sub>: 1%-15%, NNT=13) y a los dos años (13% IC<sub>95%</sub>: 2%-24%, NNT=8). En el análisis de sensibilidad, los tiopurínicos fueron superior al placebo para la prevención de la recurrencia endoscópica (RAR 23% IC<sub>95%</sub>, 9-37%, NNT=4) y clínica (RAR 13% IC<sub>95%</sub>, 1.8-25%, NNT=7) al año de seguimiento.

### 2.5.3. Efectos adversos

---

La principal limitación de estos fármacos es la posibilidad de desarrollar efectos adversos. En algunas series, éstos pueden condicionar la retirada del tratamiento en el 10-20% de los casos. Los efectos adversos más frecuentes se exponen en la **tabla 14**.

Se ha sugerido que algunos de estos efectos, especialmente la intolerancia gastrointestinal, podrían revertirse, en algunos casos, con el cambio de AZA a 6-MP (**75, 79-81**). Este efecto adverso, de los más frecuentes, es probable que pueda minimizarse si la introducción del fármaco es progresiva.

En la revisión Cochrane la toxicidad de estos fármacos condicionó la retirada de un ensayo en el 9,3% de los casos en los pacientes que recibieron tratamiento frente al 2,3% de los que recibieron placebo (OR = 3,01; IC del 95%, 1,30-6,96) (**72-74**). El NNT para observar 1 evento adverso en un paciente tratado con azatioprina o mercaptopurina fue de 14 pacientes.

Algunos de los efectos de estos fármacos dependen de su conversión intracelular en sus metabolitos activos: 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina, conversión que está controlada genéticamente por la tiopurina metiltransferasa (TPMT). Así, se han descrito 2 alelos que codifican 2 variantes enzimáticas: de alta y de baja

actividad. Existe un 0,3% de la población con una actividad nula de esta enzima y un 11% con una baja actividad. En estos pacientes, existe la posibilidad de alcanzar excesivas concentraciones de metabolitos activos y potencialmente más tóxicos.

**Tabla 14.** Efectos adversos más frecuentes durante el uso de inmunosupresores tiopurínicos.

Efecto adverso	Frecuencia
<b>Dosis dependiente</b>	
Hematológicas	
Pancitopenia	0,4% - 2%
Leucopenia	3,8% - 11,5%
Trombocitopenia	1,2%
Anemia	Poco frecuente
Hepatotoxicidad	0,3% - 9,9%
<b>Dosis independiente</b>	
Pancreatitis	1,2% - 4,9%
Toxicidad gastrointestinal	4,6%
Infecciones	7,4 % – 14,1%

Se ha correlacionado la baja expresión de actividad enzimática TPMT con la respuesta clínica y con la supresión de la médula ósea (**163**), especialmente la que acontece precozmente. El hecho de que se hayan descrito formas de aplasia medular más tardía, no relacionada con la actividad de esta enzima, hace que se recomiende el control hematológico durante el seguimiento, incluso si la actividad enzimática es normal. En España, la frecuencia de baja actividad de TPMT (< 5 U/ml RBC) es similar a la de otros países y se sitúa en el 0,5% (**164**).

De igual forma, se ha sugerido que la determinación de los valores eritrocitarios de la 6-tioguanina, que tiene una relación inversa con los de la TPMT, pueden ser útiles para monitorizar el tratamiento, especialmente en los pacientes no respondedores o en los que se sospecha falta de adherencia. Sin embargo, el único estudio prospectivo que ha analizado la utilidad clínica de la cuantificación de concentraciones de metabolitos no ha podido demostrar la utilidad de esta estrategia (**165**). Los beneficios de la determinación de TPMT o de la medición de

los metabolitos de 6-MP tienen limitaciones prácticas dado el bajo valor predictivo y su coste adicional, aunque 2 recientes estudios de coste-efectividad avalan su eficiencia (166-7).

Aunque, como se ha comentado anteriormente, la utilidad de la cuantificación de metabolitos es cuestionada, hay autores que defienden esta actitud (168). La posible utilidad de la determinación de los valores de los metabolitos 6-tioguanina y 6-metilmercaptapurina se expresa en la **tabla 15**.

**Tabla 15:** Valores de los metabolitos intraeritrocitarios de la azatioprina y la mercaptapurina y su posible correlación con la situación clínica.

6-TGN	6-MMP	Significado clínico
↓	↓	Dosis insuficiente o falta de adherencia
↓	↑	Resistencia a AZA o 6-MP
Normal	↓	Respondedores o refractarios
↑	↓	Refractarios, respondedores o riesgo leucopenia
↑	↑	Sobredosificación

Los valores bajos de 6-TGN son los inferiores a 235 pmol/8x18<sup>8</sup> y los altos, los superiores a 450 pmol/8x18<sup>8</sup>. Los valores de 6-MMP son los superiores a 5.700 pmol/8x18<sup>8</sup>.  
 6-MMP: 6-metilmercaptapurina; 6-MP: mercaptapurina; 6-TGN: 6-tioguanina nucleótidos.

La AZA y la 6-MP se han cuestionado durante años por la posibilidad de que su uso se asociara con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma (169-70). Un reciente metaanálisis ha valorado los resultados de 6 estudios de cohortes diseñados para evaluar el cáncer como efecto adverso del tratamiento. Las conclusiones del análisis son que en la población tratada existe un riesgo 4 veces mayor que en la población general de desarrollar linfoma, aunque estos datos se han extraído de estudios observacionales y no es posible descartar que este riesgo no se deba a la enfermedad de base (171). Además es importante hacer una consideración, pese a que el RR sugiere un incremento relevante, la traducción de esa cifra de RR representa un riesgo absoluto muy pequeño.

Por último, es importante reseñar que son fármacos seguros en el embarazo a las dosis que se utilizan en la enfermedad inflamatoria intestinal, y aunque la *Food and Drug Administration* aún los incluye en la categoría D (posiblemente



teratógenos), la mayoría de los estudios apoyan su mantenimiento durante el embarazo (**172**).

## 2. 6. Investigación de resultados en salud (173)

---

La investigación de resultados en salud (IRS) es una actividad multidisciplinar que utiliza métodos de investigación experimentales y observacionales para medir resultados de intervenciones sanitarias en condiciones de práctica clínica habitual o efectividad. Por los distintos tipos de resultados que mide, la IRS implica la participación de varias disciplinas científicas: utilización de recursos sanitarios, calidad de vida o mortalidad, entre otros.

La IRS está basada en la práctica clínica habitual ya que analiza una gran cantidad de pacientes no seleccionados y con un tiempo de seguimiento prolongado. Este hecho permite fijarse en la consecución de resultados finales que reflejen mejor las condiciones de práctica clínica habitual como calidad de vida, los eventos clínicos o la mortalidad.

Además, realiza un análisis de la efectividad de las intervenciones sanitarias mediante su análisis en condiciones de práctica clínica habitual lo que permite evaluar la efectividad de dichas intervenciones.

Una de las características más importantes de la IRS es que hace énfasis en los beneficios del paciente. A diferencia de los ensayos clínicos y de los estudios de eficacia en general, presta mayor atención a variables como la calidad de vida o la satisfacción con el tratamiento o con la salud.

Adicionalmente la IRS puede tener un enfoque individual (paciente) y/o agregado (poblacional): los resultados obtenidos pueden hacer referencia a pacientes de forma individual, como la calidad de vida de un paciente o pueden hacer referencia a la muestra del estudio, obteniendo datos agregados como los de mortalidad.

### 2.6.1. Tipos de resultados y estudios en la IRS

---

En el campo sanitario, resultado puede definirse como el efecto atribuible a una intervención, o a su ausencia, sobre un estado de salud previo. La IRS obtiene la información de la evidencia de la investigación clínica y trata de relacionar los resultados de los cuidados sanitarios con la estructura y el proceso de los cuidados prestados.

La variable de resultados a utilizar en cada estudio dependerá de la intervención a evaluar. En general existen dos ámbitos o niveles de medición de resultados: el paciente individual y el de grupos de pacientes o población general.

Los estudios con resultados de interés para el paciente incluyen los estudios de CRVS, de satisfacción de los pacientes con el tratamiento o intervención del estudio, estudios de preferencias de los pacientes por distintas intervenciones o estudios de adherencia de los pacientes a las intervenciones.

Los resultados logrados están en función de múltiples factores que pueden ser clasificados como factores de riesgo (estado clínico inicial del paciente, características socio-demográficas y psicosociales) y características del tratamiento (tratamiento y escenario de aplicación). El objetivo es recoger la relación entre el resultado de interés y el tratamiento aplicado controlando los factores que pueden influir sobre el resultado (ajuste por riesgo) (174). Las características clínicas, sociodemográficas o psicosociales del paciente antes de la intervención pueden condicionar dos tipos de información básica: 1) el estado clínico inicial del paciente, que se usa para conocer la cantidad de cambio de salud ocurrida con el tratamiento, 2) el estado habitual del paciente antes del tratamiento, que define el límite superior de la mejoría que podrá experimentar el paciente.

Igualmente, además de recoger información importante en relación a la enfermedad del individuo como la historia de episodios previos, la duración,

comorbilidad o factores de riesgo como estilos de vida, es importante disponer de información sociodemográfica. Mientras que la edad y el sexo se registra habitualmente en todos los estudios, el nivel de educación, la actividad laboral o el soporte social pueden influir en los resultados del tratamiento, y también deberían registrarse y tenerse en cuenta para el análisis. Su relevancia puede variar dependiendo de la afección y el tipo de resultado estudiado, por ejemplo, el nivel de educación está reconocido como una variable influyente en las puntuaciones de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud.

En resumen, la finalidad de los estudios de IRS es la de proporcionar la información de resultados que permita evaluar si determinados servicios sanitarios consiguen mantener o aumentar la salud de los individuos a partir de múltiples fuentes de información relevante para la toma de decisiones clínicas, y principalmente de los dos resultados finales de mayor interés para los pacientes: la CV y la cantidad de vida.

## 2. 7. Calidad de vida (175)

---

### 2.7.1. Concepto

---

El uso de las medidas de CVRS ha aumentado considerablemente en los últimos años, tanto en el contexto de los estudios experimentales como en los observacionales (175). El desarrollo y el uso creciente de cuestionarios de CV se asocia con la convicción de que las medidas de resultado tradicionales, como la tasa de mortalidad no eran lo suficiente sensibles para analizar las diferencias entre tratamientos, y que muchos de ellos como la quimioterapia en el cáncer, si bien aumentaban la supervivencia, su impacto negativo en la CV era demasiado importante como para no ser considerado.

Uno de los grandes avances para considerar los cuestionarios de CV como instrumento útil ha sido el reconocimiento de la perspectiva del paciente como un enfoque válido y relevante para la evaluación de los resultados de los tratamientos y las políticas sanitarias.

El concepto de salud fue definido por la Organización Mundial de la Salud, en 1948, como aquel estado completo de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad (176). La evaluación del estado de salud de los pacientes se ha centrado tradicionalmente en métodos objetivos basados en la observación o intervención médica como las medidas bioquímicas, fisiológicas y anatómicas. Los intentos de medir el estado funcional de los pacientes para la evaluación del tratamiento médico se iniciaron en la década de los cuarenta, con el desarrollo de escalas como la de Karnofsky, para la medición del estado funcional en pacientes con cáncer de vejiga tratados, o la escala de la Asociación de Nueva York del Corazón que se utilizaba para clasificar la gravedad del paciente con patología cardíaca (177-8). Estas escalas eran sencillas aunque se reconoció rápidamente la importancia y la aplicabilidad de estas escalas.

Posteriormente se reconoció el carácter multidimensional de la salud al ampliar su foco de atención a aspectos relacionados con el funcionamiento social, la discapacidad, el acceso a servicios sanitarios o la percepción subjetiva de bienestar general de individuo. Se puede definir la **CVRS** como la influencia que tiene la salud sobre actitudes y el comportamiento en la vida diaria de las personas.

Los instrumentos de medición una vez validados pueden ser utilizados para tres fines distintos, como instrumentos discriminantes, evaluativos o predictivos. La finalidad discriminante está en relación con la capacidad de detectar diferencias en la CV entre individuos o grupos conocidos. La capacidad evaluativa se refiere a la capacidad del instrumento de detectar cambios longitudinales en la CV en el tiempo. La propiedad predictiva tiene que ver con la capacidad de un instrumento de vaticinar, con cierta probabilidad, un evento futuro cuando existe un “criterio oro”.

Son múltiples las aplicaciones que tiene la valoración de la CV en la investigación clínica:

- a) Permite valorar las necesidades de una persona o grupos de personas con una enfermedad determinada mediante el conocimiento de la percepción que tienen de su propia enfermedad.
- b) Permite la valoración de la calidad de los cuidados.
- c) Permite describir la historia natural de las enfermedades al conocer la percepción que tiene el paciente de su enfermedad en distintas situaciones o bien su evolución a lo largo del tiempo.
- d) Puede utilizarse como medida de eficacia en ensayos clínicos.
- e) Permite la realización de análisis económicos. A partir de los resultados obtenidos con CV se pueden inferir datos económicos con relación a la efectividad de diferentes intervenciones.
- f) Permite el desarrollo de una política sanitaria. La determinación de la CV permite conocer si una determinada intervención es efectiva y por tanto factible.

## 2.7.2. Instrumentos de medida

---

La mayoría de los instrumentos de CV se componen de instrucciones de cumplimentación, una serie de preguntas y unas opciones de respuesta. Las preguntas se agrupan en dimensiones que miden diferentes aspectos de la salud. El número y el tipo de dimensiones y preguntas dependen del propósito del instrumento, el modelo conceptual en el cual se basa y consideraciones prácticas como el tiempo disponible para administrar el instrumento. Las opciones de respuesta generalmente son de tipo dicotómico (verdadero/falso) o en forma de una escala de Likert (entre 4 y 7 opciones ordinales de respuesta, por ejemplo, desde “extremadamente cansado” hasta “nada cansado”), aunque también hay cuestionarios que utilizan escalas visuales analógicas (EVA). Las puntuaciones para cada pregunta se suman para tener una puntuación global para cada dimensión del cuestionario, y estas puntuaciones también se pueden sumar para obtener una puntuación global para todo el cuestionario.

### 2.7.2.1 Instrumentos genéricos.

Contienen un amplio abanico de dimensiones de CV y han sido diseñados para ser aplicados a una amplia variedad de poblaciones y afecciones. Permiten hacer comparaciones de estados de salud entre pacientes con diferentes enfermedades y pueden emplearse en casi todos los grupos de pacientes y población general. También pueden aplicarse en una enfermedad concreta cuando no hay un instrumento específico, proporcionando una idea inicial del impacto de esta afección en la CV de los pacientes. Dado que su contenido en dimensiones es genérico, pueden no ser lo suficiente sensibles a cambios clínicos significativos.

Los instrumentos genéricos se dividen en perfiles de salud y medidas de utilidad:

Los **perfiles de salud** incluyen dimensiones genéricas como el estado físico, mental o social de la CVRS. Pueden aplicarse a la población general y a una gran cantidad de afecciones, permiten la comparación de las puntuaciones entre las

diferentes afecciones y determinar los efectos del tratamiento en diversos aspectos de la CVRS sin necesidad de utilizar múltiples instrumentos. Sin embargo, como no incluyen aspectos específicos para la evaluación de una determinada afección, pueden ser poco sensibles a los cambios. Los más utilizados son el Perfil de las Consecuencias de la Enfermedad, el Perfil de Salud de Nottingham, el SF-36 o el EuroQoL-5D **(179-181)**.

Las **medidas de utilidad** se derivan de la economía y la teoría de las decisiones. Se basan en las preferencias reveladas o utilidades que los individuos asignan a diferentes estados de salud. Se obtiene un índice numérico que refleja tanto el estado de salud como el valor del estado de salud para el individuo o paciente. Este valor junto a los años de vida conforman el índice “años de vida ajustados por calidad”, que es una unidad de resultado utilizada generalmente en los estudios de evaluación económica del tipo coste-utilidad **(182)**. La mayor limitación de las medidas de utilidad en la práctica clínica que, al proporcionar una puntuación agregada, no permite saber qué aspectos de la CV son responsables de aumento o la disminución de la CVRS.

#### Cuestionario de Salud SF-36 **(180)**

Este cuestionario es uno de los instrumentos genéricos más utilizados para medir la CVRS, permite su aplicación tanto en la población general, como en subgrupos específicos, para estimar y comparar la carga de diferentes enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por distintos tratamientos o para valorar el estado de salud de pacientes individuales.

El cuestionario está compuesto por 36 ítems que cubren 8 dimensiones de la salud percibida (**tabla 16**). De los 8 dominios, 4 corresponden a aspectos físicos (función física, actividad física laboral, índice de dolor, percepción de salud) y 4 a aspectos del área psíquica o mental (vitalidad, función social, actividad psíquica laboral, índice de salud mental **(183)**).



La evaluación general de la salud se representa por la dimensión de la percepción general (5 ítems) y finalmente, un ítem de transición sobre los cambios en el estado de salud general respecto al año anterior (**tabla 17**).

**Tabla 16.** Resumen del contenido de cada uno de los dominios del cuestionario de salud SF-36.

Dominios	Resumen del contenido
<b>Función física</b>	Grado en que la salud limita las actividades físicas, tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos, y los esfuerzos moderados e intensos.
<b>Rol físico</b>	Grado en el que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, incluyendo rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades.
<b>Dolor</b>	La intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera como dentro del hogar.
<b>Salud general</b>	Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y resistencia a enfermar.
<b>Vitalidad</b>	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento.
<b>Función social</b>	Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual.
<b>Rol emocional</b>	Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, incluyendo reducción del tiempo dedicado a sus actividades y disminución del rendimiento deseado.
<b>Salud mental</b>	Salud mental general, incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta y bienestar general
<b>Evolución declarada de la salud</b>	Valoración de la salud actual comparada con la del año anterior (cambios percibidos en la salud general)

El cuestionario SF-36 no ha sido diseñado para generar un índice global, sin embargo permite el cálculo de dos puntuaciones resumen, mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión: medida sumario física y mental.

Todos estos ítems detectan tanto estados positivos como negativos de la salud física y del estado emocional. Las opciones de respuesta de estas preguntas

forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y 6, dependiendo del ítem. Para cada una de las ocho dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). Para facilitar la interpretación se obtienen también puntuaciones estandarizadas con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia.

**Tabla 17.** Distribución de los ítems del cuestionario de salud SF-36 según áreas y dominios.

Área	Dominio	Nº ítems
<b>Estado funcional</b>	Función física	10
	Función social	2
	Rol físico	4
	Rol emocional	3
<b>Bienestar</b>	Salud mental	5
	Vitalidad	4
	Dolor corporal	2
<b>Evaluación general de la salud</b>	Percepción de la salud general	5
	Cambio de la salud en el tiempo	1
<b>Total</b>		36

El cuestionario ha sido diseñado para ser autoadministrado, administrado telefónicamente o mediante entrevista directamente con encuestados de mayor o igual a 14 años de edad, siendo aplicable tanto en estudios descriptivos como de evaluación.

### **2.7.2.2 Instrumentos específicos.**

Incluyen dimensiones que son más familiares para los clínicos y los pacientes. Pueden ser específicos para una afección como la osteoporosis, para un determinado problema de salud como el dolor o para una determinada población como los ancianos o los niños. Tienen la ventaja que se adecuan más a los problemas de los pacientes y que son más sensibles a los cambios clínicamente significativos. Tienen el inconveniente principal de no poder aplicarse a la población general por lo que no se pueden obtener valores de referencia y por tanto no se pueden comparar distintas afecciones. Existen diversos instrumentos específicos para muchas afecciones dentro de la gastroenterología como el Síndrome de intestino irritable, la dispepsia o la EII.

### **2.7.3. Significación clínica**

---

Una de las características de los cuestionarios de CV es la sensibilidad al cambio. Ésta se refiere a la capacidad de un instrumento para detectar cambios reales en la CV cuando se obtienen con una intervención de conocida eficacia. Relaciona las puntuaciones de los pacientes que mejoran y empeoran con los que se mantienen sin cambios de salud. La sensibilidad al cambio se expresa con el estadístico tamaño del efecto (TE) que relaciona los cambios en la puntuación media antes y después del tratamiento con la desviación estándar de la puntuación antes del tratamiento. Sin embargo, aparte de una interpretación estadística es importante interpretar diferencias en términos clínicos o en términos de las implicaciones tanto para el paciente como su tratamiento. Un concepto importante es el de la diferencia clínica mínimamente importante que se define como la diferencia más pequeña en la puntuación de una dimensión que los pacientes perciben como beneficioso y que, en ausencia de efectos adversos molestos o con un coste excesivo, llevaría a un cambio en el manejo del paciente. Por ejemplo, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratada con broncodilatadores, las respuestas a cambios clínicos valorados como pequeño, moderado o grande en una pregunta con siete opciones de respuesta

correspondieron a cambios en la puntuación de cada pregunta de 0,5 puntos, 1 punto y > de 1 punto (184).

#### **2.7.4. Cuestionarios de CV en la EII**

---

Los instrumentos que valoran la repercusión de la enfermedad sobre la CV han tenido más importancia en la EII que en otras enfermedades digestivas (185), debido posiblemente a la heterogeneidad de la enfermedad, a su diversidad clínica y al hecho que, como en otras enfermedades crónicas, la evaluación de la actividad de la enfermedad es insuficiente para valorar la CV (186).

##### **2.7.4.1 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).**

Mitchell y colaboradores (187), en 1988 y Guyatt y colaboradores (188), en 1989, desarrollaron y validaron el primer cuestionario específico para pacientes con EII. La primera versión, el *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), fue adaptada para su utilización en ensayos clínicos y es el cuestionario más utilizado para la medición de la CV en la enfermedad. Es específico para la misma, autoadministrado y formado por 32 ítems distribuidos en 4 dimensiones: síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función emocional y función social. Las respuestas están estructuradas en una escala de Likert de 7 puntos en la cual al 1 le corresponde la peor función y al 7 la mejor, por lo que el rango de la puntuación global del IBDQ abarca de 32 a 224 puntos. El tiempo necesario para cumplimentar el cuestionario es de aproximadamente 15-30 minutos. El cuestionario es uno de los cuestionarios específicos que se utiliza con más frecuencia y ha sido validado y traducido a múltiples lenguas entre ellas al castellano (51-189).

Posteriormente se desarrolló una versión más amplia desarrollada por los mismos autores para pacientes ambulatorios que contiene 36 ítems y una quinta dimensión llamada funcional, así como una redistribución de los ítems originales previa modificación de alguno de ellos (190). Las categorías de respuesta se mantienen como en el cuestionario original. Este cuestionario fue validado entre

182 pacientes (el cuestionario fue enviado por correo a 396 pacientes y respondieron el 46%), las dimensiones se afectaron en el siguiente orden: intestinal, emocional, funcional, social y síntomas sistémicos. Al igual que la versión de 32 ítems, este cuestionario ha sido traducido y validado a diferentes idiomas, entre ellos el castellano **(52)**. El IBDQ ha mostrado buena sensibilidad al cambio de tal manera que la presencia o no de actividad de la enfermedad se relaciona con la afectación de la CV. Tanto en la EC como en la CU, el índice del IBDQ como sus 5 dimensiones se puntúa de forma significativamente peor durante los brotes de la enfermedad que durante las épocas de remisión **(191-2)**. Además, durante los brotes, se afectan principalmente las dimensiones que valoran los síntomas digestivos (como la diarrea o el dolor abdominal) y los síntomas sistémicos (como la astenia o la fatigabilidad), mientras que la función social está menos limitada. Sin embargo, durante los períodos de remisión mejoran todas las dimensiones, aunque persiste con mayor afectación la dimensión de los síntomas sistémicos **(192)**.

Recientemente se ha desarrollado una versión simplificada del IBDQ, con nueve ítems. El IBDQ-9 tiene un adecuado poder discriminativo entre recidiva clínica y remisión, tanto en la CU como en la EC y una buena correlación con los índices endoscópicos **(193-4)**.

El IBDQ en el momento actual es el cuestionario más extensamente validado **(195)**. También se trata del cuestionario específico más frecuentemente utilizado en investigación general de la EII. Ha sido utilizado en múltiples estudios no sólo para determinar la repercusión de la enfermedad en la CV y las dimensiones más frecuentemente afectadas, sino también en la valoración de la CV de los pacientes según el tratamiento utilizado y la repercusión de la cirugía. El IBDQ también se ha mostrado como media válida de la respuesta terapéutica en el tratamiento de la EII **(196)**, ya que refleja rápidamente los cambios en la CV de los pacientes. De hecho, la mayoría de los tratamientos disponibles en la EII como mesalazina, budesonida, ciloscoprina, Infliximab, natalizumab, leucocitoaféresis o la cirugía han mostrado beneficio medido mediante el IBDQ **(197-206)**.

Para la interpretación del cuestionario se han propuesto unos valores de corte para remisión y respuesta parcial. Hlavaty y colaboradores. (207) en un estudio realizado con 224 pacientes con EC luminal refractaria tratada con Infliximab establecieron una puntuación de 168 puntos (5,25 puntos en una escala de 1-7) para considerar al paciente en remisión y un diferencia en el IBDQ mínima de 27 puntos (0,84 en una escala de 1-7) para considerar respuesta (descenso en el CDAI mayor de 100 puntos). Posteriormente, Huamán y colaboradores (208) en un estudio llevado a cabo con 218 pacientes sugieren un punto de corte de 209 puntos (5,8 puntos en una escala de 1-7) para el IBDQ-36

#### **2.7.4.2 The rating form of IBD patient concerns (RFIPC).**

Drossman y colaboradores (209) en 1989 desarrollaron otro cuestionario de CV, autoadministrado, constituido por 21 ítems generados a partir de 12 preocupaciones expresadas por los enfermos. Este cuestionario se denomina RFIPC. Las repuestas se expresan en una escala visual analógica que oscila entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud). La puntuación se expresa como el promedio de la suma del valor expresado en cada ítem. En el estudio inicial evaluaron a 150 pacientes, observando que las principales preocupaciones estaban relacionadas con la cirugía (sobre todo con la necesidad de una bolsa de ostomía), con el grado de energía y la imagen corporal.

Posteriormente en 1991 los mismos autores desarrollaron una nueva versión que fue validada en 991 pacientes y que quedó constituida por 25 ítems y 4 subescalas: Impacto de la enfermedad, relaciones sexuales, complicaciones de la enfermedad y estigmas corporales (210). Este nuevo cuestionario se cumplimenta en unos 10-15 minutos, respondiendo en cada ítem en una escala visual analógica de 10 cm de longitud. Cada ítem puntúa de 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud).

Este cuestionario está validado en varias lenguas como el sueco o el francés (211-2). Cuando el cuestionario ha sido aplicado en distintos países se han encontrado diferencias entre la puntuación global obtenida en cada uno de ellos

(213). Dentro de Europa los países del sur tendían a mostrar más preocupaciones, las razones para estas diferencias podrían estar en relación con determinantes culturales, sociales o económicos.

#### **2.7.4.3 Cleveland Clinic IBD scale.**

Es un cuestionario de CV elaborado para pacientes ambulatorios con EII desarrollado por Farmer y colaboradores en 1992 (214). Está constituido por 47 ítems distribuidos en 4 dimensiones: Funcional, económica, social, recreacional, afectividad, vida en general y síntomas. De los 47 ítems, 45 tienen una respuesta estructurada siguiendo una escala tipo Likert de 5 opciones, y dos ítems requieren descripción de respuesta. Este instrumento no ha sido validado.

#### **2.7.5. Calidad de vida en la EC**

---

La cuantificación de la CV en la EC es importante y de hecho se aconseja que se incorpore como objetivo secundario en los distintos estudios que evalúen la efectividad de fármacos (100). Los motivos para justificar esta afirmación son varios: se trata de una enfermedad que se da sobre todo en gente joven, tiene un impacto importante sobre la productividad y es una enfermedad crónica con episodios recurrentes de actividad (215). Adicionalmente, el conocimiento de la CV es útil para la realización de estudios fármaco-económicos en este grupo de pacientes.

Es habitual afirmar que no hay una buena correlación entre las medidas tradicionales de actividad y la valoración que hacen los pacientes de su enfermedad, motivo esgrimido a favor de la cuantificación de la CV en la EC (216). Sin embargo, esta afirmación no es del todo cierta ya que varios estudios han relacionado la actividad inflamatoria con la CV sobre todo utilizando cuestionarios específicos.

La CV en la EC se ha correlacionado con la actividad inflamatoria en varios artículos. Por ejemplo, los índices de actividad clásicos como el CDAI o el índice de Harvey Brandshaw han mostrado buena correlación con el IBDQ, incluyendo la versión española de este cuestionario (52, 192-196). Efectivamente, numerosos artículos revelan una peor CV en los pacientes con enfermedad activa que en aquellos que están en remisión (217). El hecho estar en remisión parece ser el determinante de la CV más que el medio de cómo se alcanza la misma. El estudio publicado por Casellas y colaboradores analizó la CV en los pacientes en función de si habían sido sometidos a una intervención previa, en este estudio se demostró que el factor más importante que determina la CV es que el paciente esté en remisión (205). Aunque la CV mejora inmediatamente tras la cirugía tal y como se demuestra en el estudio publicado por Thirlby y colaboradores (218), a largo plazo la CV no parece haber una ganancia sustancial, esto se debe posiblemente al hecho que a largo plazo la recurrencia de la enfermedad hace que la CV empeore de nuevo.

La CV es peor en los pacientes con EC que en controles sanos como se desprende de varios artículos. En los estudios que utilizan el IBDQ-36 se describe una afectación de la puntuación global y de las 5 dimensiones (190,205). Sin embargo, cuando se comparan dos enfermedades diferentes la utilización de un cuestionario genérico es mucho más apropiada. En este sentido el estudio realizado por *Drossman et al* que utilizó un cuestionario genérico, el SIP (*Sickness Impact Profile*), la puntuación global y la obtenida en la dimensión psicosocial (relaciones sociales, comunicación, actividad intelectual y actividad emocional) fueron inferiores mientras que la puntuación obtenida en la dimensión física (movilidad, desplazamiento y cuidado y movimiento corporal) fue similar entre los pacientes con EC y los controles (209).

Los pacientes con EC tienen una CV similar o incluso mejor que muchas enfermedades crónicas. Varios artículos comparan la afectación de la CV entre los pacientes con EC y otras enfermedades. Así, la CV de los pacientes con EC es similar a aquellos con enfermedad de Behçet y a aquellos pacientes hospitalizados (219-20). Si se comparan los resultados obtenidos con



cuestionarios genéricos y se comparan con otras enfermedades, los pacientes con EC tienen mejor CV que aquellos pacientes con artritis reumatoide, EPOC, dolor de espalda, dolor crónico o que los pacientes sometidos a hemodiálisis (221). En este mismo estudio, la CV fue peor que los pacientes con CU, pero obtuvieron mejores puntuaciones, que los pacientes con cardiopatía isquémica.

Cuando se utilizan cuestionarios genéricos los pacientes con EC obtienen puntuaciones inferiores o iguales a los pacientes con CU en la mayoría de los dominios. Sin embargo, cuando se utilizan cuestionarios específicos las puntuaciones entre la EC y la CU son similares. Si que se observan diferencias cuando se utiliza el *Rating Form of IBD Patient Concerns* (RFIPC), aunque las preocupaciones de los pacientes con CU son similares a las de pacientes con EC (necesidad de cirugía o de una ostomía, nivel de energía, imagen corporal), aquellos con colitis están más preocupados por desarrollar un cáncer o tener incontinencia y aquellos con EC por tener dolor, por su nivel de energía, por suponer una carga para los demás o por transmitir su enfermedad a otras personas (209-10,222).

#### 2.7.6. Calidad de vida en la CU

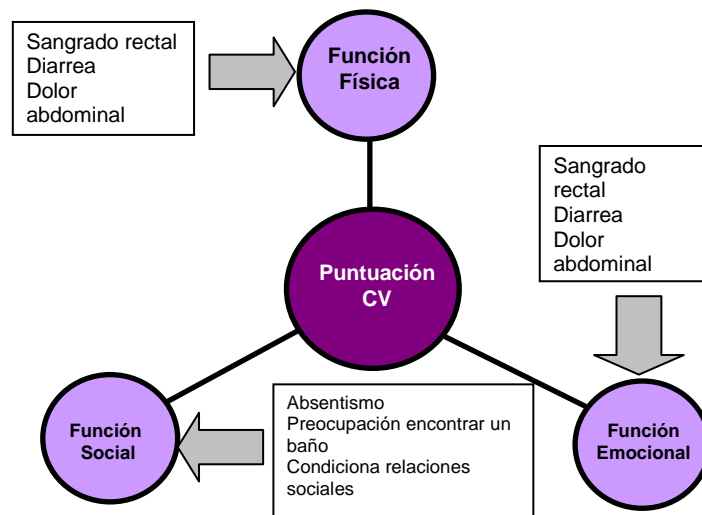
---

La CU tiene un impacto negativo sobre la CV tanto en los pacientes con enfermedad activa como en los pacientes en remisión (223). De hecho, tanto la CV como la satisfacción general están afectadas en comparación con una población “normal” (224-25). Esta afectación es similar a la que se observa en otras enfermedades crónicas (226-7).

Adicionalmente a los síntomas habituales (diarrea, rectorragia, dolor abdominal, etc.) que contribuyen a deteriorar la CV de los pacientes con CU, éstos suelen referir con frecuencia fatiga, alteración de la calidad del sueño, incapacidad para realizar sus rutinas habituales o para disfrutar de actividades de ocio, lo que contribuye a deteriorar su CV. A menudo, como se observa en la **figura 2**, los pacientes no pueden afrontar todos estos aspectos de la enfermedad por lo que

provoca adicionalmente enfado o frustración lo que favorece a un estado emocional alterado.

**Figura 2.** Modelo de CV en CU



Varios estudios observacionales que evalúan pacientes con CU tras el diagnóstico y antes de recibir tratamiento demuestran que su CV está alterada (223). Un estudio epidemiológico realizado en Noruega comparó la CV utilizando el SF-36 en 348 pacientes con CU y se comparó con 2323 controles (228). En este estudio los pacientes con CU obtuvieron un componente mental estandarizado inferior, adicionalmente 6 de las 8 dimensiones fueron inferiores en los pacientes con CU. Estos resultados demuestran que los pacientes con CU tienen una CV inferior que la población general.

Así mismo, los pacientes con CU tienen una afectación en CV pese a que estén inactivos, aunque su CV empeora paralelamente al incremento en la gravedad de la inflamación, como se desprende de muchos artículos publicados al respecto (223).

Los factores que afectan a la CV en pacientes con CU son el curso de la enfermedad (extensión, gravedad y patrón evolutivo), el tratamiento utilizado

(eficacia, efectos secundarios o la cantidad de tratamientos utilizados) y otros factores no relacionados con la enfermedad como son factores demográficos, socioeconómicos o psicosociales (223-4). Algunos de los principales factores que afectan a la satisfacción con el tratamiento se muestran en la **tabla 18**.

**Tabla 18.** Factores que afectan la satisfacción con el tratamiento en pacientes con CU.

- Los pacientes prefieren la presentación oral a las formulaciones rectales.
- Los pacientes prefieren tomar el menor número de pastillas.
- Los pacientes prefieren tomar toda la medicación en una única toma.
- La adherencia al tratamiento se relaciona con la eficacia del fármaco y con la reducción en el riesgo de recaída.
- Los efectos secundarios tienen un efecto relevante sobre la CV.
- La actividad inflamatoria es la variable con mayor peso sobre la CV

Como en la EC el factor que más influye en la CV de los pacientes es la actividad inflamatoria de la enfermedad (223,229). En un estudio realizado en El Reino Unido se analizó la CV en 111 pacientes con CU mediante el SF-36, el IBDQ y el *Illnes Perception Questionnaire*; en este estudio mediante análisis multivariante se identificó la actividad clínica como la variable principal asociada con la CV (230). En concreto, la actividad clínica (índice de actividad) supuso entre el 34% (dominio social) y el 63% (dominio intestinal) de la variación en las puntuaciones de las distintas dimensiones del IBDQ. En el mismo sentido, en otro estudio similar realizado en Alemania con 112 pacientes con CU la actividad inflamatoria fue la variable predictiva o explicativa más importante de satisfacción con la CV (229). Finalmente, en el estudio poblacional anteriormente comentado y realizado en Noruega se siguieron prospectivamente durante 5 años tras el diagnóstico a 328 pacientes con CU, en este estudio se investigó la influencia del curso de la enfermedad, de los distintos tratamientos y el patrón evolutivo de la enfermedad en la CV de los pacientes (228). Tras el análisis multivariante, el número de brotes en el año previo fue la variable que mayor asociación tuvo con la CV medida mediante el IBDQ.

Entre los datos no relacionados directamente con la CU, varios estudios han analizado la influencia de factores demográficos como la edad, el género

femenino, el tiempo de evolución o el tabaco en relación con la CV, de todos estas variables se ha sugerido una asociación entre el género femenino y la CV, aunque en la mayoría de las veces la asociación entre las distintas variables demográficas y la CV es pequeña, sobre todo cuando se ajusta en función de la actividad inflamatoria **(230-3)**.

Otras variables que se han relacionado con la CV de los pacientes con CU son el nivel socioeconómico, aspectos psicosociales, la capacidad para trabajar o la satisfacción con la asistencia médica recibida **(228, 234-38)**.

El impacto del tratamiento sobre la CV de los pacientes con CU ha sido estudiado escasamente, si bien hay que reseñar que en los últimos ensayos clínicos controlados que valoran la utilidad de fármacos biológicos en la CU refractaria la CV se ha incluido como objetivo secundario de eficacia **(170)**.

### 3. Hipótesis y objetivos

---

#### 3.1. Hipótesis y justificación

---

La mejoría de la CV se relaciona en las enfermedades crónicas con la efectividad del tratamiento. Es probable que los inmunosupresores tiopurínicos, uno de los fármacos más utilizados en la EII, mejoren de forma prolongada la CV en los pacientes en los que se prescriben. No se conoce ni el perfil evolutivo en cuanto a ganancia de resultados en salud ni las variables objetivas (clínicas o endoscópicas) que puedan estar relacionadas con ello.

El mejor conocimiento de todos estos aspectos sería deseable para la óptima aplicación de los programas de intervención sanitaria y para la planificación más eficiente del tratamiento en pacientes con EII.

## 3.2. Objetivos

---

El **objetivo primario** de esta tesis es:

Conocer el impacto del tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos sobre la CV relacionada con la salud en los pacientes con EII, su perfil evolutivo temporal y su relación con la cuantificación objetiva de la inflamación intestinal.

Este objetivo primario se desglosa en los siguientes objetivos concretos:

1. Valorar la efectividad del tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (CU y EC), distinguiendo la respuesta obtenida según cada tipo de indicación. Describir los efectos adversos de la misma y las variables que se asocian con su aparición y con su curso evolutivo.
2. Describir la CV y el perfil de afectación en sus distintas dimensiones antes del inicio al tratamiento inmunosupresor en una cohorte consecutiva de pacientes con EII. Establecer comparaciones frente a la población general española y frente a pacientes inactivos.
3. Valorar la evolución de los distintos dominios de la CV durante el tratamiento inmunosupresor, explorar su relación con los índices de actividad clásicos y con determinadas variables clínicas y establecer comparaciones con la población general española y con un grupo de pacientes inactivos.
4. Evaluar la repercusión en la CV en estos pacientes de la presencia o ausencia de lesiones morfológicas documentadas mediante endoscopia.

## 4. Material y métodos

---

### 4.1. Diseño del estudio

#### 4.1.1. Tipo de estudio

---

Estudio prospectivo observacional no intervencionista desarrollado en un hospital terciario entre mayo de 2002 y Mayo de 2005.

#### 4.1.2. Sujetos del estudio

---

Se incluyeron prospectivamente y consecutivamente todos los pacientes diagnosticados de EII, tanto EC como CU, en los que se indicó tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos según práctica clínica habitual.

El diagnóstico de EII se estableció en función de criterios clínicos, endoscópicos, pruebas de imagen y hallazgos histológicos (micro y macroscópicos) sugeridos por Lennard Jones (83). Los pacientes fueron clasificados en función de la clasificación de Montreal (43).

Todos los pacientes tenían previamente realizada una exploración endoscópica (colonoscopia, gastroscopia o capsuloendoscopia). En todos se descartó la presencia de una etiología infecciosa mediante la coprocultivos y determinación de parásitos y de toxina de *Clostridium difficile* en heces.

#### **Criterios de exclusión:**

- 1) Pacientes en los que no estuviese claro el diagnóstico de EII según los criterios clínicos, endoscópicos, pruebas de imagen y hallazgos histológicos (micro y macroscópicos) sugeridos por Lennard Jones (83).
- 2) Pacientes con ileostomía definitiva.
- 3) Pacientes con incapacidad para cumplimentar los cuestionarios
- 4) Negativa a la participación en el estudio

### 4.1.3. Cuantificación de la actividad clínica

---

El grado de actividad de la enfermedad se calculó mediante el CDAI (**103**) en los pacientes con EC y mediante el índice de la clínica Mayo en los pacientes con CU (**118**).

Mediante el CDAI se consideró en remisión al paciente cuando la puntuación era menor de 150, si estaba entre 150–219 se consideró actividad leve, entre 220–450 moderada y si la puntuación fue mayor de 450 se consideró actividad grave (**124**). El CDAI está recogido en la **tabla 10**.

El CDAI es un índice que valora síntomas objetivos y subjetivos durante los siete días previos. Para su correcto cálculo se le entregó al paciente una cartilla para recoger de forma prospectiva los síntomas evaluados y los pacientes fueron instruidos para su correcta valoración.

El índice Mayo tiene una puntuación máxima de 12. Se definió remisión un índice con un valor igual o menor de 1. Entre 2 y 4 puntos se consideró un brote leve, entre 5 y 8 brote moderado y se consideró un brote grave si la puntuación obtenida estaba entre 9 y 12 puntos. El índice Mayo se puede consultar en la **tabla 9**.

### 4.1.4. Indicaciones de tratamiento

---

Las **indicaciones** para iniciar tratamiento con tiopurinas en pacientes con CU o con EC fueron el mantenimiento de la remisión inducida por ciclosporina o infliximab tras un brote grave, la aparición de corticodependencia y la inducción de la remisión. En aquellos pacientes con EC, adicionalmente, se inició tratamiento con tiopurinas para la prevención de la recurrencia post-quirúrgica. No se incluyeron pacientes tratados con tiopurinas por afectación perianal exclusivamente, aunque se permitía que los pacientes tuviesen enfermedad perianal si había actividad luminal.



Durante los períodos de actividad de la enfermedad los pacientes fueron tratados con esteroides. La dosis inicial fue de 60 mg de prednisona o equivalente con una reducción de 10 mg por semana hasta alcanzar 20 mg al día y posteriormente reduciendo 5 mg semanalmente hasta su retirada. Se definió como corticodependencia la imposibilidad de la retirar esteroides por la reagudización clínica durante el descenso de dosis o por la aparición de 2 brotes de actividad en un período de 6 meses que responden favorablemente al tratamiento esteroides.

Los pacientes con EC sometidos a cirugía resectiva fueron evaluados mediante colonoscopia tras 12 meses. Se consideró que existía recurrencia endoscópica en caso de presentar un índice de Rutgerts mayor o igual a dos (**135**). En caso de recurrencia endoscópica se inició tratamiento para profilaxis de la recurrencia con azatioprina.

#### **4.1.5. Tratamiento con tiopurinas**

---

Previo al inicio del tratamiento se determinó la actividad de la TPMT. La determinación se realizó mediante la determinación de la actividad eritrocitaria. Para su cuantificación se remitieron las muestras al laboratorio del Departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de Alcalá previa firma de consentimiento informado por parte del paciente. Las muestras se enviaban por mensajero en tubos heparinizados de 5 ml los cuales fueron procesados en menos de 24 horas. En el laboratorio de referencia se utilizó un método radioquímico para su cuantificación previamente descrito (**239**).

Se excluyeron del estudio los pacientes con TPMT menor a 5 U/ml. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 50 mg de AZA, independientemente de los niveles de TPMT. En la segunda visita (10-15 días), en caso de no presentar efectos secundarios se incrementaba la dosis hasta 2,5 mg/Kg. Los primeros meses se aconsejaba a los pacientes fraccionar las tomas de tiopurinas para

mejorar la tolerancia al fármaco. Esta dosis se mantuvo a lo largo del seguimiento ajustándose en aquellos casos que fue necesario en función de la situación clínica o en caso de aparición de efectos secundarios.

En cada visita el paciente fue interrogado específicamente para identificar cualquier efecto adverso que ocurriera durante el seguimiento. La actitud a tomar en caso de aparición de un efecto secundario se recoge en el **anexo 1**.

En caso de aparición de toxicidad gastrointestinal (nauseas, vómitos, dolor abdominal, etc.) se redujo la dosis AZA al 50% de la dosis. Posteriormente se intentó, según la tolerancia del paciente, una reintroducción más progresiva del fármaco. En caso de reaparición de la sintomatología con la reintroducción de AZA, se ofertó tratamiento con 6MP, la dosis inicial de 6MP fue de 50 mg al día que se incrementó a las dos semanas a dosis plenas (1.5 mg/Kg).

#### **4.1.6. Cuantificación de la CV**

---

Los pacientes rellenaron dos cuestionarios de CV, uno genérico el SF-36 y otro específico de la EII, el IBDQ. Éstos fueron autoadministrados aunque contaron con personal de apoyo para solucionar las dudas que aparecían durante su cumplimentación.

La percepción de salud se evaluó con un cuestionario genérico de CV: el **cuestionario de Salud SF-36** (Short Form-36 Health Survey) en su versión española 1.4. Previamente, se había obtenido la autorización para el uso del mismo, a los autores de la validación y traducción al español (240).

El cuestionario original se obtuvo de la página web de referencia: <http://www.sf-36.org> y el cuestionario, manual y algoritmo de cálculo específico de la versión española, de la página web del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM): <http://www.imim.es/imim/cas/c-QQV.htm>. El cuestionario entregado a los pacientes puede consultarse en **anexo 2**.

Como cuestionario específico de EII, se le entregó a los pacientes el **IBDQ** en su versión de 36 preguntas previamente validado al castellano (**52**). El cuestionario se puede consultar en **anexo 3**.

El cuestionario es autoadministrado pero los pacientes tuvieron ayuda del investigador principal en caso de cualquier duda o aclaración de la correcta cumplimentación. Las puntuaciones se expresaron para cada dimensión en una escala de 1 a 7, siendo 7 la puntuación máxima (mejor CV) y 1 la mínima (peor CV).

#### **4.1.7. Cuantificación de la actividad endoscópica**

---

Para la EC, se utilizaron dos instrumentos. Por un lado el CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity), considerando curación mucosa una puntuación inferior a 7 puntos. El CDEIS se puede consultar en la **tabla 11**. Así mismo se consideró otra definición más sencilla de curación mucosa que consiste en la ausencia de úlceras en todos los tramos explorados (**241**).

Debido a que las endoscopias iban a ser realizadas por distintas personas se instruyó en la correcta cumplimentación del CDEIS a las personas encargadas de su realización mediante una charla teórica. Tras 10 colonoscopias de prueba se revisó la correcta cumplimentación de los índices y debido a los errores encontrados se abandonó el CDEIS considerando curación mucosa la ausencia de úlceras.

En la CU se consideró curación mucosa la ausencia de friabilidad, sangrado, erosiones o úlceras, permitiéndose una cierta alteración del patrón vascular (**101**), lo que equivale a la puntuación de 1 en la subescala de lesiones endoscópicas (hallazgos en la proctosigmoidoscopia) del Índice Mayo (**118**).

#### **4.1.8. Consideraciones éticas**

---

La adquisición y registro de los datos se realizaron garantizando el anonimato de los pacientes y la disociación de los datos. Se cumplieron las normas exigidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## 4.2. Análisis estadístico

---

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Se investigó si las variables cuantitativas se ajustaban a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables no se ajustaban a una distribución normal se intentó realizar una transformación logarítmica de los datos. En caso de ajustarse a una distribución normal las variables presentan como media y desviación típica.

Para la comparación de proporciones se ha utilizado la prueba de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Para comparar dos medias se utilizó la prueba de *t de student* en caso de ajustarse los datos a una distribución normal o la prueba de *U de Mann-Whitney* en caso de no cumplir la condición de normalidad.

La diferencia entre los valores obtenidos basalmente, a los 6 y a los 12 meses con los cuestionarios de CV se analizaron mediante análisis de la variancia para medidas repetidas con contrastes a priori para calcular las diferencias y contrastes polinómicos para valorar la asociación mediante pruebas de tendencia. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

La correlación entre dos variables se valoró mediante la correlación de Pearson o de Spearman según el ajuste de la variable a una distribución normal.

Para valorar las variables independientes relacionadas con la calidad de vida se realizó una regresión lineal utilizando como variable dependiente la puntuación global del IBDQ. El análisis se realizó de forma separada en pacientes con CU y con EC.

Los niveles de significación aceptados han sido  $p < 0,05$ .

Para facilitar la comparación y la magnitud de las diferencias obtenidas en las puntuaciones de los distintos cuestionarios de salud a lo largo del estudio se utilizó el TE (diferencia de las magnitudes dividida por la desviación estándar del

grupo de referencia) ya que no se afecta por el tamaño de las muestras y aporta información sobre la magnitud de las diferencias entre los grupos indicando la estabilidad de los resultados entre distintas muestras. Para interpretar los resultados obtenidos un TE de 0.20, 0.50 y 0.80 se considera como bajo, medio o grande, respectivamente **(242)**.

La diferencia mínima significativa en cada una de las dimensiones del SF-36 fue de 5 puntos o más, en caso de estudios longitudinales para valorar cambio en un mismo paciente la diferencia mínima significativa se consideró en caso de diferencias mayores o iguales a 10 **(243-4)**. La diferencia mínima significativa en el IBDQ se consideró a partir de 0,5 puntos **(245)**. La magnitud de la ganancia en el IBDQ se dividió en tres categorías: leve (cambios en la puntuación menor de 0,5 puntos), moderado (entre 0.5 y 1 punto) y grande (cambio > 1 punto) **(246)**.

## 5. Resultados

### 5.1. Características basales de la muestra y seguimiento

Se incluyeron en el estudio prospectivamente y consecutivamente un total de 92 pacientes con EII tratados con IST. Sesenta y ocho de ellos con EC y 24 con CU. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la **tabla 19**.

**Tabla 19.** Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Global (n=92)	EC (n=68)	CU (n=24)
Género (mujer)	44 (48%)	31 (45, 6%)	13 (54, 2%)
Estado			
Soltero	23 (25%)	17 (25%)	6 (25%)
Casado o con pareja	64 (70%)	46 (67, 6%)	18 (75%)
Viudo	1 (1%)	1 (1, 5%)	--
Separado	4 (4, 3%)	4 (5, 9%)	--
Hábito tabáquico			
Fumador activo	37 (40%)	33 (48, 5%)	4 (16, 7%)
Ex fumador	16 (17%)	12 (17, 6%)	4 (16, 7%)
No fumador	39 (43%)	23 (33, 8%)	16 (66, 7%)

La edad media de los pacientes fue de 37 (Desviación estándar (DE) 11,7) años, límites de 16 a 70 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 46,1 (DE 53,7) meses, límites de 1 a 268. La principal indicación del tratamiento con AZA fue la corticodependencia, tanto en los pacientes con EC como CU, y en su mayoría, 77 (84%), el paciente comenzó el tratamiento durante una visita en consultas externas. En el momento de iniciar la toma de tiopurinas la mayoría de pacientes estaban con otro tratamiento concomitante, sobre todo con esteroides, 52 (57%). En la **tabla 20** se recogen las indicaciones de tratamiento y los tratamientos concomitantes tanto en CU como en CD.

**Tabla 20.** Indicaciones y tratamientos concomitantes al inicio del estudio.

	Global (n=92)	EC (n=68)	CU (n=24)
<u>Indicación</u>			
Corticodependencia	38 (41,3%)	24 (35, 3%)	14 (58, 3%)
Inducción de la remisión	23 (25%)	17 (25%)	6 (25%)
Prevención recurrencia	18 (20%)	18 (26, 5%)	--
Enfermedad fistulizante	8 (9%)	8 (11, 8%)	--
Mantenimiento tras brote grave	5 (5%)	1 (1,5%)	4 (16, 7%)
<u>Tratamiento concomitante</u>			
Esteroides sistémicos	52 (56%)	33 (48, 5%)	17 (70,8%)
Mesalazina	7 (8%)	2 (3%)	5 (20,8%)
Antibióticos	19 (21%)	18 (26,5%)	1 (4,2%)
Tratamiento tópico	21 (23%)	1 (1,5%)	20 (83,3%)
Ciclosporina	4 (4,3%)	--	4 (16, 7%)
Infliximab	8 (9%)	8 (11,7%)	--

Los pacientes con EC fueron en su mayoría pacientes con un patrón inflamatorio, todos los pacientes tuvieron una afectación pura sin participación de tramos proximales y sólo un paciente estaba diagnosticado en edad pediátrica. De ellos, 32 (47%) habían sufrido una resección previa: 17 (25%) una resección íleo-cecal, 8 (12%) una íleo-colectomía y 7 (10%) una resección de colon (5 una colectomía subtotal 2 una colectomía derecha).

La clasificación fenotípica de los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal se recoge en la **tabla 21**.

Los pacientes con CU estaban en su mayoría afectados de colitis extensa y con una enfermedad moderada, sólo un paciente con CU estaba afecto de EPA asociada. Ningún paciente con CU había sido sometido a cirugía (resección intestinal). Al igual que los pacientes con EC, la clasificación fenotípica de los pacientes con CU se recoge en la **tabla 22**.



**Tabla 21.** Clasificación de los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal.

<b>Edad</b>
<b>A1:</b> 1 (1,5%)
<b>A2:</b> 51 (75%)
<b>A3:</b> 16 (23,5%)
<b>Localización</b>
<b>L1:</b> 28 (41,7%)
<b>L2:</b> 20 (29,9%)
<b>L3:</b> 15 (22,4%)
<b>L4:</b> 4 (6%)
<b>Comportamiento</b>
<b>B1:</b> 26 (38,2%)
<b>B2:</b> 25 (26,8%)
<b>B3:</b> 17 (25%%)
<b>EPA asociada:</b> 24 (36,8%)

En el momento de iniciar el tratamiento con tiopurinas el valor medio de CDAI de los pacientes con EC fue de 123 (DE 86,7), rango de 2 a 329. Veintiún pacientes (31%) tenían un CDAI mayor de 150 al inicio del estudio, de ellos 13 (19%) pacientes tenían un CDAI entre 150 y 220 (leve) y ocho (12%) tenían un CDAI entre 220 y 350 (moderado), ningún paciente tuvo valores de CDAI correspondientes a brote grave. En la **figura 3** se ilustra la distribución de los pacientes por su gravedad.

**Tabla 22.** Clasificación de los pacientes con CU de acuerdo con la clasificación de Montreal.

<b>Localización</b>
<b>E1) Proctitis ulcerosa:</b> 2 (8,3%)
<b>E2) Colitis izquierda:</b> 7 (29,2%)
<b>E3) Colitis extensa:</b> 15 (62,5%)
<b>Gravedad</b>
<b>S0) Colitis en remision:</b> --
<b>S1) Colitis leve:</b> 2 (8,3%)
<b>S2) Colitis moderada:</b> 17 (70,8%)
<b>S3) Colitis grave:</b> 5 (20,8%)

En los pacientes con CU la media del Índice clínico de Mayo fue de 3 (DE 2,75), con un mínimo de 0 y un máximo de 8.

Los valores analíticos basales de los pacientes con EC y CU se muestran en la **tabla 23**.

**Tabla 23.** Valores analíticos antes de inicio con tiopurinas (pacientes con EC y con CU).

	Media	DE	Rango
Leucocitos ( $10^3/\text{mcl}$ )	10,3	3,8	4,1 – 21,6
Hemoglobina (g/dL)	13,1	1,8	8,2 – 17,3
Plaquetas ( $10^9/\text{L}$ )	334	117	110 - 679
PCR (mg/dL)	14,4	26,8	0,1 - 139
Fibrinógeno (mg/dL)	370	116,3	150 - 714
VSG	26	24,2	1 - 118
Albúmina (g/dL)	3,9	0,6	2,3 – 5,9

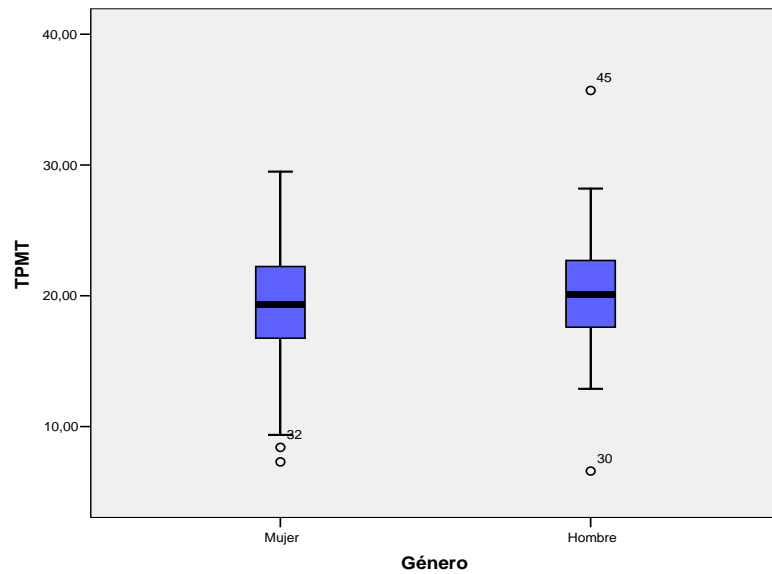
**Figura. 3.** Diagrama de sectores el que se muestra al inicio del estudio la distribución de pacientes con EC en función de la gravedad medida con el CDAI



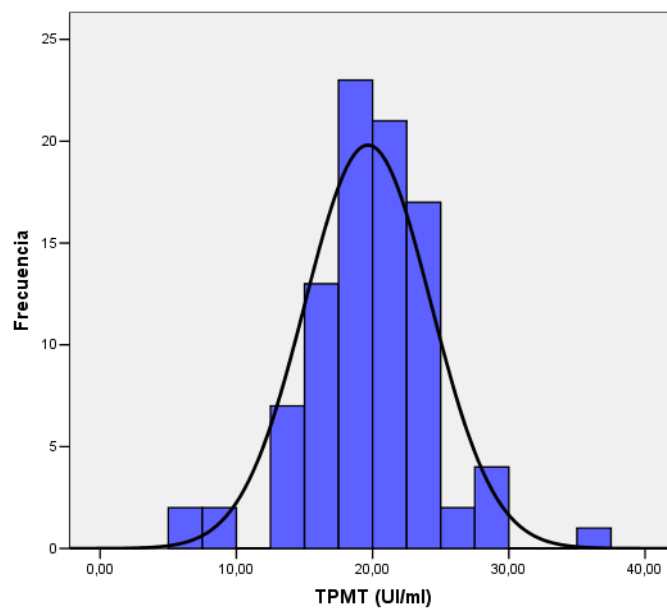
El valor medio de la actividad de la **TPMT** fue de 19,65 (DE 4,63) U/ml, con un mínimo de 6,60 U/ml y un máximo de 35,7 U/ml. La actividad de la TPMT no guardó relación con ninguna de las variables estudiadas y se distribuyó de igual forma tanto en hombres como mujeres como se puede contemplar en la **figura 4**.

Los valores de TPMT se distribuyeron de acuerdo con una distribución normal, ninguno de los pacientes presentó una actividad baja como se puede observar en la **figura 5**.

**Figura 4** Valores de la TPMT en función del género del paciente.



**Figura 5.** Histograma de frecuencias con los valores de TPMT



## 5.2. Efectos secundarios

---

Del total de pacientes tratados con AZA, 58 (63%) presentaron al menos un efecto adversos que se produjo tras un tiempo medio de 3,42 meses, límites 0,36 a 12 meses.

El efecto adverso más frecuente fue la toxicidad gastrointestinal en 30 (33%) pacientes que apareció tras un tiempo medio de 2,06 meses, límites 0.36 a 12 meses. La frecuencia de efectos adversos se puede observar en la **tabla 24**.

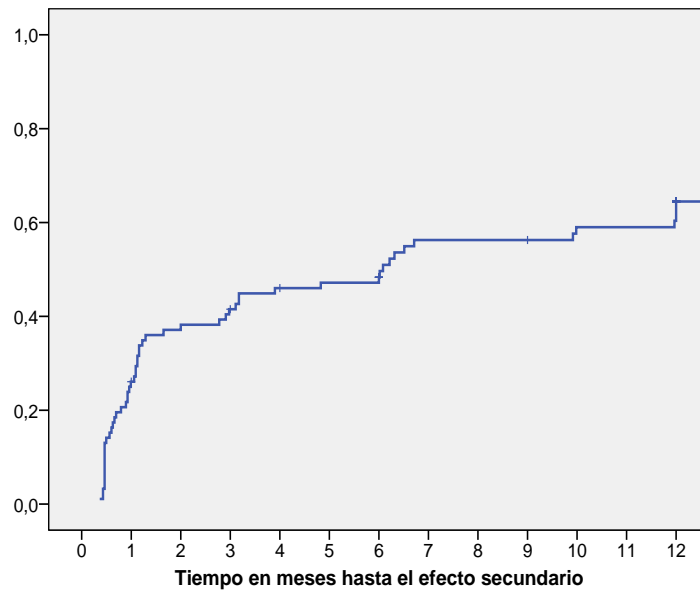
**Tabla 24.** Frecuencia de los distintos efectos adversos durante el tratamiento con AZA.

Efecto adverso	Frecuencia
Toxicidad gastrointestinal	30 (33%)
Hepatotoxicidad	10 (11%)
Neutropenia leve	8 (9%)
Artralgias	5 (5%)
Infecciones	3 (3%)
Pancreatitis aguda	2 (2%)
Astenia	1 (1%)

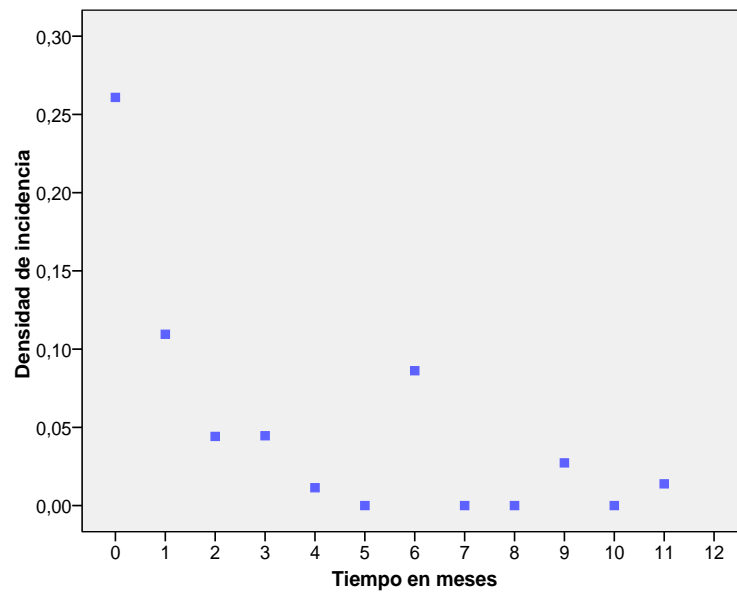
En la **figura 6** se puede observar la incidencia acumulada de efectos secundarios en los pacientes. En la **figura 7** se ilustra la densidad de incidencia de efectos secundarios durante el seguimiento.

La aparición de efectos adversos motivó la retirada de AZA en 25 (27%) pacientes tras un periodo de tiempo de 1,5 meses de media, límites de 0.36 a 6.51 meses.

**Figura 6.** Incidencia acumulada de presencia de un efecto secundario durante el tratamiento con AZA.



**Figura 7.** Densidad de incidencia de efectos secundarios.



## 5.2.1 Hepatotoxicidad

---

La hepatotoxicidad se produjo tras una media de tiempo de 4,4 meses (DE 5,3), rango de 0,46 a 12 meses, y obligó a la retirada del tratamiento en 3 (30%) de los 10 pacientes. La aparición de elevación de transaminasas fue independiente de la edad, sexo, edad del paciente, tipo de EII, hábito tabáquico, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de TPMT o de los tratamientos concomitantes en el momento de la detección de toxicidad hepática tal y como se recoge en la **tabla 25**.

**Tabla 25.** Relación entre las distintas variables y la aparición de hepatotoxicidad (análisis univariante).

Variable	Hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	p
Sexo femenino	2 (20%)	42 (51,2%)	n.s
Edad años	38,9	36,5	n.s
EC	9 (90%)	34 (41,5%)	n.s
Fumador activo	2 (20%)	24 (39%)	n.s
TPMT (UI/ml)	18.29	20.32	n.s
Duración enfermedad meses	30,8	47,9	n.s
Infliximab	7 (8,8%)	--	n.s
Esteroides	7 (70%)	55 (67,1)	n.s
Antibióticos	1 (10%)	12 (14,8%)	n.s
Mesalazina	2 (20%)	18 (22,2%)	n.s

## 5.2.2 Toxicidad hematológica

---

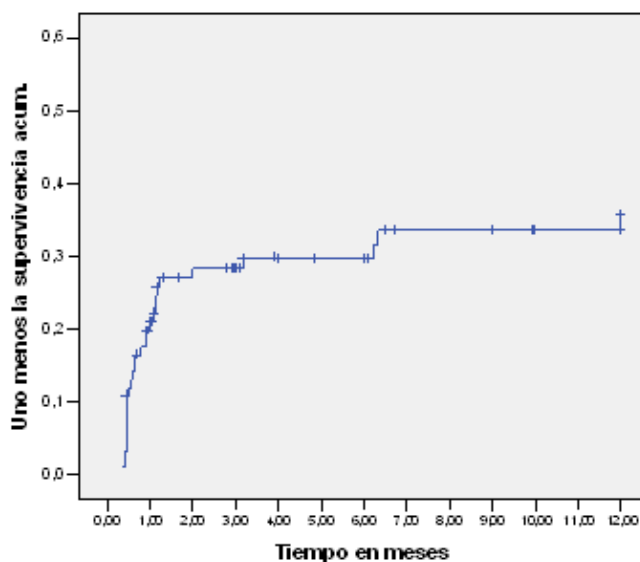
Los casos de neutropenia leve se produjeron tras 6,9 meses de media (DE 4,82), rango de 1,29 a 12 meses. En todos los casos se resolvió tras ajuste de la dosis de AZA. La leucopenia se produjo independientemente de los niveles de TPMT. Las tres infecciones que se produjeron fueron una infección urinaria, una neumonía y un herpes labial recidivante grave. En los tres casos se retiró el tratamiento inmunomodulador.

### 5.2.3 Intolerancia gastrointestinal

---

Se encontró intolerancia gastrointestinal en 30 (33%) pacientes que apareció tras un tiempo medio de 2,06 meses, límites 0.36 a 12 meses. En la **figura 8** se recoge la incidencia acumulada de su aparición.

**Figura 8.** Incidencia acumulada de aparición de toxicidad gastrointestinal durante el tratamiento con tiopurinas



#### 5.2.3.1 Variables clínicas asociadas con la aparición de intolerancia gastrointestinal.

El sexo femenino se asoció significativamente con la aparición de toxicidad gastrointestinal, OR de 2,83, IC 95% (1.29-6.22). La incidencia acumulada de toxicidad gastrointestinal en función del género del paciente se puede observar en la **figura 9**. El uso concomitante de Infliximab se asoció también a la aparición de toxicidad gastrointestinal, OR 5,8, IC95% (1.1-32). La aparición de intolerancia

gastrointestinal fue independiente del tipo de enfermedad, del hábito tabáquico y de otros tratamientos concomitantes.

De las variables cuantitativas continuas estudiadas, sólo la actividad de la TPMT se asoció a la aparición de intolerancia gastrointestinal de tal forma que los pacientes con intolerancia tuvieron una actividad de la TPMT cuantitativamente más baja. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes o el tiempo de evolución de la enfermedad.

En el análisis univariante de las variables asociadas con la aparición de intolerancia se recoge en la **tabla 26**.

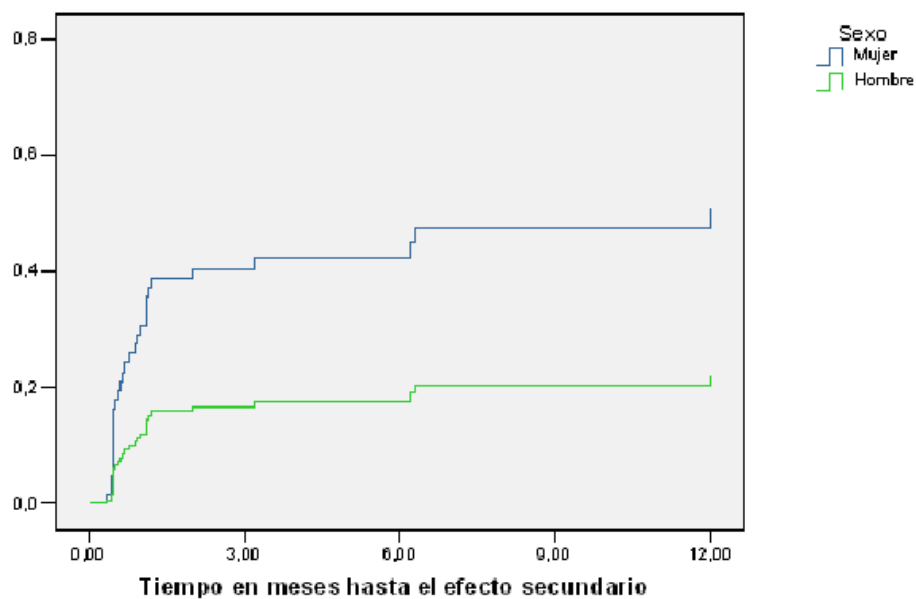
**Tabla 26.** Análisis univariante de las variables asociadas a la aparición de toxicidad gastrointestinal.

Variable	Toxicidad gastrointestinal	Sin toxicidad	p
Sexo femenino	21 (70%)	23 (37%)	0.01
EC	23 (77%)	45 (73%)	n.s
Fumador activo	14 (47%)	24 (39%)	n.s
Infliximab	5 (17%)	2 (3%)	0.02
Esteroides	22 (73%)	40 (65%)	n.s
Antibióticos	7 (23%)	6 (10%)	n.s
Mesalazina	4 (13%)	16 (26%)	n.s
Edad años	36	38	n.s
TPMT (UI/ml)	18.29	20.32	0.04
Duración enfermedad meses	57.13	40.72	n.s

Se introdujeron en un análisis multivariante las tres variables que habían alcanzado significación estadística en el análisis univariante. En el análisis multivariante (**tabla 27**), sólo el género femenino se asoció a la aparición de intolerancia gastrointestinal, con una OR de 3.7, IC 95% (1.4-10).



**Figura 9.** Densidad de incidencia de la aparición de intolerancia gastrointestinal en función del género.



### **5.2.3.2 Retirada del tratamiento por intolerancia gastrointestinal.**

De los 30 pacientes con intolerancia gastrointestinal, 15 (50%) toleraron la reintroducción más lenta de AZA. Dos que toleraron la reintroducción necesitaron interrumpir el tratamiento posteriormente por otra causa, uno por elevación de transaminasas y otro por la aparición de una pancreatitis aguda.

La aparición de intolerancia gastrointestinal obligó a la retirada de la medicación en 15 pacientes (16%).

**Tabla 27.** Análisis multivariante: variables relacionadas con la aparición de toxicidad gastrointestinal.

Variable	OR (IC95%)	p
Género		
- Hombre	Referencia	
- Mujer	3,7 (1,4 – 10)	0,01
Uso de Infliximab		
- Si	Referencia	
- No	4,8 (0,7 – 31,3)	0,09
TPMT (U/ml)	0,9 (0,8 – 1,4)	0,19

### **5.2.3.3 Variables clínicas asociadas con la retirada del tratamiento por aparición de intolerancia gastrointestinal.**

En el análisis univariante el tratamiento concomitante con aminosalicilatos, y el valor de la TPMT se asoció con la retirada de AZA por aparición de toxicidad gastrointestinal. Los tratados con mesalazina precisaron con más frecuencia interrumpir el tratamiento, OR 1.36, IC 95% (1.01-1.85). La actividad de la TPMT entre los pacientes en los que se retiró el tratamiento fue significativamente mayor, diferencia de medias 3.14, IC95% (0.08-6.19).

La TPMT tuvo un área bajo la curva para predecir la retirada del tratamiento en caso de toxicidad gastrointestinal de 0,71, IC95% (0,52-0,9). La curva ROC en la que se muestra el área bajo la curva se recoge en la **figura 10**. El valor de TPMT que mejor predijo la retirada del tratamiento fue el de 18,4 con una sensibilidad de 0,73 y una especificidad de 0,67.

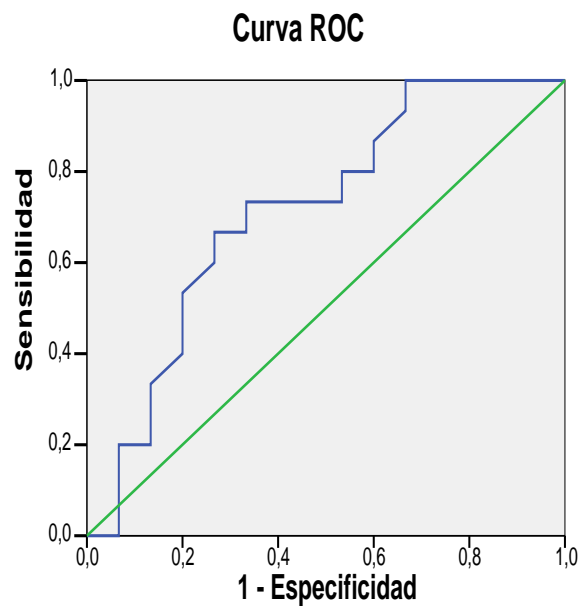
El análisis de las variables asociadas con la retirada de AZA por la aparición de intolerancia se detalla en la **tabla 28**.

En la **figura 11** se puede observar la diferencia en la actividad de la TPMT según su tolerancia a la reintroducción de AZA.

**Tabla 28.** Análisis univariante de las variables asociadas con la retirada de AZA por la aparición de intolerancia gastrointestinal.

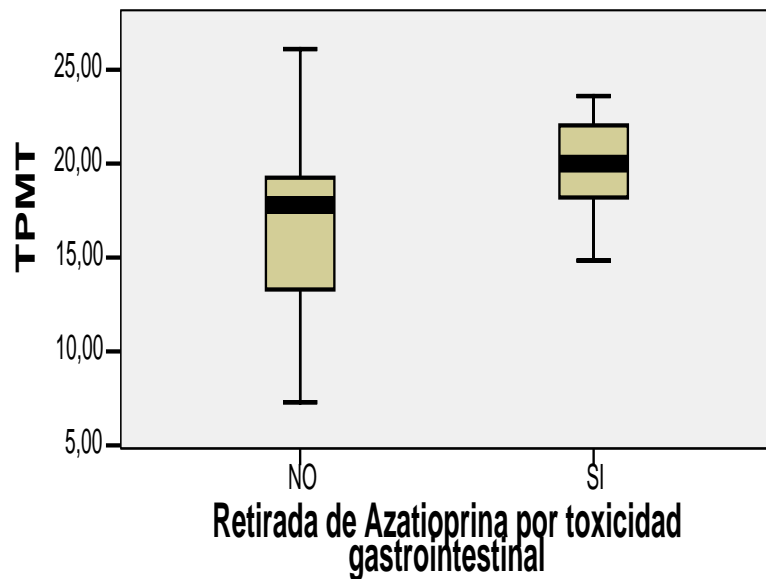
Variable	Retirada (n=15)	No retirada (n=15)	p
Sexo femenino	12 (80%)	9 (60%)	n.s
Edad años	36	35	n.s
EC	11 (73%)	12 (80%)	n.s
Fumador activo	5 (33%)	9 (60%)	n.s
TPMT	19.86	16.72	0.04
Duración enfermedad meses	58.6	55.6	n.s
Infliximab	2 (13,3%)	2 (13%)	n.s
Esteroides	11 (73%)	11(73%)	n.s
Antibióticos	4 (27%)	3 (20%)	n.s
Mesalazina	4 (27%)	0 (-)	0.03

**Figura 10.** Figura ROC con los valores de TPMT para predecir la retirada de AZA por toxicidad.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 11.** Diagrama de cajas con los valores de TPMT en función de la retirada de AZA por toxicidad gastrointestinal.



#### **5.2.3.4 Tolerancia al tratamiento con 6-mercaptopurina.**

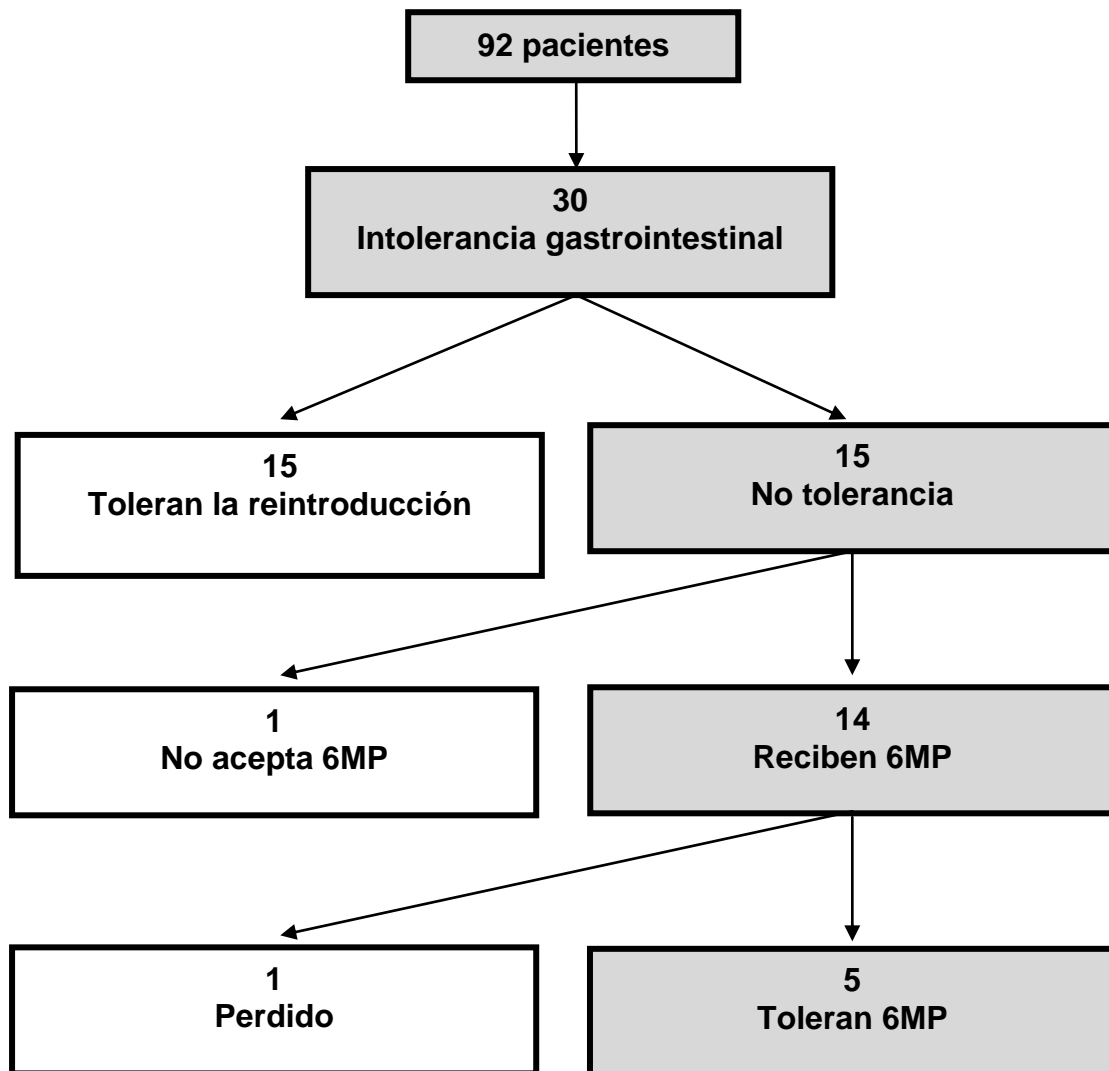
A los pacientes en los que se retiró el tratamiento por la aparición de intolerancia gastrointestinal se les ofreció tratamiento con 6MP, aceptaron todos excepto uno. Un paciente se perdió durante el seguimiento por lo que sólo se pudo valorar su tolerancia en 13 de los pacientes.

De los pacientes tratados con 6MP toleraron la reintroducción 5 pacientes, 5/13 (38%) por protocolo y 5/14 (36%) por intención de tratar. En los restantes reapareció la intolerancia gastrointestinal. La evolución de los pacientes durante el seguimiento se puede ver en la **figura 12**. Ninguna de las variables estudiadas se relacionó con la tolerancia a 6MP (**tabla 29**)

**Tabla 29.** Análisis univariante de variables asociadas a tolerancia a 6MP.

Variable	Tolera (n=5)	No tolera (n=8)	p
Sexo femenino	5 (100%)	5 (63%)	n.s
Edad años	35,6	36,5	n.s
EC	2 (40%)	7 (88%)	n.s
Fumador activo	1 (20%)	3 (38%)	n.s
TPMT	20,06	19,46	n.s
Duración enfermedad meses	52	41	n.s
Infliximab	--	2 (25%)	n.s
Esteroides	4 (80%)	6(75%)	n.s
Antibióticos	--	2 (25%)	n.s
Mesalazina	3 (60%)	1 (12,5%)	n.s

**Figura 12.** Evolución de los pacientes en función de la aparición de toxicidad gastrointestinal durante el seguimiento.



### 5.3. Calidad de vida

---

#### 5.3.1 Calidad de vida en EC

---

En 50 pacientes con EC se inició tratamiento con AZA por indicaciones distintas a prevención de la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 30.** Clasificación de los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal.

<b>Edad</b>
<b>A1:</b> 1 (2%)
<b>A2:</b> 37 (64%)
<b>A3:</b> 12 (24%)
<b>Localización</b>
<b>L1:</b> 17 (34%)
<b>L2:</b> 17 (34%)
<b>L3:</b> 13 (26%)
<b>L4:</b> 3 (6%)
<b>Comportamiento</b>
<b>B1:</b> 25 (50%)
<b>B2:</b> 18 (36%)
<b>B3:</b> 7 (14%)
<b>EPA asociada:</b> 19 (38%)

La edad media de los pacientes fue de 36,7 (DE 11,1) años, con límites de 16 a 70 años. Veintisiete (54%) eran hombres. La duración de la enfermedad fue de 44,6 (DE 57,7) meses, límites de 1 a 268. La mediana de ingresos previos era de 2, con límites de 0 a 14 ingresos, sólo 7 pacientes (14%) no había ingresado antes de iniciar tratamiento con tiopurinas. La mayoría de los pacientes tenían un patrón inflamatorio 25 (50%). Todos los pacientes tuvieron una afectación pura sin participación de tramos proximales y sólo un paciente estaba diagnosticado en edad pediátrica. La clasificación fenotípica de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Montreal se muestra en la **tabla 30**.

Catorce (28%) de los pacientes había sido sometido a cirugía previa. En relación con su hábito tabáquico, la mayoría de pacientes eran fumadores activos, 29 (58%), 5 (10%) eran ex fumadores y 16 (32%) no habían fumado nunca.

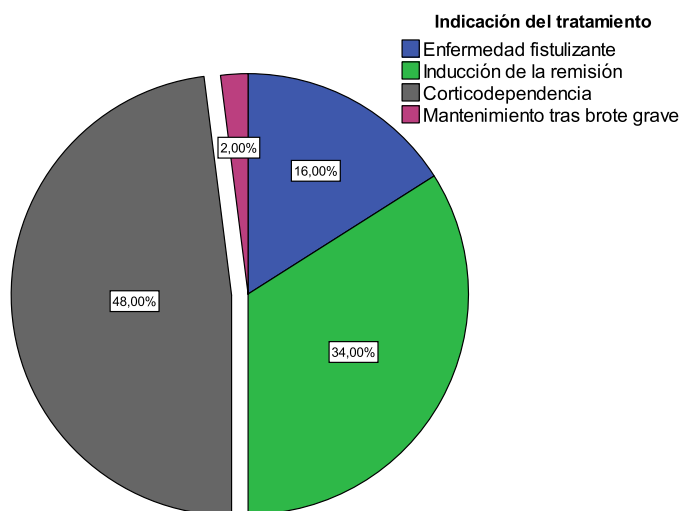
En el momento de iniciar la toma de tiopurinas la mayoría de pacientes estaban con otros fármacos de manera concomitante, sobre todo con esteroides 35 (70%). En la **tabla 31** se recogen los tratamientos que llevaban los pacientes en el momento de iniciar tratamiento con tiopurinas.

**Tabla 31.** Medicación concomitante al inicio del estudio en los pacientes con EC.

Medicación	
Esteroides sistémicos	35 (70%)
Antibióticos	18 (36%)
Infliximab	8 (16%)
Mesalazina	2 (4%)
Tratamiento tópico	1 (2%)

La principal indicación del tratamiento fue la corticodependencia, 24 (48%), y en la mayoría de las ocasiones se inició durante una visita en la consulta externa, 43 (86%). En la **figura 13** se recogen las indicaciones de tratamiento.

**Figura 13.** Diagrama de sectores en los que se representa la frecuencia de las distintas indicaciones de tratamiento en los pacientes con EC.





Al inicio del estudio el valor medio del CDAI era de 132 (DE 87,3), con límites de 2 a 329. Los valores analíticos basales se recogen en la **tabla 32**.

**Tabla 32.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en con EC.

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Rango</b>
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/mcl)</b>	11,27	4,3	4,3 – 21,6
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,2	1,7	8,9 – 17,3
<b>Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>	344	107	181 - 679
<b>PCR (mg/dL)</b>	20,6	33,6	0,1 - 139
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	405	121	225 - 714
<b>VSG</b>	26	21,6	1 -104
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3,89	0,48	2,6 – 4,8

### **5.3.1.1 Valoración basal.**

El valor medio del IBDQ fue de 4,67 (DE 1,15) con límites de 2,26 a 6,91. En el análisis univariante la puntuación global del IBDQ se asoció significativamente al CDAI, al valor de la albúmina basal, al número de ingresos previos y al tratamiento concomitante con esteroides o con Infliximab. La magnitud de la asociación y la significación estadística se muestran en las **tablas 33 y 34**. El valor basal del IBDQ no guardó relación con el género, localización, edad al diagnóstico, comportamiento ni con el resto de variables estudiadas.

**Tabla 33.** Correlación entre el IBDQ basal y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes con EC

	r	p
Actividad clínica (CDAI)	- 0,43	0,01
Edad del paciente en años	-0,06	0,66
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	-0,01	0,96
Número de ingresos previos	-0,29	0,04
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	-0,18	0,21
Hemoglobina (g/dL)	0,10	0,48
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	-0,19	0,19
PCR (mg/dL)	0,12	0,42
Fibrinógeno (mg/dL)	0,06	0,72
VSG	-0,17	0,27
Albúmina (g/dL)	0,29	0,04

**Tabla 34.** Relación en valor basal del IBDQ con las variables cualitativas estudiadas en pacientes con EC.

	SI Media (DE)	NO Media (DE)	p
Mujer	4,74 (1,3)	4,61 (1,1)	0,69
Localización ileal	4,53 (1,3)	4,75 (1,1)	0,52
Patrón evolutivo inflamatorio	4,78 (1,1)	4,57 (1,2)	0,55
Edad al diagnóstico A2 (entre 16 -40 años)	4,34 (1,6)	4,78 (1,2)	0,26
Fumador activo	4,60 (1,1)	4,95 (1,1)	0,29
Indicación por corticodependencia	4,62 (1,1)	4,71 (1,2)	0,79
Tratamiento concomitante con esteroides	4,37 (0,9)	5,35 (1,3)	0,01
Tratamiento concomitante con Infliximab	3,88 (1,2)	4,82 (1,1)	0,03
Cirugía previa	4,59 (1,3)	4,7 (1,1)	0,77
Presencia de enfermedad perianal	4,62 (1,2)	4,7 (1,1)	0,81

En el análisis multivariante, sólo el uso de esteroides al inicio del tratamiento se asoció de forma significativa con peores puntuaciones en el IBDQ. En la **tabla 35** se desglosan los coeficientes y el grado de significación de las distintas variables introducidas en el análisis multivariante.

**Tabla 35.** Análisis multivariante con el valor del IBDQ basal como variable dependiente en pacientes con EC

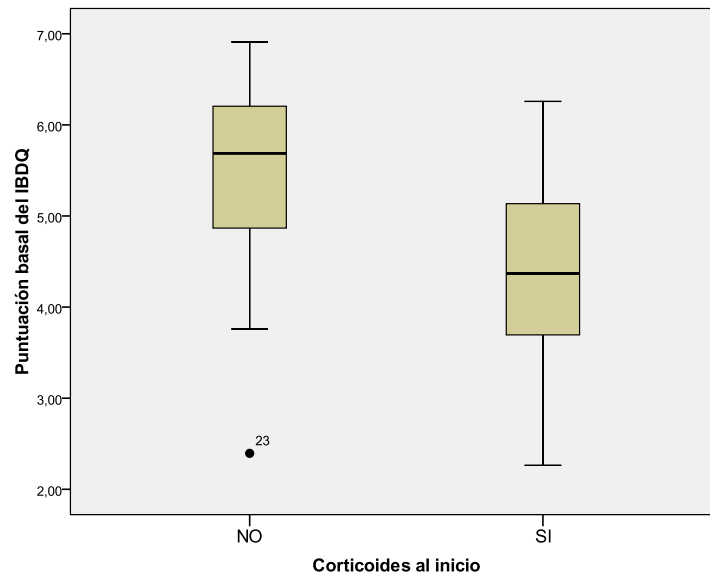
Modelo	Coeficientes no estandarizados	
	B	Sig.
(Constante)	4,654	,001
Infliximab al inicio del tratamiento	-,495	,253
Corticoides al inicio del tratamiento	-,699	,041
CDAI basal	-,003	,177
Albúmina basal	,282	,386
Número de ingresos hospitalarios previos	-,066	,307

La puntuación del IBDQ en función del tratamiento con esteroides se representa gráficamente en la **figura 14**.

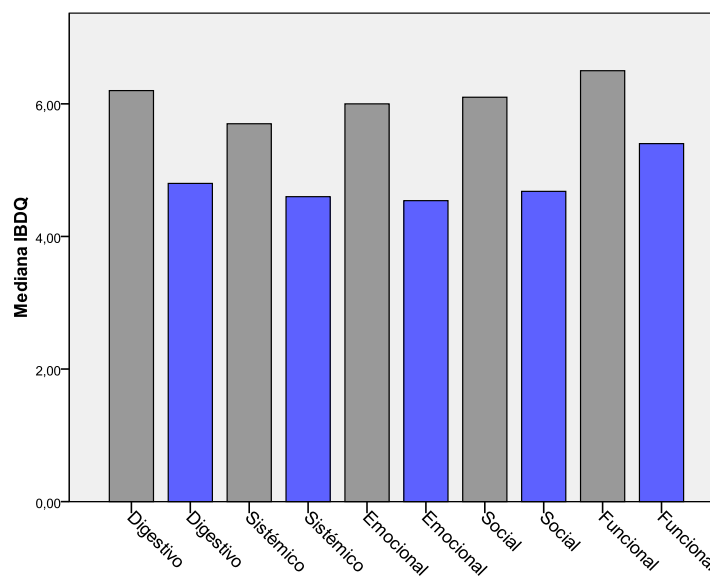
En comparación con pacientes inactivos de una población de referencia, las dimensiones de CV valoradas con el IBDQ obtuvieron cuantitativamente peores resultados como se puede observar en la **figura 15**.

Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron que en comparación con los valores poblacionales de referencia una afectación estadísticamente significativa y mayor a la diferencia mínimamente relevante en todos los dominios estudiados excepto en la función física. El dominio más afectado fue el de rol físico. Las diferencias se detallan en la **tabla 36** y se muestran en la **figura 16**.

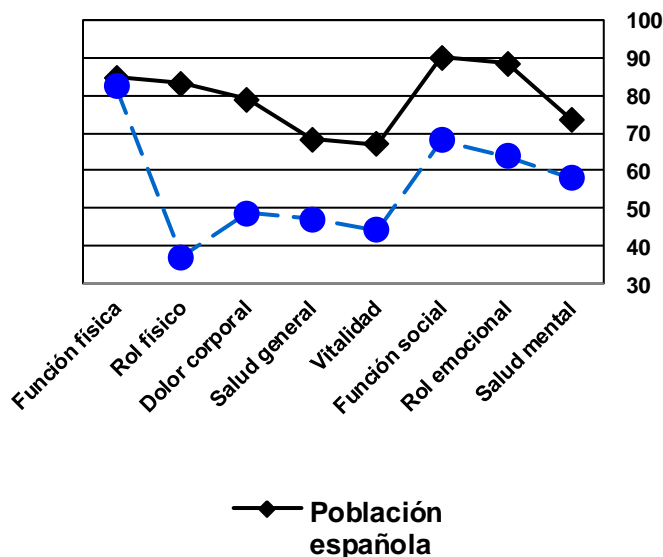
**Figura 14.** Diagrama de cajas en el que se muestra la puntuación basal del IBDQ de los pacientes con EC en función del tratamiento con esteroides.



**Figura 15.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC al inicio del tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



**Figura 16.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con EC antes del inicio del tratamiento.

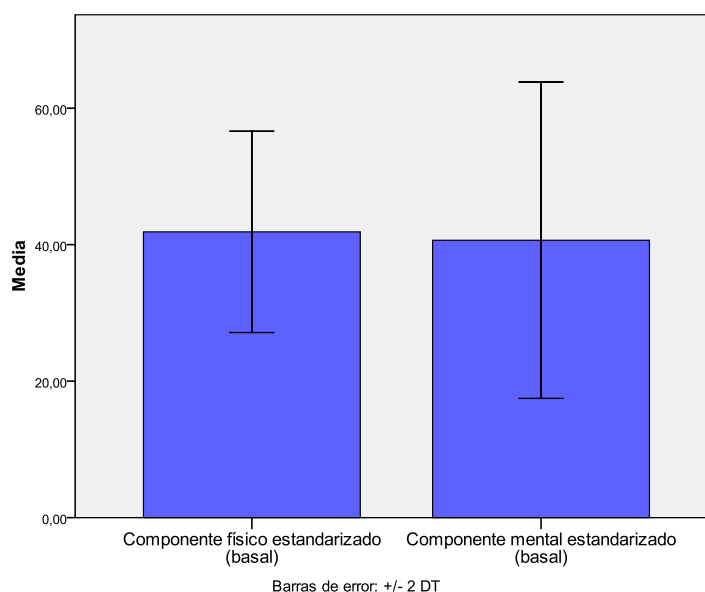


**Tabla 36.** Puntuaciones basales obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 en pacientes con EC Y la población general española.

Dominio	Población española		EC		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
<b>Función física</b>	84,7	24,0	82,3	17,4	2,4	(-4,3 – 9,1)	n.s
<b>Rol físico</b>	83,2	35,2	36,9	41,2	46,3	(36,5 – 56,1)	< 0,05
<b>Dolor corporal</b>	79,0	27,9	48,7	25,6	30,3	(22,5 – 38,1)	< 0,05
<b>Salud general</b>	68,3	22,3	47	16,7	21,3	(15,1 – 27,5)	< 0,05
<b>Vitalidad</b>	66,9	22,1	44	23,1	22,9	(16,8 - 29)	< 0,05
<b>Función social</b>	90,1	20,0	68	24,6	22,1	(16,5 – 29,0)	< 0,05
<b>Rol emocional</b>	88,6	30,1	63,9	42,3	24,7	(16,5 – 33,1)	< 0,05
<b>Salud mental</b>	73,3	20,1	57,8	19,4	14,5	(8,9 – 20,1)	< 0,05

Tanto el componente físico como el mental estandarizado obtuvieron valores inferiores a la población española: el componente físico estandarizado basal fue de media 41,87 (DE 7,37) con máximo de 56,1 y un mínimo de 27,11. El componente mental estandarizado fue de media 40,64 (DE 11,59) con máximo de 58,94 y un mínimo de 11,29. En la **figura 17** ilustra el resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado.

**Figura 17.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con EC



### **5.3.1.2 Valoración a los 6 meses.**

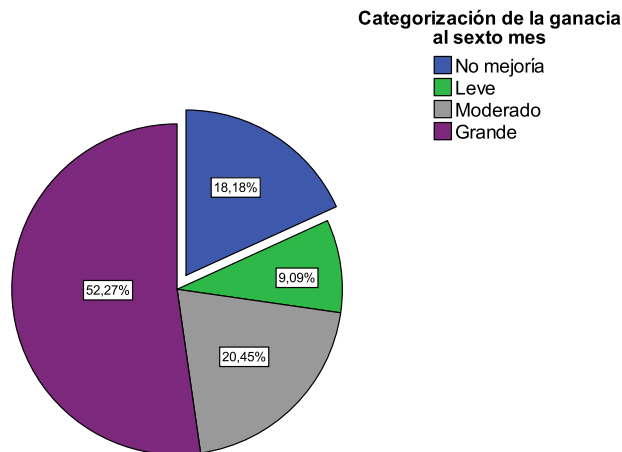
Tres pacientes se perdieron antes de llegar al sexto mes de seguimiento por lo que fueron valorados 47 pacientes (94% de los iniciales), de ellos tres pacientes no cumplieron los cuestionarios de CV. De los tres pacientes valorados que no rellenaron los cuestionarios dos estaban en remisión.

Al sexto mes alcanzaron la remisión clínica 30, 60% por intención de tratar y 62,8% por protocolo. La puntuación media del CDAI fue de 80 (DE 73,4) con límites de 0 a 330.

El valor medio del IBDQ fue de 5,73 (DE 0,98), rango 3,03 – 6,91. El incremento medio del IBDQ fue de 1,08 (DE 1,28), con una ganancia mínima de - 2,20 y una máxima de 3,57. Globalmente el TE de la mejoría fue de 0,94 (grande). Treinta y seis, 81,8% por protocolo y 72% por intención de tratar, mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. Categorizando la magnitud de la ganancia, la mayoría de los pacientes, 23 (52,3% por protocolo y 46% por intención de tratar), tuvieron un cambio grande (cambio > 1 punto), 9 (20,5% por protocolo y 18% por intención

de tratar) moderado y 4 (9,1% por protocolo y 8% por intención de tratar) pacientes leve (cambios en la puntuación menor de 0,5 puntos). Estos porcentajes se pueden ver gráficamente en la **figura 18**.

**Figura 18.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al sexto mes en pacientes con EC.



En el análisis univariante el incremento en el IBDQ desde el inicio hasta el sexto mes se asoció significativamente al CDAI basal, al número de ingresos previos y al tratamiento concomitante con esteroides. La magnitud de la asociación y la significación estadística se muestran en las **tablas 37 y 38**. El incremento en el IBDQ no guardó relación con el género, localización, edad al diagnóstico, comportamiento de la enfermedad, hábito tabáquico ni con el resto de variables estudiadas.

En el análisis multivariante, sólo el uso de esteroides al inicio del tratamiento se asoció de forma significativa con un mayor incremento en el IBDQ desde el inicio hasta el sexto mes. En la **tabla 39** se desglosan los coeficientes y el grado de significación de las distintas variables introducidas en el análisis multivariante.

**Tabla 37.** Correlación en pacientes con EC entre incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes y las variables cuantitativas estudiadas.

	<b>r</b>	<b>p</b>
Actividad clínica (CDAI)	0,37	0,01
Edad del paciente en años	0,01	0,96
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	-0,73	0,64
Número de ingresos previos	0,40	0,01
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	0,13	0,39
Hemoglobina (g/dL)	-0,16	0,29
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	0,23	0,13
PCR (mg/dL)	0,03	0,85
Fibrinógeno (mg/dL)	0,01	0,98
VSG	0,29	0,12
Albúmina (g/dL)	-0,29	0,06

**Tabla 38.** Relación en pacientes con EC entre el incremento del IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes con las variables cualitativas estudiadas.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>p</b>
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	
Mujer	0,97 (0,95)	1,13 (1,40)	0,67
Localización ileal	0,96 (0,78)	1,09 (1,39)	0,67
Patrón evolutivo inflamatorio	1,35 (1,16)	0,78 (1,24)	0,13
Edad al diagnóstico A2 (entre 16 -40 años)	1,18 (1,35)	1,01 (1,19)	0,69
Fumador activo	1,08 (1,03)	1,02 (1,66)	0,89
Indicación por corticodependencia	1,15 (1,30)	0,97 (1,16)	0,63
Tratamiento concomitante con esteroides	1,37 (1,23)	0,31 (0,83)	0,01
Tratamiento concomitante con infliximab	1,73 (0,80)	0,92 (1,25)	0,11
Cirugía previa	0,65 (1,04)	1,22 (1,27)	0,16
Presencia de enfermedad perianal	1,02 (1,31)	1,07 (1,19)	0,87

Los 5 dominios del IBDQ mejoraron de manera significativa en relación a su valor basal; el mayor incremento lo obtuvieron las dimensiones emocional y funcional que también obtuvieron un tamaño de efecto grande, el dominio síntomas digestivos obtuvo el menor incremento con un tamaño de efecto pequeño. Los distintos valores con la diferencia en relación con la puntuación basal, la significación estadística y el TE de cada una de las dimensiones se muestran en la **tabla 40**.



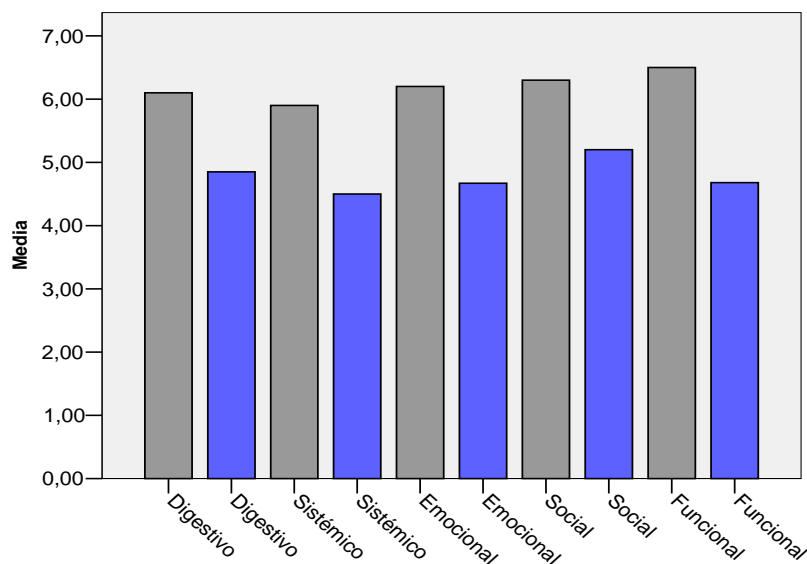
**Tabla 39.** Análisis multivariante con el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes como variable dependiente. Pacientes con EC.

	Coeficientes no estandarizado s	
	B	Sig.
(Constante)	1,703	,319
Número de ingresos hospitalarios previos	,131	,082
Corticoides al inicio	,809	,048
CDAI basal en la primera visita	,001	,563
Albúmina basal	-,440	,283

Si comparamos los valores obtenidos a los 6 meses con los valores que tomamos como referencia todos los dominios obtuvieron valores puntuaciones cuantitativamente inferiores, estas diferencias fueron mayores a la diferencia mínima significativa sólo en los dominios sistémico, emocional y funcional. Esta comparación se puede ver gráficamente en la **figura 19**.

De los 8 dominios de SF-36, todos mejoraron de forma estadísticamente significativa y con una diferencia mayor de 10 (diferencia mínima significativa) excepto la función física y salud general. El TE fue grande en los dominios de salud mental y dolor corporal.

**Figura 19.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



**Tabla 40.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 6 meses.

	Basal Media (DE)	6 meses Media (DE)	Diferencia basal – 6 meses		
			Media (IC95%)	P (*)	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	4,88 (1,01)	5,77 (1,15)	0,89 (0,33 – 1,45)	0,001	0,08
Sistémico	4,27 (1,32)	5,22 (1,37)	0,95 (0,25-1,66)	0,004	0,72
Emocional	4,52 (1,14)	5,76 (0,96)	1,24 (0,67-1,81)	0,001	1,09
Social	5,02 (1,52)	6,08 (1,39)	1,05 (0,36-1,74)	0,001	0,69
Funcional	4,48 (1,47)	5,75 (1,08)	1,27 (0,60-1,93)	0,001	0,86
<b>SF-36:</b>					
Función física	82,3 (17,4)	85,1 (17,5)	2,8 ( -5,4-11,1)	1	0,16
Rol físico	36,9 (41,2)	65,5 (43,8)	28,5 ( 7,6-49,4)	0,004	0,69
Dolor corporal	48,7 (25,6)	71,9 (28,3)	23,2 (9,9-36,5)	0,001	0,90
Salud general	47 (16,7)	54,8 (20,2)	7,8 (-1,7-17,3)	0,145	0,47
Vitalidad	44 (23,1)	60,5 (24,9)	16,4 (4,5-28,4)	0,003	0,71
Función social	68 (24,6)	83 (19,1)	15,1 (3,7-26,4)	0,005	0,61
Rol emocional	63,9 (42,3)	89,7 (27)	25,8 (7,3-44,3)	0,003	0,61
Salud mental	57,8 (19,4)	74,4 (17,4)	16,2 (7-26,1)	0,001	0,84

(\*) Ajustada con la corrección de Bonferroni

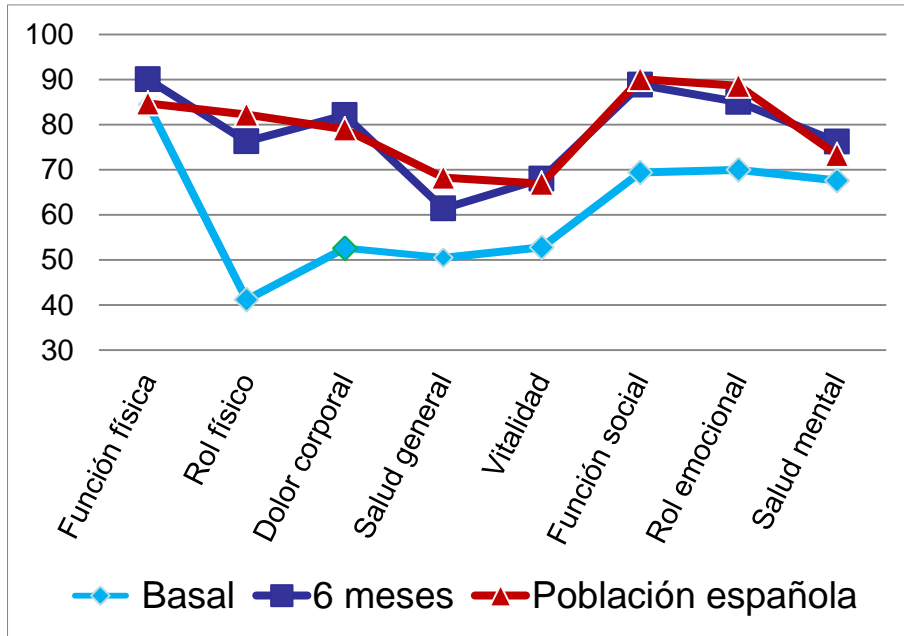
La media de las puntuaciones del SF-36 obtenidas a los 6 meses sólo fue similar a las de la población española en función física, dolor corporal, rol emocional y salud mental. El resto de dominios obtuvieron una puntuación significativamente inferior a las de la población general española y con diferencia superior a la diferencia mínima significativa (5 puntos). Estos resultados se exponen detalladamente en la **tabla 41** y se muestran gráficamente en la **figura 20**.

**Tabla 41.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con EC y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los 6 meses de tratamiento.

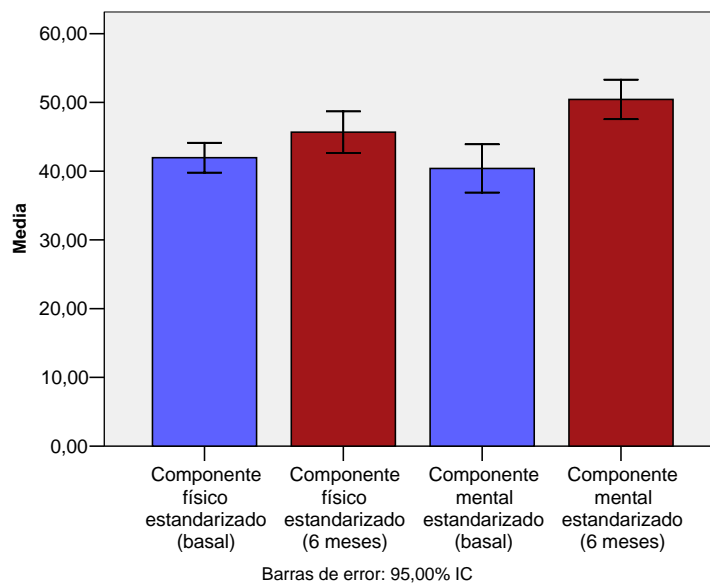
Dominio	Población Española		Enfermedad Crohn		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	85,1	17,5	-0,4	(-7,1 - 6,3)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	65,5	43,8	17,7	(7,9 - 27,5)	0,01
Dolor corporal	79,0	27,9	71,9	28,3	7,1	(-0,7 - 14,9)	n.s
Salud general	68,3	22,3	54,8	20,2	13,5	(7,3 - 19,7)	0,01
Vitalidad	66,9	22,1	60,5	24,9	6,4	(0,3 - 12,5)	0,01
Función social	90,1	20,0	83	19,1	7,1	(1,5 - 12,7)	0,01
Rol emocional	88,6	30,1	89,7	27	-1,1	(-9,5 - 7,3)	n.s
Salud mental	73,3	20,1	74,4	17,4	-1,1	(-6,7 - 4,5)	n.s

El componente físico estandarizado al sexto mes fue de media 45,7 (DE 10,1) con máximo de 59,4 y un mínimo de 19,6, mientras que el componente mental estandarizado fue de media 50,4 (DE 9,6) con máximo de 62,4 y un mínimo de 18,5. En la **figura 21** se ilustra el resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado

**Figura 20.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con EC antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses.



**Figura 21.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con EC.



## Curación mucosa e influencia en la CV

Aceptaron al sexto mes la realización de una colonoscopia 20 (42,5%) de los 47 pacientes que se pudieron valorar al sexto mes lo que representa un 40% de los incluidos inicialmente. La actividad clínica valorada mediante el CDAI entre aquellos pacientes que no aceptaron la colonoscopia fue de 133 (DE 90) de media, similar a los que si la aceptaron 131 (DE 85). Tampoco hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes en remisión entre los que se realizaron a la endoscopia y los que no como se muestra en la **tabla 42**. Aquellos pacientes que aceptaron la realización de la endoscopia tenían un recuento menor de leucocitos en relación con los que no la aceptaron -diferencia de medias de  $1,78 \cdot 10^3/\text{mcl}$  con un IC95% (0,73 – 3,48), en la **tabla 43** se detallan los valores de las variables estudiadas en función de la aceptación de la colonoscopia.

**Tabla 42.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica.

		Remisión clínica al sexto mes		Total
		No	Si	
Aceptan colonoscopia	Si	<b>6</b>	<b>14</b>	<b>20</b>
	No	<b>11</b>	<b>16</b>	<b>27</b>
Total		<b>17</b>	<b>30</b>	<b>47</b>

**Tabla 43.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron.

	Aceptan la colonoscopia		
	Si	No	P
PCR ( mg/dL)	26,2 (37,1)	17 (31,1)	0,73
VSG	31 (22)	22 (21)	0,89
Fibrinógeno (mg/dl)	401 (129)	409 (116)	0,79
Leucocitos ( $10^3/\text{mcl}$ )	10,6 (3,85)	11,7 (4,23)	0,04
Plaquetas ( $10^9/\text{L}$ )	339 (116)	347 (102)	0,54
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (1,82)	13,2 (1,71)	0,89
Albúmina (g/dL)	4,2 (0,4)	4,3 (0,47)	0,68

Nueve de los 20 pacientes que aceptaron la realización de colonoscopia alcanzaron la cicatrización mucosa: 45% por protocolo y un 18% por intención de tratar. Todos los pacientes que alcanzaron la cicatrización mucosa estaban en remisión clínica. En la **tabla 44** se muestra la curación mucosa en función de la remisión clínica.

**Tabla 44.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes en remisión clínica en función de la remisión endoscópica.

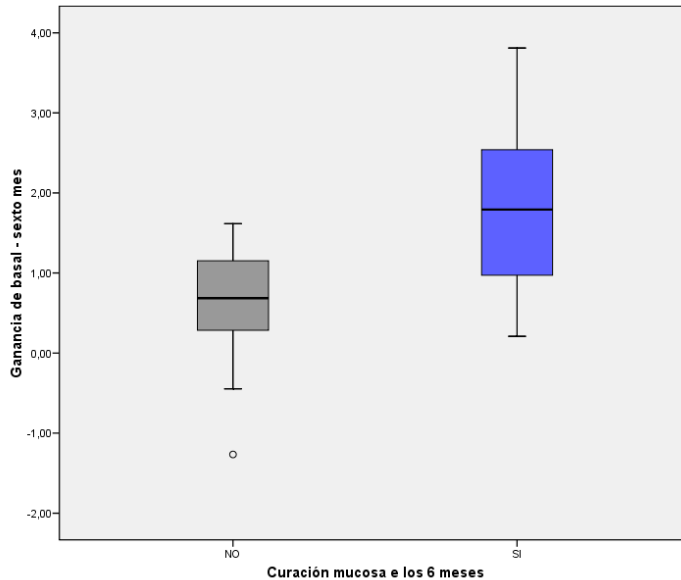
		Curación mucosa al sexto mes		
		NO	SI	Total
Remisión clínica al sexto mes	NO	<b>6</b>	<b>0</b>	6
	SI	<b>5</b>	<b>9</b>	14
Total		11	9	20

La ganancia en el IBDQ fue significativamente mayor entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa: 1,90 (DE 1,11) frente 0,53 (DE 0,86). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,008$ ) y se muestra gráficamente en la **figura 22**.

Cuantitativamente todos los dominios del IBDQ obtuvieron significativamente mejores puntuaciones entre los pacientes que habían alcanzado la curación mucosa. La diferencia fue mayor de 1 en los dominios digestivo, social y funcional y el tamaño de efecto fue grande en todos los dominios.

Todas las dimensiones del SF-36 obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes que habían alcanzado curación mucosa. Todas las diferencias fueron mayores a 5, aunque sólo alcanzó significación estadística la función social. El TE fue grande en todas las dimensiones excepto salud general, vitalidad y rol emocional. Las diferencias entre los distintos dominios del IBDQ y del SF-36 se muestran en la **tabla 45**.

**Figura 22.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia del IBDQ en pacientes con EC al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas.



**Tabla 45.** Puntuaciones obtenidas a los 6 meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

	Curación mucosa (SI)	Curación mucosa (NO)	Diferencia media (IC95%)	TE	p
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	6,52 (0,34)	5,45 (1,14)	1,07 (0,24-1,90)	3,14	0,01
Sistémico	6,13 (0,35)	5,16 (1,41)	0,97 (-0,05 - 1,99)	2,77	0,06
Emocional	6,45 (0,36)	5,88 (0,70)	0,57 (0,02 - 1,12)	1,58	0,04
Social	6,82 (0,41)	5,26 (1,59)	1,56 (0,40 - 2,71)	3,80	0,01
Funcional	6,67 (0,23)	5,36 (1,11)	1,30 (0,49 - 2,10)	5,6	0,01
<b>SF-36:</b>					
Función física	95,6 (7,68)	89 (11,97)	6,6 (-3,31 - 6,42)	0,85	0,17
Rol físico	94,4 (16,67)	60 (51,48)	34,4 (-3,50 - 72,4)	2,06	0,07
Dolor corporal	88,4 (11,91)	75,4 (20,58)	13,04 (-3,5 - 29,6)	1,09	0,11
Salud general	63,7 (13,47)	58,6 (17,55)	5,07 (-10,2 - 20,3)	0,37	0,49
Vitalidad	72,2 (17,16)	65 (23,69)	7,22 (-13,1 - 27,5)	0,41	0,46
Función social	98,6 (4,17)	85 (16,46)	13,61(1,7 - 25,6)	3,26	0,02
Rol emocional	96,3 (11,11)	90 (31,62)	6,29 (-17,2 - 29,8)	0,57	0,57
Salud mental	87,1 (10,15)	78,8 (17,69)	8,31 (-5,9 - 22,5)	0,81	0,23

### **5.3.1.3 Valoración a los 12 meses.**

De todos los pacientes incluidos prolongaron el seguimiento hasta un año 42. Durante el seguimiento se perdieron 8 (3 ya se habían perdido en el control de los 6 meses), por tanto fueron valorados 34 (81%) de 42. De ellos, un paciente (estaba en remisión) no cumplimentó los cuestionarios de CV.

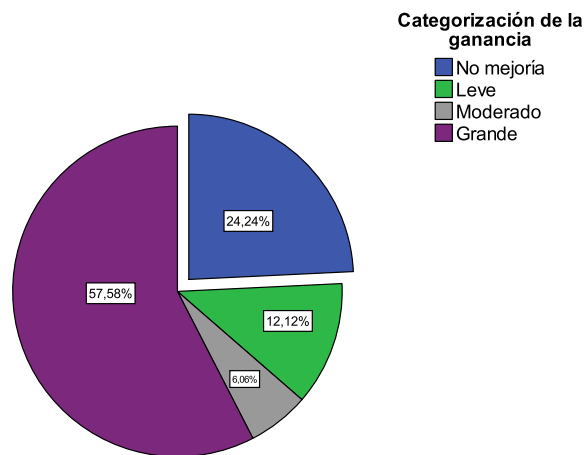
Al año estaban en remisión clínica 23, 54,7% por intención de tratar y 67,6% por protocolo, pacientes. La puntuación media del CDAI fue de 67,2 (DE 57,7) con límites de 0 a 203.

El valor medio del IBDQ fue de 5,83 (DE 1,18), rango 2,70 – 6,98. Veinticinco (75,8% por protocolo y 59,5% por intención de tratar) pacientes mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. El incremento medio del IBDQ fue de 1,05 (DE 1,22), con una ganancia mínima de -1,97 y una máxima de 3,81. Globalmente el TE de la mejoría fue de 0,92 (grande). Categorizando la magnitud de la ganancia, la mayoría de los pacientes, 19 (57,6% por protocolo y 45,2% por intención de tratar), tuvieron un cambio grande (cambio > 1 punto), 2 (6,1% por protocolo y 4,7% por intención de tratar) moderado y 4 (12,1% por protocolo y 9,5% por intención de tratar) pacientes leve (cambios en la puntuación menor de 0,5 puntos). Estos porcentajes se pueden ver gráficamente en la **figura 23**.

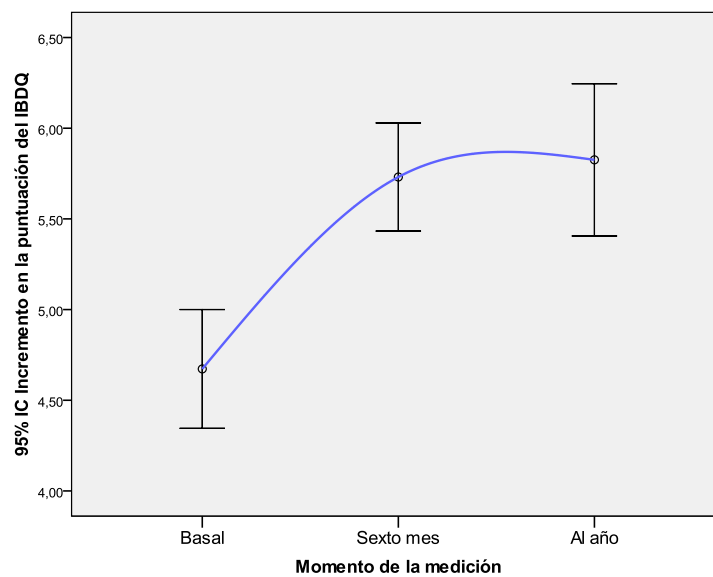
El incremento del IBDQ a lo largo del estudio fue estadísticamente significativo, tanto en los contrastes lineales ( $p=0,001$ ) como cuadráticos ( $p=0,022$ ). La evolución de los valores del IBDQ a lo largo del estudio se representa gráficamente en la **figura 24**.



**Figura 23.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al año en pacientes con EC



**Figura 24.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses en pacientes con EC.



En el análisis univariante el incremento en el IBDQ desde el inicio hasta el año de seguimiento se asoció significativamente al número de ingresos previos y al tratamiento concomitante con esteroides. La magnitud de la asociación y la significación estadística se muestran en las **tablas 46 y 47**. El incremento en el IBDQ no guardó relación con el género, localización, edad al diagnóstico,

comportamiento de la enfermedad, hábito tabáquico ni con el resto de variables estudiadas.

En el análisis multivariante, sólo la cirugía previa y el número de ingresos hospitalarios previos se asoció de forma significativa con un menor incremento en el IBDQ desde el inicio hasta el año de tratamiento. En la **tabla 48** se desglosan los coeficientes y el grado de significación de las distintas variables introducidas en el análisis multivariante.

**Tabla 46.** Correlación entre incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año mes y las variables cuantitativas estudiadas.

	r	p
Actividad clínica (CDAI)	0,12	0,52
Edad del paciente en años	-0,15	0,39
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	-0,26	0,14
Número de ingresos previos	0,40	0,02
Leucocitos ( $10^3/\text{mcl}$ )	0,11	0,56
Hemoglobina (g/dL)	0,04	0,84
Plaquetas ( $10^9/\text{L}$ )	0,18	0,32
PCR (mg/dL)	-0,06	0,72
Fibrinógeno (mg/dL)	0,03	0,87
VSG	0,22	0,23
Albúmina (g/dL)	-0,31	0,09

**Tabla 47.** Relación en incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año de tratamiento con las variables cualitativas estudiadas.

	SI Media (DE)	NO Media (DE)	p
Mujer	0,76 (1,23)	0,77 (1,23)	0,17
Localización ileal	0,87 (1,52)	1,16 (1,22)	0,59
Patrón evolutivo inflamatorio	1,17 (1,11)	0,99 (1,47)	0,69
Edad al diagnóstico A2 (entre 16 -40 años)	1,11 (1,58)	1,08 (1,19)	0,95
Fumador activo	1,17 (1,12)	0,96 (1,71)	0,68
Indicación por corticodependencia	1,28 (1,33)	0,85 (1,23)	0,34
Tratamiento concomitante con esteroides	1,46 (1,17)	0,08 (1,03)	0,004
Tratamiento concomitante con infliximab	1,25 (1,06)	1,04 (1,35)	0,71
Cirugía previa	0,40 (1,47)	1,34 (1,14)	0,06
Presencia de enfermedad perianal	1,15 (1,17)	1,04 (1,39)	0,81

**Tabla 48.** Análisis multivariante con el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año como variable dependiente.

**Coeficientes <sup>(a)</sup>**

	Coeficientes estandarizados	
	Beta	Sig.
(Constante)		,344
Cirugía previa	-0,381	,025
Corticoides al inicio	0,310	,053
Numero de ingresos hospitalarios previos	0,464	,007
Albúmina basal	-0,135	,377

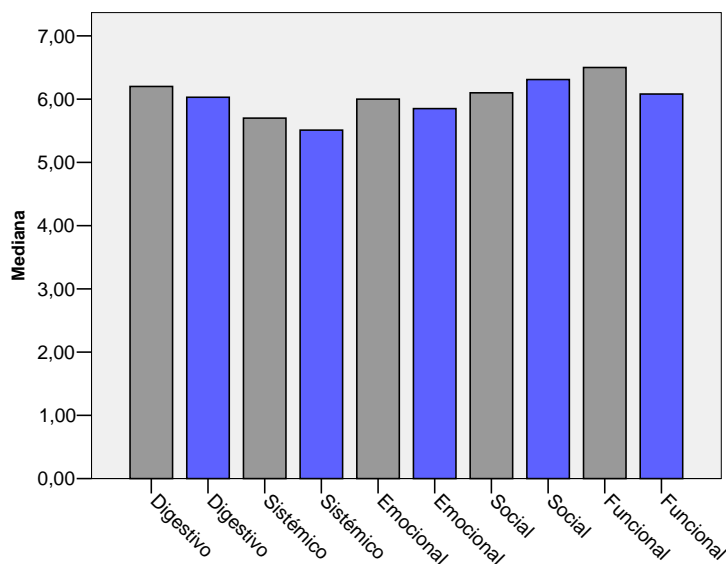
a Variable dependiente: Ganancia en la puntuación basal-año

Los 5 dominios del IBDQ mejoraron de manera significativa en relación a su valor basal, la ganancia fue mayor a 1 en todos los dominios y el TE fue grande en todos los dominios excepto en la función social, todos los detalles se muestran en la **tabla 49**.

Si comparamos los valores obtenidos a los 12 meses con los valores que tomamos como referencia todos los dominios excepto el social obtuvieron valores puntuaciones cuantitativamente inferiores, si bien, estas diferencias no fueron mayores a la diferencia mínima significativa. Esta comparación se puede ver gráficamente en la **figura 25**.

Los 8 dominios del SF-36 obtuvieron en este momento una ganancia mayor de 10 (diferencia mínima significativa), esta ganancia fue estadísticamente significativa en todos excepto el rol emocional. El TE fue grande en los dominios rol físico, salud general, vitalidad, función social y salud mental. Los valores medios de los distintos dominios así como las diferencias se muestran en la **tabla 49**.

**Figura 25.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC tras 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



La media de las puntuaciones del SF-36 obtenidas a los 12 meses fue similar a las de la población general española aunque cuantitativamente inferiores en las dimensiones de rol físico, dolor corporal, salud general, función social y rol emocional. Esta diferencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, fue superior a la diferencia mínima significativa (5 puntos) en las dimensiones de salud general y rol emocional. La dimensión de función física fue significativamente mayor en los pacientes con EC que en la población española. Estos resultados se exponen detalladamente en la **tabla 50** y se muestran gráficamente en la **figura 26**.

**Tabla 49.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 12 meses.

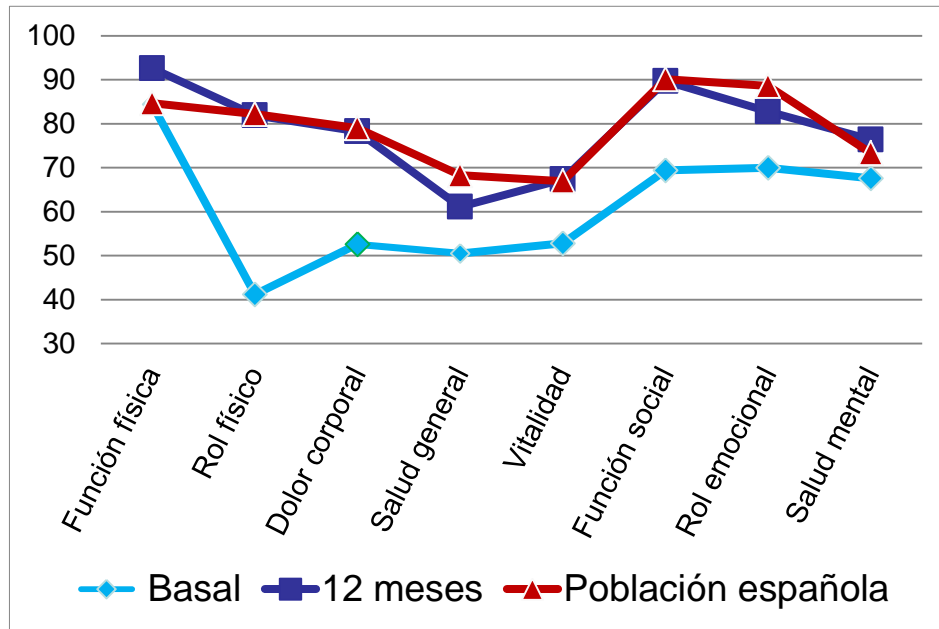
	Basal Media (DE)	Año Media (DE)	Diferencia basal – 12 meses		
			Media (IC95%)	P (*)	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	4,88 (1,01)	6,03 (1,08)	1,08 (0,47-1,69)	0,001	1,07
Sistémico	4,27 (1,32)	5,51 (1,36)	1,13 (0,38-1,89)	0,001	0,86
Emocional	4,52 (1,14)	5,85 (1,11)	1,22 (0,61-1,83)	0,001	1,07
Social	5,02 (1,52)	6,31 (1,04)	1,11 ( 0,37-1,85)	0,001	0,73
Funcional	4,48 (1,47)	6,08 (1,08)	1,44 (0,73-2,16)	0,001	0,98
<b>SF-36:</b>					
Función física	82,3 (17,4)	92,6 (10,8)	10,2 (1,3-19,1)	0,019	0,59
Rol físico	36,9 (41,2)	81,9 (33,3)	43,5 (20,9-66,0)	0,001	1,06
Dolor corporal	48,7 (25,6)	78,3 (23,2)	29,6 (15,3-43,9)	0,001	0,61
Salud general	47 (16,7)	61,1 (19,1)	14,6 (4,34-24,9)	0,002	0,87
Vitalidad	44 (23,1)	67,4 (22,1)	22,5 (9,6-35,5)	0,001	0,97
Función social	68 (24,6)	89,7 (19,2)	20,3 (8,1-32,6)	0,001	0,83
Rol emocional	63,9 (42,3)	82,8 (34)	17,4 (-2,5-37,3)	0,109	0,41
Salud mental	57,8 (19,4)	76,4 (19)	18,3 (8,0-28,6)	0,001	0,94

(\*) Ajustada con la corrección de Bonferroni

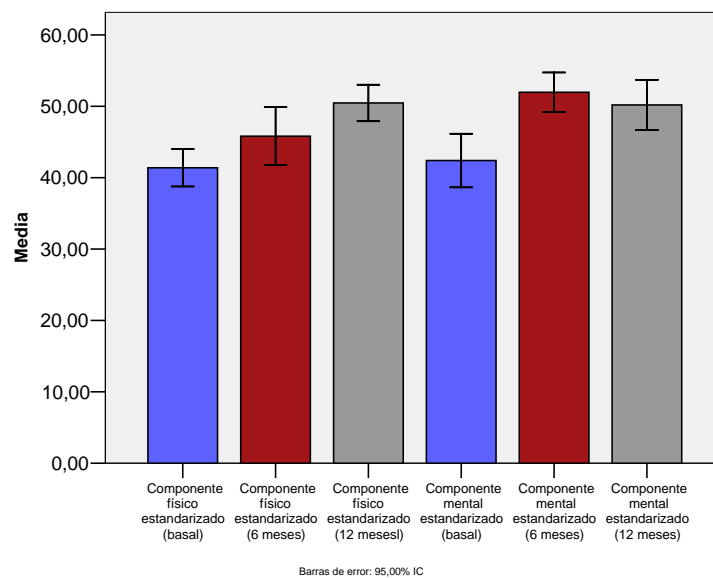
**Tabla 50.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con EC y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los 12 meses de tratamiento.

Dominio	Población Española		Enfermedad Crohn		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	92,6	10,8	7,9	(1,24 – 14,6)	0,001
Rol físico	83,2	35,2	81,9	33,3	-1,3	(-11,1 – 8,5)	n.s
Dolor corporal	79,0	27,9	78,3	23,2	-0,7	(-8,5 – 7,1)	n.s
Salud general	68,3	22,3	61,1	19,1	-7,2	(-26,8 – 12,4)	n.s
Vitalidad	66,9	22,1	67,4	22,1	0,5	(-5,6 – 6,6)	n.s
Función social	90,1	20,0	89,7	19,2	-0,4	(-5,9 – 5,2)	n.s
Rol emocional	88,6	30,1	82,8	34,0	-5,8	(-14,2 – 2,6 )	n.s
Salud mental	73,3	20,1	76,4	19,0	3,1	(-2,5 – 8,7)	n.s

**Figura 26.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con EC a los 12 meses de seguimiento.



**Figura 27.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado a lo largo del seguimiento en pacientes con EC



El componente físico estandarizado fue de media 50,5 (DE 7,1) con máximo de 63,5 y un mínimo de 30,8; mientras que el componente mental estandarizado fue de media 50,2 (DE 21,4) con máximo de 61,5 y un mínimo de 21,4 (**figura 27**).

### Curación mucosa e influencia en la CV

Aceptaron la realización de una colonoscopia al año 20 (58,8%) de los 34 pacientes que se pudieron valorar (47,6% de todos los pacientes con un año de seguimiento). La actividad clínica valorada mediante el CDAI entre aquellos pacientes que no aceptaron la colonoscopia fue de 87,50 (DE 25,86) de media, similar a los que si la aceptaron, 56,65 (DE 50,12). Tampoco hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes en remisión entre los que se realizaron a la endoscopia y los que no como se muestra en la **tabla 51**. Aquellos pacientes que aceptaron la realización de la endoscopia tenían un recuento menor de leucocitos en relación con los que no la aceptaron -diferencia de medias de  $2,25 \cdot 10^3/\text{mcl}$  con un IC95% (6,12- 3,89)-, en la **tabla 52** se detallan los valores de las variables estudiadas en función de la aceptación de la colonoscopia.

**Tabla 51.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica.

		Remisión clínica al año		Total
		No	Si	
Aceptan colonoscopia	Si	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>20</b>
	No	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>14</b>
Total		<b>11</b>	<b>23</b>	<b>34</b>

**Tabla 52.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron.

	Aceptan la colonoscopia		
	Si	No	P
PCR ( mg/dL)	2,95 (3,8)	6,4 (5,9)	0,08
VSG	28,176 (23)	24,4 (20,2)	0,72
Fibrinógeno (mg/dl)	380,08 (103)	375 (74)	0,91
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	5,67 (1,57)	7,92 (1,97)	0,01
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	238 (108)	281 (121)	0,36
Hemoglobina (g/dL)	17,9 (19,7)	13,2 (1,76)	0,48
Albúmina (g/dL)	5,782 (6,31)	4,050 (0,4)	0,42

Once de los 20 pacientes que aceptaron la realización de colonoscopia alcanzaron la cicatrización mucosa: 55% (11/20) por protocolo y un 26,2% (11/42) por intención de tratar.

Todos los pacientes excepto uno de los que alcanzaron la cicatrización mucosa estaban en remisión clínica (10/11, 91%). En la **tabla 53** se muestra la curación mucosa en función de la remisión clínica.

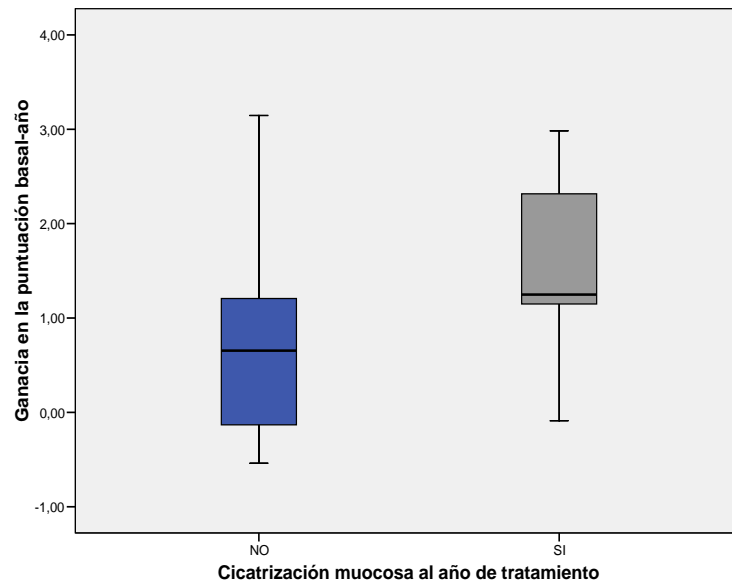
**Tabla 53.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes en remisión clínica en función de la remisión endoscópica.

		Curación mucosa al año		
		NO	SI	Total
Remisión clínica al año	NO	<b>3</b>	<b>1</b>	4
	SI	<b>6</b>	<b>10</b>	16
Total		9	11	20

La ganancia en el IBDQ fue mayor entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa: 1,53 (DE 1,01) frente 0,79 (DE 1,19), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Esta diferencia se muestra gráficamente en la **figura 28**.



**Figura 28.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia en IBDQ al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas de los pacientes con EC.



Cuantitativamente todos los dominios del IBDQ obtuvieron mejores puntuaciones entre los pacientes que habían alcanzado la curación mucosa, aunque sólo el dominio emocional alcanzó significación estadística. La diferencia no fue mayor de 1 en ningún dominio aunque el TE fue grande en todos los dominios.

Todas las dimensiones del SF-36 obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes que habían alcanzado curación mucosa. Todas las diferencias fueron mayores a 5 excepto la función física, aunque sólo alcanzó significación estadística la salud mental que fue la única dimensión que obtuvo un TE grande. Las diferencias entre los distintos dominios del IBDQ y del SF-36 se muestran en la **tabla 54**.

**Tabla 54.** Puntuaciones obtenidas a los 6 meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

	Curación mucosa (SI)	Curación mucosa (NO)	Diferencia media (IC95%)	TE	p
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	6,52 (0,51)	5,81 (1,22)	0,71 (-0,25 - 1,68)	1,4	0,13
Sistémico	6,09 (0,78)	5,24 (1,25)	0,85 (-0,11 - 1,80)	1,1	0,08
Emocional	6,37 (0,61)	5,55 (0,91)	0,82 (0,10 - 1,53)	1,3	0,03
Social	6,81 (0,29)	6,20 (0,99)	0,61 (-0,15 - 1,39)	2,1	0,10
Funcional	6,50 (0,62)	5,95 (0,92)	0,54 (-0,18 - 1,27)	0,9	0,13
<b>SF-36:</b>					
Función física	96,8 (4,04)	94,5 (7,26)	2,3 (-3,53 - 2,37)	0,6	0,39
Rol físico	90,9 (30,15)	77,8 (26,35)	13,1 (-13,80 - 40,1)	0,4	0,31
Dolor corporal	84,2 (20,91)	76,6 (25,09)	7,7 (-13,87 - 29,31)	0,4	0,46
Salud general	71,0 (18,15)	61,5 (18,11)	9,5 (-7,60 - 26,65)	0,5	0,25
Vitalidad	74,5 (18,90)	61,7 (18,54)	12,8 (-4,81 - 30,57)	0,7	0,14
Función social	95,4 (15,07)	90,3 (12,14)	5,1 (-7,90 - 18,3)	0,3	0,41
Rol emocional	93,9 (20,10)	81,5 (37,68)	12,4 (-15,16 - 40,1)	0,6	0,35
Salud mental	86,1 (11,50)	69,8 (20,01)	16,4 (1,42 - 31,4)	1,4	0,03

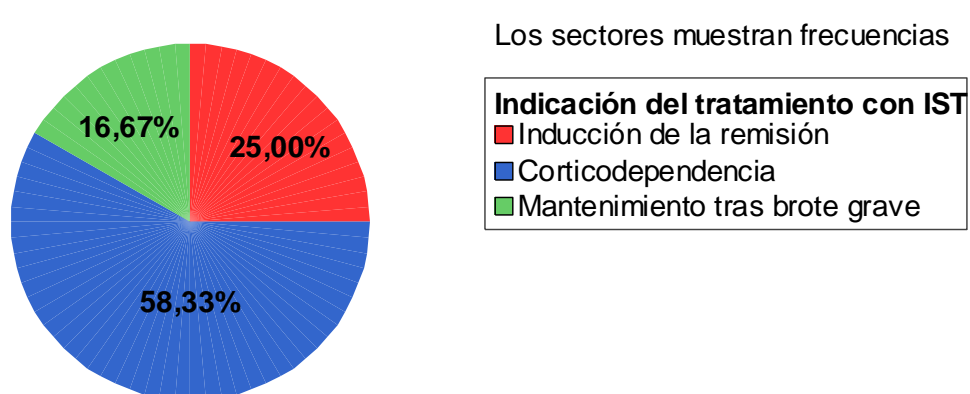
### 5.3.2 Calidad de vida en CU

---

Veinticuatro pacientes con CU comenzaron tratamiento con AZA. La edad media de los pacientes fue de 38 (DE 11,7) años, límites de 16 a 67 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 45,9 (DE 62,7) meses, límites de 1 a 168. La mediana de ingresos hospitalarios previos era de 1,5, con límites de 0 a 6. Sólo 3 (12,5%) de los pacientes no habían ingresado previamente. El valor medio de la TPMT fue de 20 (DE 4,9) UI/ml con límites de 8,41 a 35,7.

La mayor parte de los pacientes comenzaron el tratamiento por corticodependencia, 14 (58,3%). Las indicaciones para el inicio del tratamiento se muestran en la **figura 29**. La indicación de tratamiento inmunosupresor se estableció en su mayoría, 16 (66,7%), durante una visita en consultas externas. En relación con el hábito tabáquico, 16 (66,7%) eran no fumadores, 4 (16,7%) eran ex-fumadores y 4 (16,7%) no fumaban en el momento de la inclusión.

**Figura 29.** Gráfico de sectores que muestra las indicaciones de tratamiento con AZA en pacientes con CU. Los sectores muestran frecuencias.



A lo largo del seguimiento 5 (16,7%) pacientes abandonaron el tratamiento, tres por la aparición de efectos adversos (dos por artralgias y uno por toxicidad

gastrointestinal) y dos por ineficacia clínica (necesidad de cirugía), a los 6 y 8 meses respectivamente.

La mayoría, 17 (70,8%), de los pacientes estaba en tratamiento con esteroides al inicio del estudio. Los tratamientos concomitantes al inicio del tratamiento se recogen en la **tabla 55**. Los valores analíticos basales se recogen en la siguiente tabla.

**Tabla 55.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en pacientes con CU.

	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Rango</b>
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	10,1	3,1	4,1 – 16,8
Hemoglobina (g/dL)	12,5	2,0	8,2 – 16,2
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	353	114	180 - 665
PCR (mg/dL)	9,92	14,6	0,1 - 59
Fibrinógeno (mg/dL)	347	126	150 - 611
VSG	32,4	33,2	1 - 118
Albúmina (g/dL)	3,94	0,8	2,3 – 5,9

### **5.3.2.1 Valoración basal.**

La mediana de puntuación del Índice de Mayo al inicio del tratamiento era de 2 puntos con límites de 0 a 8 puntos.

El valor medio basal del IBDQ fue de 4,28 (DE 1,5), mediana de 4,03 y rango de 1,85 a 6,89. El valor del IBDQ se asoció fue significativamente menor en aquellos pacientes que iniciaban tratamiento por brote grave, sin embargo el IBDQ fue independiente de la edad del paciente, del género, del hábito tabáquico, del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad al diagnóstico, de la localización de la enfermedad, del uso concomitante con esteroides y de los valores basales de leucocitos, hemoglobina, VSG, fibrinógeno, PCR y albúmina. El índice de actividad clínico de Mayo tampoco se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el valor basal del IBDQ.

El análisis univariante entre el IBDQ y las variables estudiadas se muestra en las **tablas 56 y 57**.

**Tabla 56.** Correlación entre el IBDQ basal de los pacientes con CU y las variables cuantitativas estudiadas.

	<b>r</b>	<b>p</b>
Actividad clínica (Índice Mayo)	-0,24	0,27
Edad del paciente en años	-0,05	0,81
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	-0,13	0,56
Número de ingresos previos	-0,28	0,18
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	-0,05	0,84
Hemoglobina (g/dL)	0,27	0,22
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	-0,05	0,49
PCR (mg/dL)	-0,15	0,52
Fibrinógeno (mg/dL)	-0,16	0,49
VSG	-0,18	0,40
Albúmina (g/dL)	0,36	0,11

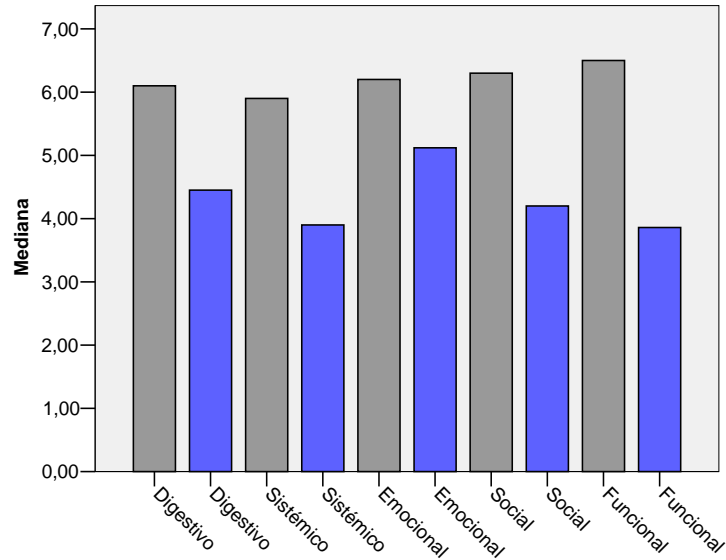
**Tabla 57** Relación en valor basal del IBDQ de los pacientes con CU con las variables cualitativas estudiadas.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>p</b>
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	
Mujer	3,79 (1,4)	4,9 (1,4)	0,08
Colitis extensa	4,14 (1,5)	4,5 (1,4)	0,53
Fumador activo	4,97 (0,79)	4,12 (1,4)	0,27
Indicación mantenimiento tras brote grave	4,80 (1,3)	3,57 (1,5)	0,05
Tratamiento concomitante con esteroides	4,31 (1,5)	4,23 (1,6)	0,91

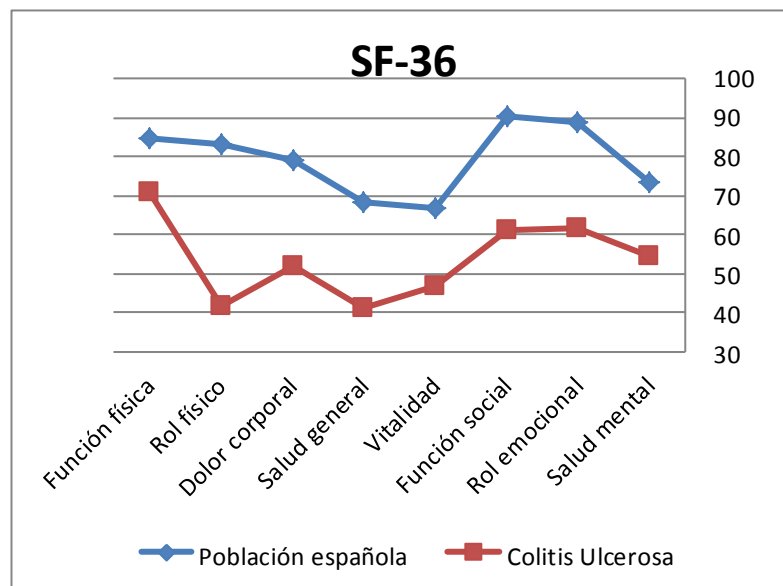
En comparación con pacientes inactivos de una población de referencia, las dimensiones de CV valoradas con el IBDQ obtuvieron cuantitativamente peores resultados como se puede observar en la **figura 30**.

Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron que en comparación con los valores poblacionales de referencia una afectación estadísticamente significativa y mayor a la diferencia mínimamente relevante en todos los dominios estudiados. El dominio más afectado fue el de rol físico. Las diferencias se detallan en la **tabla 58** y se muestran en la **figura 31**.

**Figura 30.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU al inicio del tratamiento y de una población de referencia en pacientes inactivos.



**Figura 31.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con CU antes del inicio del tratamiento.

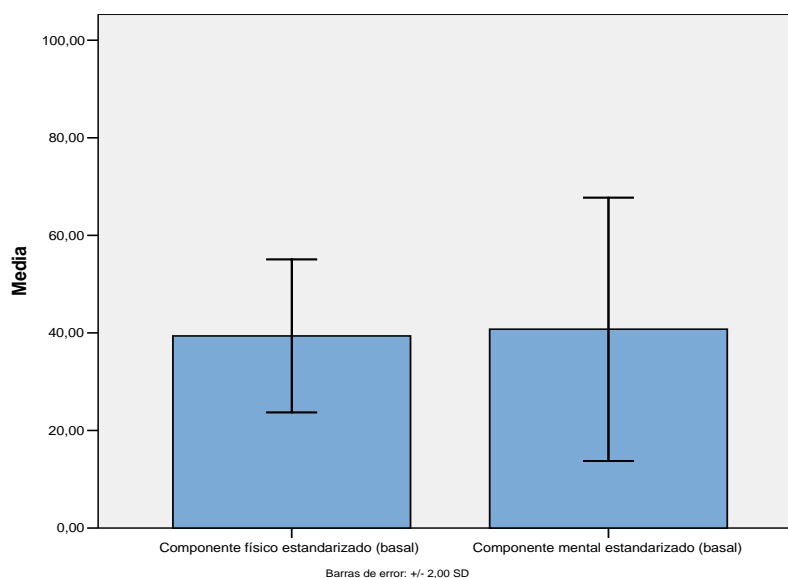


**Tabla 58.** Puntuaciones basales obtenidas por los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española.

Dominio	Población Española		Colitis Ulcerosa		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	70,7	25,1	14	4,38-23,6	0,001
Rol físico	83,2	35,2	41,7	44,3	41,5	27,4-55,6	0,001
Dolor corporal	79,0	27,9	52,1	28,6	26,9	25,7-38,1	0,001
Salud general	68,3	22,3	41,3	18,4	27	18,1-35,9	0,001
Vitalidad	66,9	22,1	47,1	21,2	19,8	10,9-28,7	0,001
Función social	90,1	20,0	61,3	28,2	28,8	20,8-36,8	0,001
Rol emocional	88,6	30,1	61,9	46,3	26,7	14,6-38,8	0,001
Salud mental	73,3	20,1	54,7	22,1	18,6	10,5-26,7	0,001

Tanto el componente físico como el mental estandarizado obtuvieron valores inferiores a la población española: el componente físico estandarizado basal fue de media 39,37 (DE 7,84) con máximo de 54,69 y un mínimo de 27,22. El componente mental estandarizado fue de media 40,75 (DE 13,48) con máximo de 61,51 y un mínimo de 13,48 (**figura 32**).

**Figura 32.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado antes del inicio del tratamiento en pacientes con CU.



### **5.3.2.1 Valoración a los 6 meses.**

A los 6 meses fueron valorados 22 (92%) de 24 pacientes. Dos pacientes se perdieron y no pudieron ser valorados. Un paciente precisó ser intervenido antes de los 6 meses. En ellos, los datos estudiados y los cuestionarios de CV se cumplimentaron inmediatamente antes de la cirugía. Un paciente no cumplimentó correctamente los cuestionarios.

La mediana de Índice de Mayo era de 1 punto con límites de 0 a 7 puntos. Ocho (33,33%) pacientes estaban en remisión y libres de esteroides.

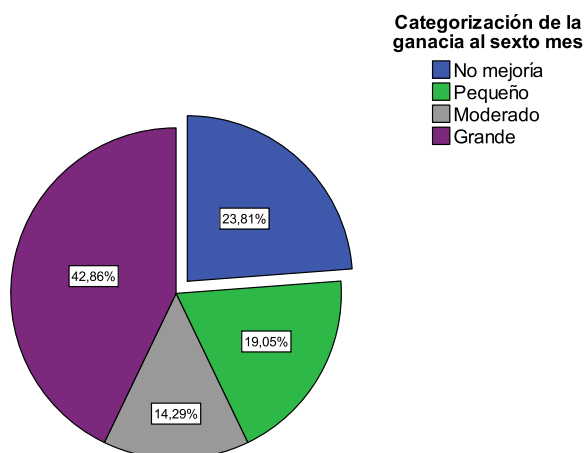
El valor medio del IBDQ fue de 5,1 (DE 1,57), rango 1,57 – 6,98. El incremento medio del IBDQ fue de 0,86 (DE 1,79), con una ganancia mínima de -3,42 y una máxima de 3,53. Globalmente el TE de la mejoría fue de 0,57 (medio). Dieciséis (76,2% por protocolo y 66,7% por intención de tratar) pacientes mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. Categorizando la magnitud de la ganancia (**figura 33**), la mayoría de los pacientes, 9 (42,9% por protocolo y 37,5% por intención de tratar) tuvieron un cambio grande (cambio > 1 punto), 3 (14,3% por protocolo y 12,5% por intención de tratar) moderado y 4 (19% por protocolo y 16,7% por intención de tratar) leve (cambios en la puntuación menor de 0,5 puntos).

La ganancia en el IBDQ fue menor entre aquellos pacientes fumadores en comparación con los no fumadores y los ex fumadores, pero fue independiente de la actividad clínica al inicio del tratamiento, de la edad del paciente, del género, del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad al diagnóstico, de la localización de la enfermedad, de la indicación del tratamiento, de los tratamientos concomitantes al inicio y de los valores basales de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, VSG, fibrinógeno, PCR y albúmina.

En la **tabla 59** se recogen las diferencias del incremento del IBDQ en función de las variables cualitativas, en la **tabla 60** se recogen los valores de correlación entre el incremento en el IBDQ y las variables cuantitativas continuas y discretas.



**Figura 33.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al sexto mes en pacientes con CU.



**Tabla 59.** Grado de correlación en pacientes con CU entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes y las variables cuantitativas estudiadas.

	r	P
Actividad clínica (Índice Mayo)	-0,10	0,67
Edad del paciente en años	0,11	0,63
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	0,12	0,61
Número de ingresos previos	0,09	0,71
Leucocitos ( $10^3/\text{mcl}$ )	0,17	0,47
Hemoglobina (g/dL)	-0,13	0,60
Plaquetas ( $10^9/\text{L}$ )	0,10	0,95
PCR (mg/dL)	-0,81	0,73
Fibrinógeno (mg/dL)	-0,64	0,79
VSG	-0,15	0,54
Albúmina (g/dL)	-0,11	0,68

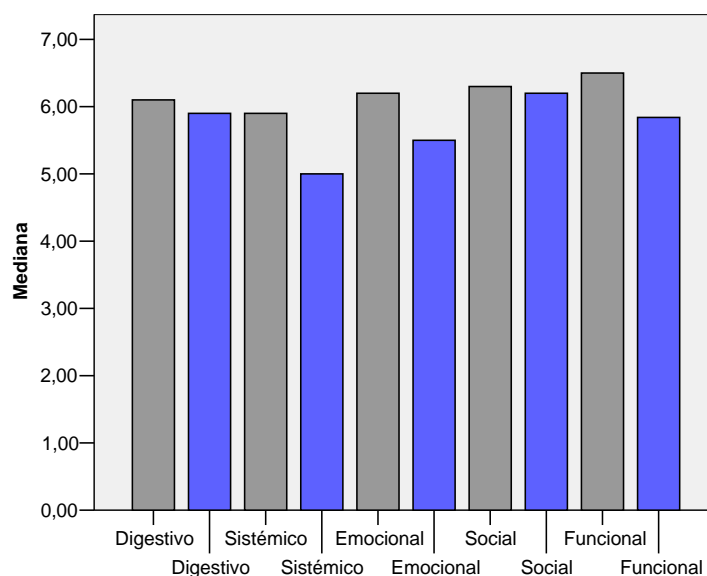
Los 5 dominios del IBDQ mejoraron cuantitativamente en relación a su valor basal, este incremento sólo alcanzó significación estadística en el dominio sistémico. Sólo éste dominio obtuvo un TE elevado como se muestra en la **tabla 61**.

**Tabla 60.** Diferencia en pacientes con CU entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes en función de las variables cualitativas estudiadas.

	SI Media (DE)	NO Media (DE)	p
Mujer	1,28 (1,82)	0,41 (1,73)	0,28
Colitis extensa	0,89 (2,11)	0,81 (1,02)	0,92
Fumador activo	-1,04 (2,2)	1,31 (1,4)	0,01
Indicación corticodependencia	0,93 (1,18)	0,78 (2,46)	0,86
Tratamiento concomitante con esteroides	0,62 (1,93)	1,63 (1,06)	0,29

Si comparamos los valores obtenidos a los 6 meses con los valores que tomamos como referencia todos los dominios obtuvieron valores puntuaciones cuantitativamente inferiores, estas diferencias fueron mayores a la diferencia mínima significativa sólo en los dominios digestivo, emocional y funcional. Esta comparación se puede ver gráficamente en la **figura 34**.

**Figura 34.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



De los 8 dominios de SF-36, ninguno de los dominios mejoró de forma estadísticamente significativa. El TE fue pequeño en todos los dominios excepto en dolor corporal que fue medio. Obtuvieron en este momento una ganancia mayor de 10 (diferencia mínima significativa) las dimensiones de dolor corporal, rol físico y función social.

Los valores medios de los distintos dominios así como las diferencias se muestran en la **tabla 61**.

**Tabla 61.** Puntuaciones obtenidas por los pacientes con CU en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 6 meses.

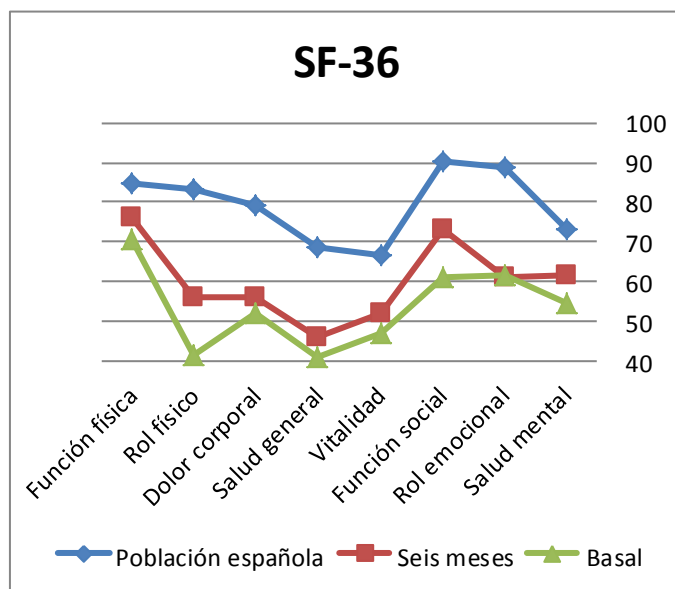
	Basal Media (DE)	6 meses Media (DE)	Diferencia basal – 6 meses		
			Media (IC95%)	P	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	4,53 (1,5)	4,83 (1,5)	0,31 (-0,6-1,21)	1	0,21
Sistémico	4,10 (1,5)	5,34 (1,6)	1,21 (0,3-2,13)	0,02	0,81
Emocional	4,59 (1,6)	5,05 (1,6)	0,46 (-0,48-1,41)	0,90	0,29
Social	4,19 (2,1)	5,30 (1,9)	1,11 (-0,12-2,34)	0,17	0,53
Funcional	3,98 (1,7)	5,01 (1,8)	1,02 (-0,04-2,08)	0,13	0,6
<b>SF-36:</b>					
Función física	69,8 (25,8)	76,4 (22,6)	6,4 (-8-21,3)	1	0,29
Rol físico	39,6 (42,3)	56,3 (46,3)	13,9 (-12,6-40,6)	0,85	0,33
Dolor corporal	47,7 (30,5)	56,4 (27,8)	18,7 (1-36,3)	0,09	0,61
Salud general	42,9 (17,8)	46,0 (19,5)	3,1 (-8,1-14,3)	1	0,17
Vitalidad	45,6 (21,3)	52,1 (25,5)	6,5 (-7,5-20,6)	1	0,31
Función social	62,0 (28,7)	73,2 (28,9)	11,2 (-6,1-28,5)	0,49	0,39
Rol emocional	62,5 (46,4)	61,4 (38,4)	8,9 (-16,9-34,8)	1	0,19
Salud mental	54,8 (23,1)	61,7(21,9)	6,9 (-6,7-20,4)	0,88	0,30

La media de las puntuaciones del SF-36 obtenidas a los 6 meses fueron significativamente inferiores a las de la población española de referencia con discrepancias superiores a la diferencia mínima significativa (5 puntos). Estos resultados se exponen detalladamente en la **tabla 62** y se muestran gráficamente en la **figura 35**.

**Tabla 62.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los 6 meses de tratamiento.

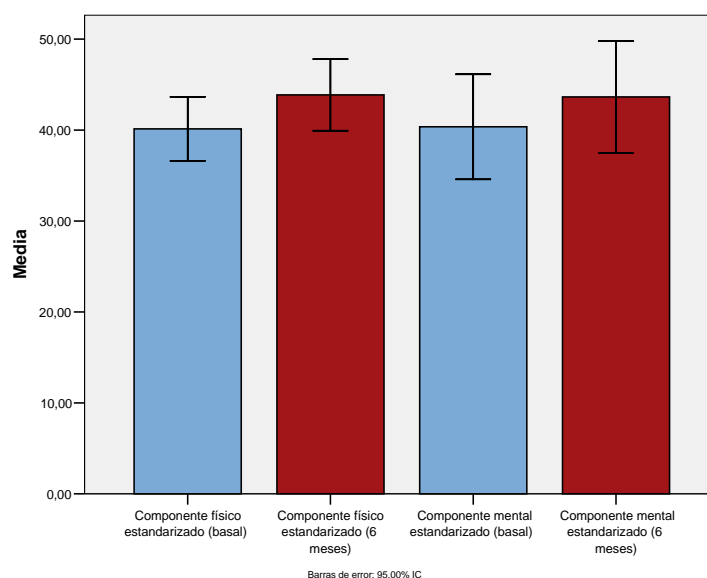
Dominio	Población española		CU		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	76,4	22,6	8,3	(-1,32 - 17,9)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	56,3	46,3	26,9	(12,8 - 41)	< 0,05
Dolor corporal	79,0	27,9	56,4	27,8	22,6	(11,4 - 33,8)	< 0,05
Salud general	68,3	22,3	46,0	19,5	22,3	(13,4 - 31,2)	< 0,05
Vitalidad	66,9	22,1	52,1	25,5	14,8	(5,94 - 23,7)	< 0,05
Función social	90,1	20,0	73,2	28,9	14,9	(8,9 - 24,9)	< 0,05
Rol emocional	88,6	30,1	61,4	38,4	27,2	(15,1 - 39,3)	< 0,05
Salud mental	73,3	20,1	61,7	21,9	11,6	(3,5 - 19,7)	< 0,05

**Figura. 35** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con CU antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses.



El componente físico estandarizado basal fue de media 43,87 (DE 8,7) con máximo de 58,11 y un mínimo de 29,96, mientras que el componente mental estandarizado fue de media 43,64 (DE 13,23) con máximo de 62,1 y un mínimo de 14,53 (**figura 36**).

**Figura 36.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado al inicio del tratamiento y a los 6 meses.



### Curación mucosa e influencia en la CV.

En este momento aceptaron la realización de una colonoscopia 13 (54,2%) de los 24 pacientes incluidos inicialmente. La actividad clínica valorada mediana del índice de Mayo entre aquellos pacientes que no aceptaron la colonoscopia fue de 1,77 (DE 1,7) de media, similar a los que la aceptaron 1,91 (DE 2,6) de media. Tampoco hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes en remisión entre los que se realizaron a la endoscopia y los que no como se muestra en la **tabla 63**. Adicionalmente, no había diferencias significativas entre las variables biológicas estudiadas entre los pacientes que aceptaron la realización de colonoscopia y aquellos que se negaron a realizársela como se recoge en la **tabla 64**.

**Tabla 63.** Clasificación de aquellos pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia a los 6 meses en función de la remisión clínica.

		Remisión clínica al sexto mes		Total
		No	Si	
Aceptan colonoscopia	Si	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>13</b>
	No	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
Total		<b>14</b>	<b>8</b>	<b>22</b>

**Tabla 64.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al sexto mes y los que la rechazaron.

	Aceptan la colonoscopia		
	Si	No	P
PCR ( mg/dL)	5,62 (7,9)	3,48 (6,8)	0,57
VSG	27 (24,5)	42 (32,4)	0,23
Fibrinógeno (mg/dl)	338 (25)	329 (130,4)	0,88
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /mcl)	6,3 (2,4)	6,7 (1,1)	0,59
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	328 (140)	328 (116)	0,99
Hemoglobina (g/dL)	12,6 (2,2)	12,4 (2,7)	0,91
Albúmina (g/dL)	4,28 (0,43)	4,2 (0,4)	0,68

Tres de los 13 pacientes que aceptaron la realización de colonoscopia alcanzaron la cicatrización mucosa: 23,1% por protocolo y un 12,5% por intención de tratar.

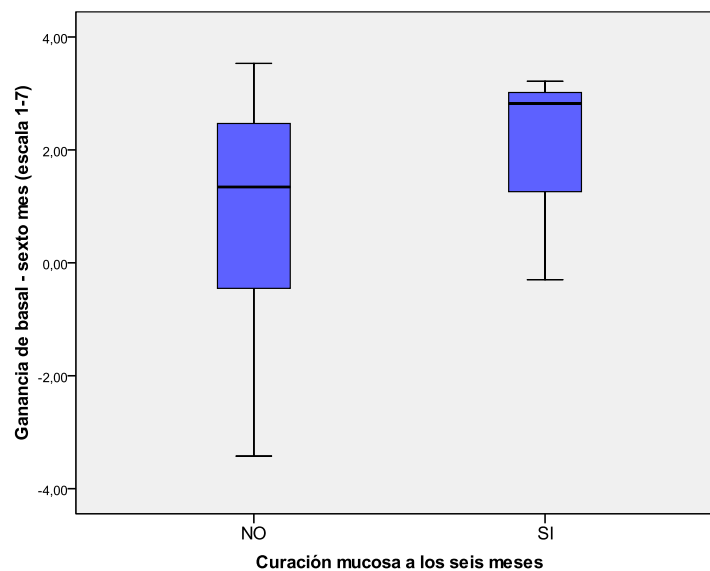
Entre los pacientes que alcanzaron cicatrización mucosa dos estaban en remisión clínica. Sólo un paciente de los que no estaba en remisión había alcanzado curación de las lesiones endoscópicas como se muestra en la **tabla 65**.

La ganancia en el IBDQ fue cuantitativamente mayor entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa aunque no alcanzó significación estadística: 1,19 (DE 1,68) frente 0,24 (DE 1,87). Esta diferencia se muestra gráficamente en la **figura 37**.

**Tabla 65.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes con CU en remisión clínica en función de la remisión endoscópica al sexto mes.

		Curación mucosa al sexto mes		
		NO	SI	Total
Remisión clínica al sexto mes	NO	7	1	8
	SI	3	2	5
Total		10	3	13

**Figura 37.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia en IBDQ de los pacientes con CU al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas.



Cuantitativamente todos los dominios del IBDQ obtuvieron mejores puntuaciones entre los pacientes que habían alcanzado la curación mucosa, aunque sólo el dominio social alcanzó significación estadística. La diferencia fue mayor de 1 en

los dominios social y funcional. El tamaño de efecto fue grande en los dominios digestivo, emocional, social y funcional.

En el SF-36 obtuvieron mejores puntuaciones los pacientes que habían alcanzado curación mucosa excepto en el rol emocional, todas estas diferencias fueron mayores a 5, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística en ninguna de las dimensiones analizadas. El TE fue grande en las dimensiones función física y salud mental. Las diferencias entre los distintos dominios del IBDQ y del Sf-36 se muestran en la **tabla 66**.

**Tabla 66.** Puntuaciones obtenidas a los 6 meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

	Curación mucosa (SI)	Curación mucosa (NO)	Diferencia media (IC95%)	TE	p
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,87 (0,32)	5,22 (1,72)	0,64 (-1,65 - 2,93)	2	0,55
Sistémico	5,13 (0,42)	4,91 (1,58)	0,22 (-1,90 - 2,35)	0,52	0,82
Emocional	5,44 (0,63)	4,93 (1,62)	0,52 (-0,95 - 1,98)	0,82	0,49
Social	6,93 (0,12)	4,93 (1,84)	2,00 (0,58 - 3,42)	16	0,01
Funcional	6,05 (0,33)	4,66 (1,98)	1,39 (-0,17 - 2,94)	4,2	0,07
<b>SF-36:</b>					
Función física	93,3 (7,69)	76,67 (22,1)	16,6 (-13,1 - 46,4)	2,15	0,24
Rol físico	66,7 (57,7)	50,0 (50,0)	16,7 (-60,0 - 93,4)	0,28	0,64
Dolor corporal	70,0 (16,4)	65,4 (32,4)	4,6 (-39,9 - 48,9)	0,27	0,82
Salud general	52,0 (20,0)	47,0 (24,0)	5,0 (-29,6 - 39,6)	0,25	0,75
Vitalidad	60,0 (15,0)	49,4 (26,5)	10,6 (-26,0 - 47,2)	0,70	0,54
Función social	87,5 (66,6)	32,5 (50,5)	20,9 (-8,4 - 50,2)	0,31	0,14
Rol emocional	55,6 (50,9)	70,3 (38,9)	-14,8 (-76,6 - 46,9)	--	0,61
Salud mental	66,7 (6,1)	59,1 (22,5)	7,6 (-22,6 - 37,7)	1,24	0,59

### **5.3.2.1 Valoración a los 12 meses.**

Alcanzaron 12 meses de seguimiento 17 pacientes, de éstos pudieron ser valorados 15 (88%). Dos pacientes no pudieron ser valorados, uno por ser sometido a cirugía y otro por perderse durante el seguimiento. Un paciente

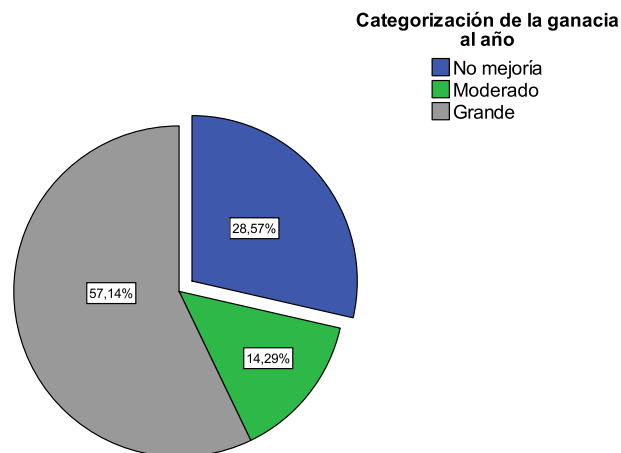


valorado clínico y endoscópicamente no cumplimentó correctamente los cuestionarios.

La mediana de Índice de Mayo fue de 1 punto con límites de 0 a 6 puntos. Doce pacientes, 70% por intención de tratar y 80% por protocolo, estaban en remisión y sin tratamiento con esteroides.

El valor medio del IBDQ fue de 5,3 (DE 1,14) y rango de 2,97 a 6,81. El incremento medio del IBDQ fue de 1,11 (DE 1,46), rango de -1,25 a 3,71. Globalmente el TE de la mejoría fue de 0,74 (medio). Diez (71,4% por protocolo y 58,8% por intención de tratar) pacientes mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. Categorizando la magnitud de la ganancia, la mayoría de los pacientes, 8 (57,1% por protocolo y 47% por intención de tratar) tuvieron un cambio grande (cambio > 1 punto) y 2 (14,3% por protocolo y 11,8% por intención de tratar) moderado. La categorización de la ganancia se ilustra en la **figura 38**.

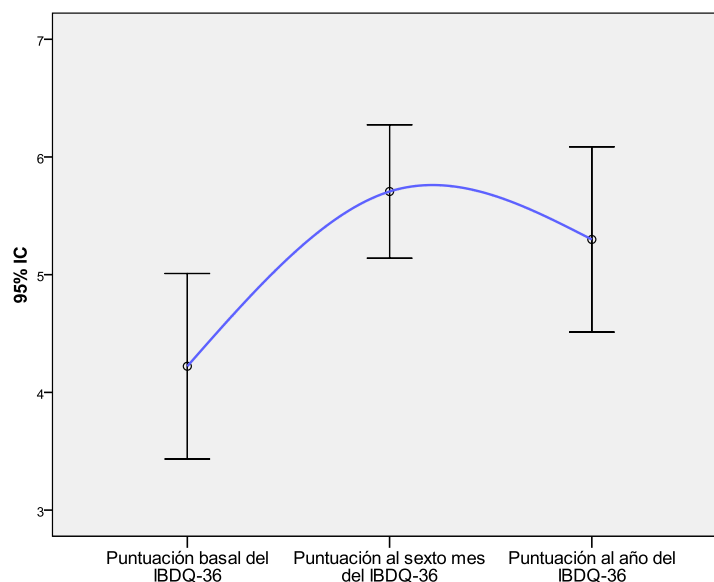
**Figura 38.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al año de tratamiento en pacientes con CU.



El incremento del IBDQ a lo largo del estudio fue estadísticamente significativo ( $p=0,04$ ), aunque la ganancia obtenida al sexto mes no se incrementó en la

mediación realizada al año. La evolución de los valores del IBDQ a lo largo del estudio se representa gráficamente en la **figura 39**.

**Figura 39.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento y a los 6 y 12 meses en pacientes con CU.



La ganancia en el IBDQ se relacionó con el género, con el número de ingresos previos y con la indicación del tratamiento. Las mujeres obtuvieron significativamente una mayor ganancia en el IBDQ como se puede observar en la **figura 40**. Los pacientes en los que se inició tratamiento por corticodependencia obtuvieron un menor incremento en el IBDQ en comparación con los pacientes en los que se inició el tratamiento para inducir la remisión o para mantener la remisión tras brote grave como se ilustra en la **figura 41**. Adicionalmente, el número de ingresos previos se correlacionó con una mayor ganancia en el IBDQ como se puede observar en la **figura 42**.

El resto de variables estudiadas no se relacionaron con el incremento en el IBDQ, en las **tablas 67 y 68** se recoge la relación del incremento en el IBDQ y las variables cualitativas y cuantitativas.

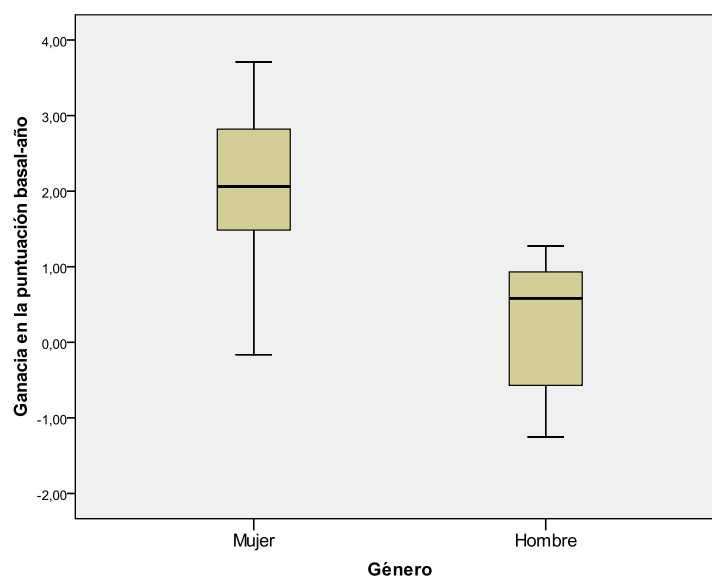
**Tabla 67.** Grado de correlación entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes con CU.

	<b>r</b>	<b>P</b>
Actividad clínica (Índice Mayo)	0,13	0,67
Edad del paciente en años	0,01	0,99
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	0,15	0,61
Número de ingresos previos	0,58	0,03
Leucocitos ( $10^3$ /mcl)	0,19	0,54
Hemoglobina (g/dL)	-0,49	0,08
Plaquetas ( $10^9$ /L)	0,46	0,12
PCR (mg/dL)	0,29	0,92
Fibrinógeno (mg/dL)	0,01	0,97
VSG	0,49	0,08
Albúmina (g/dL)	-0,52	0,09

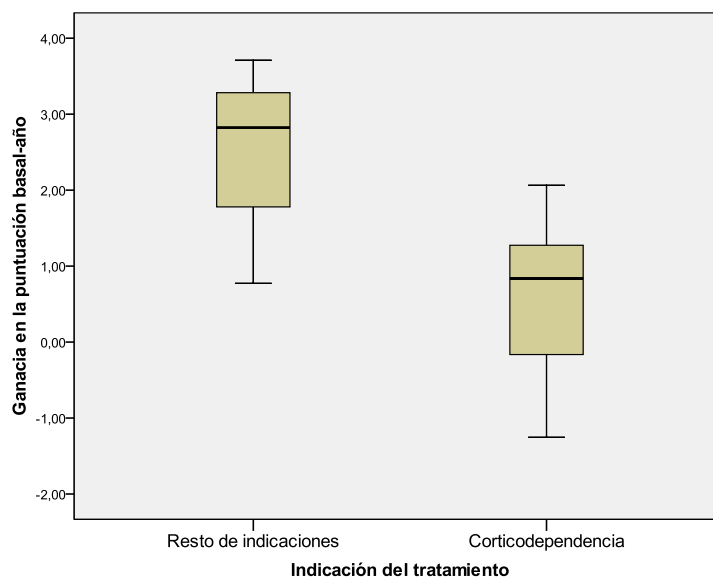
**Tabla 68.** Diferencia en el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año en función de las variables cualitativas estudiadas.

	<b>SI</b> <b>Media (DE)</b>	<b>NO</b> <b>Media (DE)</b>	<b>p</b>
Mujer	2,03 (1,28)	0,19 (1,03)	0,01
Colitis extensa	1,61 (1,24)	0,45 (1,59)	0,15
Fumador activo	1,27 (--)	0,94 (1,58)	0,08
Indicación corticodependencia	0,54 (1,15)	2,53 (1,24)	0,015
Tratamiento concomitante con esteroides	1,13 (1,29)	1,1 (1,6)	0,96

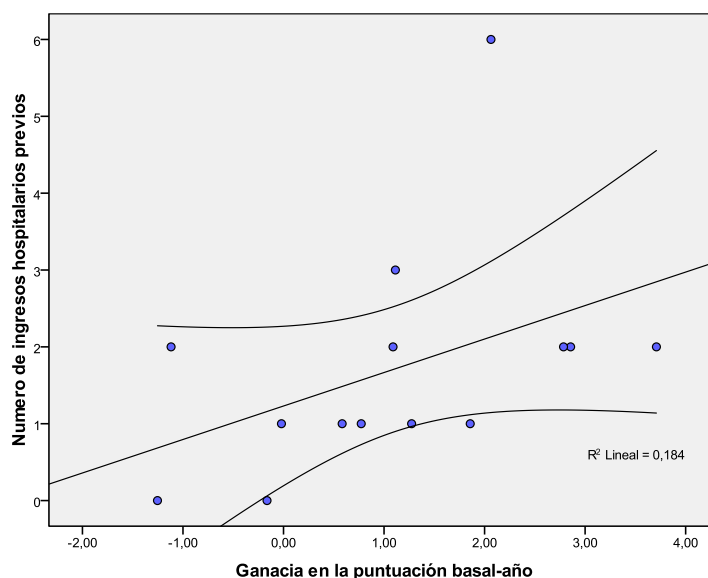
**Figura 40.** Diagrama de cajas en mostrando la ganancia del IBDQ a los 12 meses en relación con el género de los pacientes con CU.



**Figura 41.** Diagrama de cajas en mostrando la ganancia del IBDQ a los 12 meses en relación con la indicación del tratamiento por corticodependencia en pacientes con CU.



**Figura 42.** Diagrama de dispersión entre el número de ingresos hospitalarios previos de los pacientes con CU y la ganancia en el IBDQ a los 12 meses.



Los cinco dominios del IBDQ mejoraron en relación con los valores basales. Esta diferencia fue mayor a uno en las dimensiones social y funcional, aunque sólo

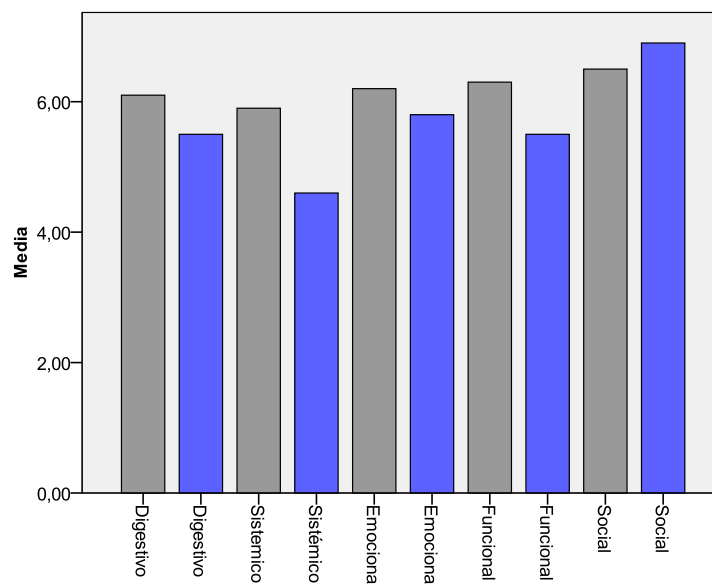
alcanzó significación estadística en la dimensión social. El TE sólo fue grande en la dimensión social, el resto de dimensiones obtuvieron un TE moderado. En la **tabla 69** se exponen los resultados obtenidos en los distintos dominios con la diferencia con la puntuación basal, la significación estadística y el TE obtenido.

**Tabla 69.** Puntuaciones obtenidas por los pacientes con CU en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 12 meses.

	Basal Media (DE)	12 meses Media (DE)	Diferencia basal – 12 meses		
			Media (IC95%)	P	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	4,53 (1,5)	5,4 (1,3)	0,89 (-0,06-1,86)	0,21	0,59
Sistémico	4,1 (1,5)	5,0 (1,3)	0,87 (-0,09-1,82)	0,26	0,67
Emocional	4,59 (1,6)	5,4 (1,2)	0,83 (-0,09-1,75)	0,32	0,52
Social	4,19 (2,1)	5,8 (1,4)	1,7 (0,5-2,79)	0,04	0,81
Funcional	3,98 (1,7)	5,1 (1,3)	1,15 (0,16-2,13)	0,13	0,68
<b>SF-36:</b>					
Función física	69,8 (25,8)	85,7 (17,9)	15,9 (0,1-31,8)	0,13	0,62
Rol físico	39,6 (42,3)	61,2 (40,0)	21,6 (-6,7-49,9)	0,43	0,51
Dolor corporal	47,7 (30,5)	60,1 (22,4)	12,4 (-6,5-31,4)	0,57	0,41
Salud general	42,9 (17,8)	54,7 (22,4)	11,8 (-1,5-25,2)	0,23	0,66
Vitalidad	45,6 (21,3)	62,2 (20,9)	16,6 (2,2-31,0)	0,10	0,78
Función social	62 (28,7)	80,7 (16,7)	18,7 (3,8-33,7)	0,12	0,65
Rol emocional	62,5 (46,4)	69,4 (38,0)	6,9 (-21,4-35,2)	1	0,15
Salud mental	54,8 (23,1)	74,0 (19,0)	19,1 (4,3-33,9)	0,03	0,83

En relación con una población de referencia (pacientes con CU inactiva), cuantitativamente todas las dimensiones excepto la función social fueron obtuvieron peores puntuaciones a los 12 meses. Esta diferencia fue clínicamente relevante (mayor de 0,5 puntos) en las dimensiones de síntomas sistémicos y funcional. Estas diferencias se recogen en la **figura 43**.

**Figura 43.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU a los 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



Los ocho dominios del SF-36 mejoraron al año en relación con la puntuación basal, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. La ganancia fue mayor a la diferencia mínima significativa en todas las dimensiones excepto rol emocional. El tamaño fue grande sólo en el componente de salud mental, media en la función física, salud general, vitalidad y función social.

En la **tabla 69** se detallan las puntuaciones obtenidas en las distintas dimensiones del SF-36 así como la diferencia en relación a la puntuación basal, la significación estadística y el TE.

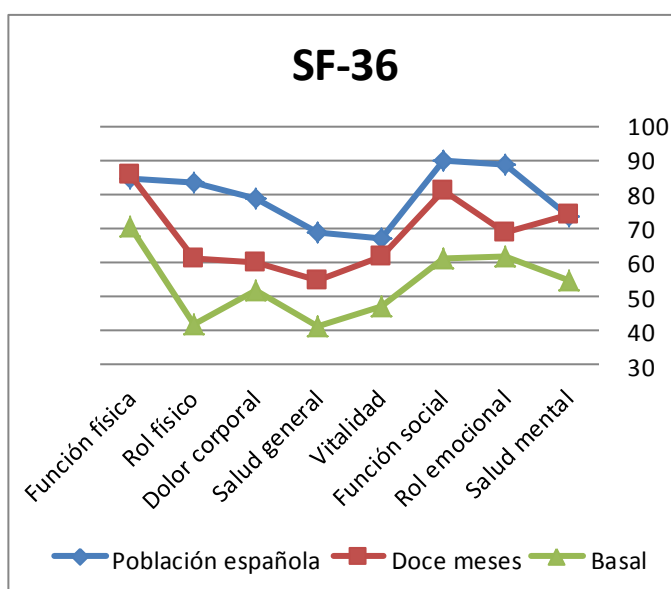
La mejoría en la CV en relación con los valores basales no logró equipararla a población de referencia (**tabla 70** y **figura 44**). En comparación con la población general española todos los dominios obtuvieron peores puntuaciones excepto función física y salud mental. Las diferencias alcanzaron significación estadística en las dimensiones rol físico, dolor corporal, salud general, función social y rol emocional. Además de significación estadística estos dominios también tuvieron

significación clínica, al obtener diferencias mayores a 5 puntos, sólo un dominio obtuvo significación estadística pero sin relevancia clínica, el dolor corporal.

**Tabla 70.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española al año de tratamiento.

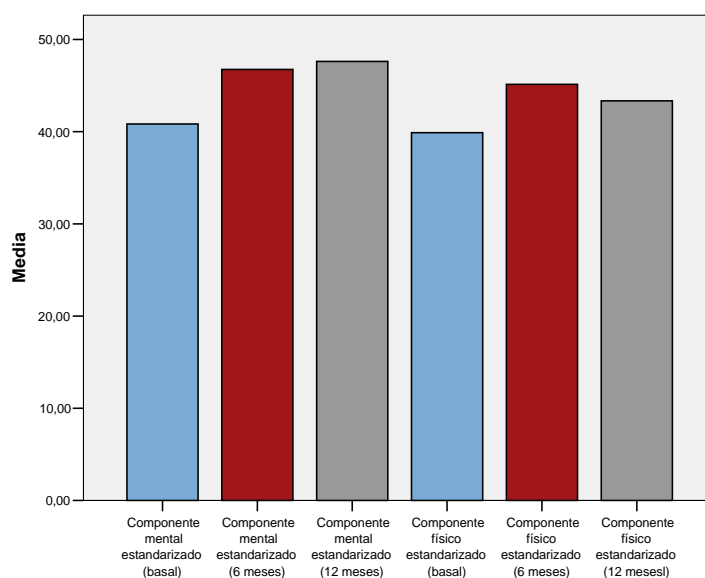
Dominio	Población española		CU		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	85,7	17,9	-2,8	(-12,4 – 6,8)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	61,2	40,0	22	(7,9 – 36,1)	< 0,05
Dolor corporal	79,0	27,9	60,1	22,4	18,9	(7,7 – 30,1)	< 0,05
Salud general	68,3	22,3	54,7	22,4	13,6	(4,7 – 22,5)	< 0,05
Vitalidad	66,9	22,1	62,2	20,9	4,7	(-4,1 – 13,6)	n.s
Función social	90,1	20,0	80,7	16,7	9,4	(1,4 – 17,4)	< 0,05
Rol emocional	88,6	30,1	69,4	38,0	19,2	(7,1 – 31,3)	< 0,05
Salud mental	73,3	20,1	74,0	19,0	-0,7	(-8,7 – 7,3)	n.s

**Figura 44.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con CU antes del inicio del tratamiento y a los 12 meses.



El componente físico estandarizado fue de media 42,83 (DE 8,08) con máximo de 54,03 y un mínimo de 29,98, mientras que el componente mental estandarizado fue de media 48,34 (DE 10,56) con máximo de 64,34 y un mínimo de 23,55 (figura 45).

**Figura 45.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con CU a lo largo del estudio.



### Curación mucosa e influencia en la CV.

De los 15 pacientes que alcanzaron un año de seguimiento aceptaron la realización de una endoscopia 12 (80%). De ellos alcanzaron la cicatrización mucosa 6 de los 12 pacientes: 50% por protocolo y un 40% por intención de tratar.

De los tres pacientes que no aceptaron la realización de la endoscopia, dos estaban en remisión clínica. De las variables biológicas determinadas al año, los pacientes que se realizaron la endoscopia tenían cifras de fibrinógeno significativamente inferiores, el resto de variables fueron similares en los dos grupos. En la **tabla 71** se detallan los pacientes que aceptan la colonoscopia en



función de la remisión clínica y en la **tabla 72** se detallan las variables biológicas en función de la aceptación de la colonoscopia.

**Tabla 71.** Clasificación de aquellos pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al año en función de la remisión clínica.

		Remisión clínica		
		NO	SI	Total
Acepta la realización de colonoscopia	NO	<b>1</b>	<b>2</b>	3
	SI	<b>2</b>	<b>10</b>	12
Total		3	12	15

**Tabla 72.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al año y los que la rechazaron.

	<b>Aceptan la colonoscopia</b>		
	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>P</u>
<b>PCR ( mg/dL)</b>	3,6 (3,7)	3,7 (3,3)	0,99
<b>VSG</b>	54,6 (106,4)	28 (18,4)	0,74
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	298 (59,5)	531 (40,3)	0,01
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/mcl)</b>	5,6 (1,8)	5,5 (2,7)	0,95
<b>Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>	244 (54)	293 (16)	0,27
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,6 (1,6)	12,2 (1,2)	0,29
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,48 (0,25)	4,4 (0,5)	0,72

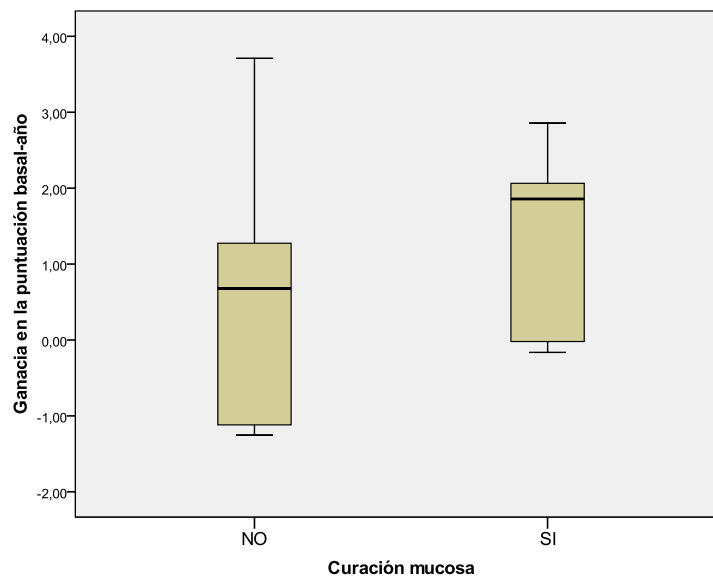
Ninguno de los pacientes que alcanzaron curación mucosa al año estaban con actividad clínica, sin embargo, de los pacientes en remisión sólo en 60% alcanzó la curación mucosa. Estos datos se recogen en la **tabla 73**.

**Tabla 73.** Tabla de contingencia entre la curación mucosa y los pacientes con CU en remisión clínica al año

		Curación mucosa		
		NO	SI	Total
Remisión clínica al año	NO	2	0	2
	SI	4	6	10
Total		6	6	12

La ganancia del IBDQ al año de tratamiento fue mayor cuantitativamente entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa [1,32 (DE 1,34) vs 0,66 (DE1,82)] aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Esta diferencia se recoge en la **figura 46**.

**Figura 46.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en los pacientes con CU en función de la curación mucosa.



Todos los dominios tanto del IBDQ como del SF-36 obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes que alcanzaron curación mucosa, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística como se muestra en la **tabla 74**. De

los dominios del IBDQ los síntomas digestivos y la función social obtuvieron diferencias mayores a uno, adicionalmente el TE fue grande en estos dos dominios. En el SF-36 todos los dominios obtuvieron una diferencia mayor de cinco, el TE fue grande en el rol físico, salud general, vitalidad y función social.

**Tabla 74.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes con CU

	Curación mucosa (SI)	Curación mucosa (NO)	Diferencia media (IC95%)	TE	p
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,82 (0,64)	4,68 (1,58)	1,37 (-0,58 – 2,85)	2,14	0,17
Sistémico	4,76 (0,84)	4,63 (1,72)	0,13 (-1,79 – 2,05)	0,15	0,89
Emocional	5,53 (0,98)	5,06 (1,59)	0,47 (-1,39 – 2,32)	0,48	0,58
Social	6,76 (0,43)	5,07 (1,72)	1,69 (-0,11 – 3,49)	3,9	0,06
Funcional	5,54 (0,99)	4,86 (1,45)	0,68 (-1,05 – 2,41)	0,69	0,39
<b>SF-36:</b>					
Función física	94 (8,2)	88,3 (12,1)	5,7 (-8,8 – 20,1)	0,69	0,39
Rol físico	71,3 (19,5)	41,6 (46,5)	29,7 (-19,9 – 79,2)	1,52	0,19
Dolor corporal	64,2 (13,1)	55,5 (24,8)	8,7 (-18,4 – 35,8)	0,66	0,47
Salud general	63,1 (13,2)	41,5 (21,5)	21,6 (-3,5 – 46,6)	1,63	0,08
Vitalidad	67,2 (8,8)	55,8 (27,8)	11,4 (-17,9 – 40,6)	1,29	0,38
Función social	85,9 (9,5)	75 (23,7)	10,9 (-14,8 – 36,7)	1,15	0,36
Rol emocional	74,3 (27,7)	66,7 (42,1)	7,6 (-42,3 – 57,5)	0,27	0,74
Salud mental	78,6 (16,1)	67,3 (22,8)	10,9 (-16,6 – 38,4)	0,68	0,39

### 5.3.3 Prevención de la recurrencia post-quirúrgica

---

En 18 (19,6%) de los pacientes se inició el tratamiento con tiopurinas para la prevención de la recurrencia post-quirúrgica. La intervención quirúrgica a la que habían sido sometidos previamente fue en 8 (44,4%) pacientes una resección íleo-cólica, en 7 (38,8%) una resección íleo-cecal, en 2 (11,1%) una resección de colon y en un paciente (5,6%) se realizó una resección ileal con anastomosis íleo-ileal. La longitud media resecada fue de 34,4 cm (DE19, 3), rango de 9 a 86 cm. Dos (11,1%) pacientes habían sido intervenidos previamente.

El tratamiento se inició inmediatamente tras la cirugía en 2 pacientes mientras que en el resto (16 pacientes) se inició tras detectar recurrencia endoscópica de la enfermedad (Índice de Rutgeerts  $\geq 2$ ).

Ningún paciente llevaba otro tratamiento concomitante excepto fármacos astringentes como colestiramina.

Todos los pacientes incluidos alcanzaron 6 meses de seguimiento y, adicionalmente, 12 prolongaron su seguimiento hasta 1 año.

Diez (53%) de los pacientes eran hombres, la edad media de este grupo fue de 35,8 años (DE 11,2), rango de 23,3 – 52,1 años y el tiempo de evolución de la enfermedad de 49,5 meses (DE 47,4), rango 2 – 171 meses. En relación con su hábito tabáquico, 7 (36,8%) eran fumadores, 6 (31,6%) ex-fumadores y 6 (31,6%) no fumadores.

Como en las anteriores indicaciones la mayoría de los pacientes estaban diagnosticados entre 16 y 40 años (L2), la localización más frecuente era íleo-cólica y sólo una minoría de los pacientes tenía un patrón inflamatorio. Las características fenotípicas de la EC se resumen en la **tabla 75**.

Ninguno de los pacientes incluidos en este grupo presentaba valores de PCR mayores a 10 mg/dl ni otros reactantes de fase aguda elevados. Los valores analíticos de las principales variables analíticas se resumen en la **tabla 76**.

**Tabla 75:** Clasificación de los pacientes con EC tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica de acuerdo con la clasificación de Montreal.

<b>Edad</b>
<b>A1:</b> -
<b>A2:</b> 14 (77,8%)
<b>A3:</b> 4 (22,2%)
<b>Localización</b>
<b>L1:</b> 6 (33,3%)
<b>L2:</b> 2 (11,1%)
<b>L3:</b> 8 (44,5%)
<b>L4:</b> 2 (11,1%)
<b>Comportamiento</b>
<b>B1:</b> 1 (5,6%)
<b>B2:</b> 8 (44,4%)
<b>B3:</b> 9 (50%)
<b>EPA asociada:</b> 6 (31,6%)

**Tabla 76.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

	Media	DE	Rango
Leucocitos ( $10^3$ /mcl)	7,6	1,9	5,1 – 11,7
Hemoglobina (g/dL)	13,6	1,1	11,3 – 15,5
Plaquetas ( $10^9$ /L)	271	96,5	110 - 423
PCR (mg/dL)	2,8	2,6	0,1 - 10
Fibrinógeno (mg/dL)	311	45,4	214 - 381
VSG	13,4	7,9	1 - 26
Albúmina (g/dL)	4,3	0,3	3,8 - 5

### **5.3.3.1 Valoración basal.**

El valor medio del CDAI fue de 88 (DE 73,67) de media, mediana de 58. El valor medio basal del IBDQ fue 5,1 (DE 1,19), mediana de 5,4 y rango de 3,1 a 6,5. El valor del IBDQ fue independiente de la edad del paciente, del género, del hábito tabáquico, del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad al diagnóstico, del patrón evolutivo, del número de resecciones previas y del los valores basales de leucocitos, hemoglobina, VSG, fibrinógeno y albúmina. Tres variables se asociaron significativamente con el valor basal de IBDQ, la localización de la enfermedad, el CDAI y el valor de la PCR (**tabla 77 y 78**).

Los valores de CDAI ( $r=-0,59$ ,  $p=0,01$  y de PCR ( $r= -0,59$ ,  $p=0,02$ ) se correlacionaron de forma inversa con el valor del IBDQ como se puede observar en las **figuras 47 y 48**.

Los pacientes con afectación pura de tramos proximales tuvieron una puntuación significativamente menor en el IBDQ en relación con el resto de localizaciones. En comparación con pacientes inactivos de una población de referencia, todas las dimensiones de CV valoradas con el IBDQ obtuvieron cuantitativamente peores resultados como se puede observar en la **figura 49**.

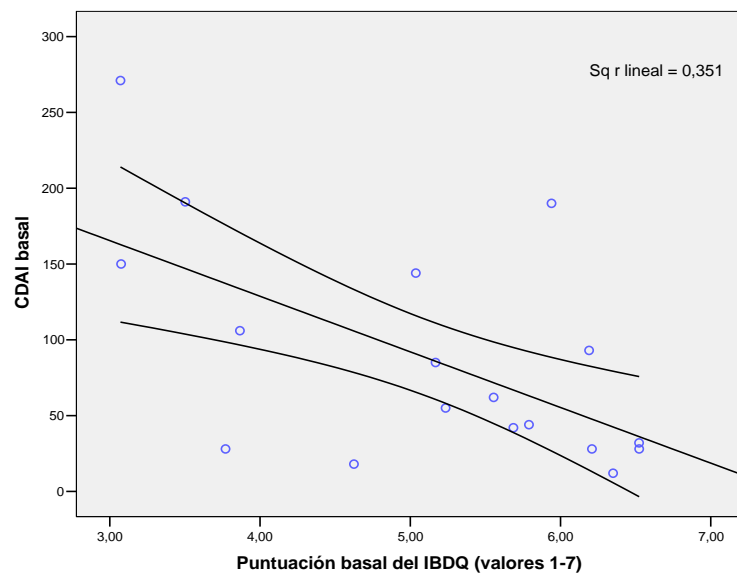
**Tabla 77.** Correlación entre el IBDQ y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

	<b>r</b>	<b>P</b>
Actividad clínica (CDAI)	-0,59	0,01
Edad del paciente en años	-0,79	0,76
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	0,19	0,44
Número de ingresos previos	-0,34	0,16
Leucocitos ( $10^3/\text{mcl}$ )	0,26	0,29
Hemoglobina (g/dL)	0,23	0,37
Plaquetas ( $10^9/\text{L}$ )	-0,30	0,36
PCR (mg/dL)	-0,59	0,02
Fibrinógeno (mg/dL)	-0,30	0,26
VSG	-0,23	0,37
Albúmina (g/dL)	0,16	0,54

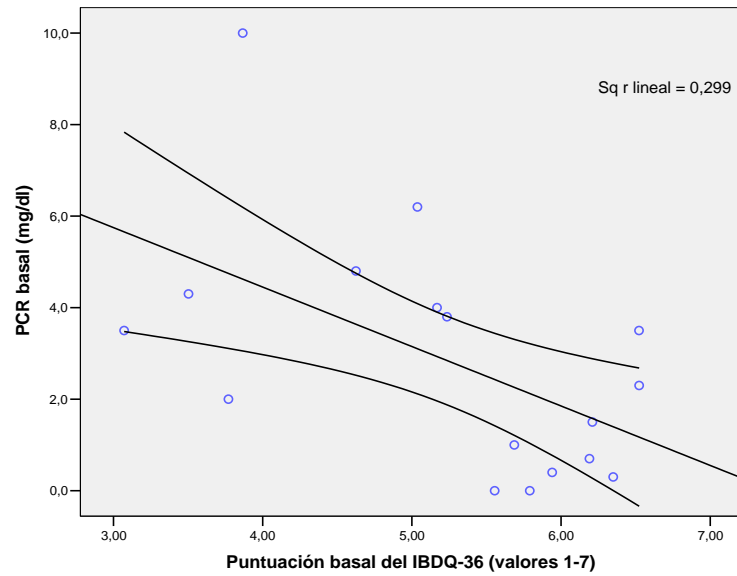
**Tabla 78.** Relación en el IBDQ con las variables cualitativas estudiadas en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

	<b>SI</b> <b>Media (DE)</b>	<b>NO</b> <b>Media (DE)</b>	<b>p</b>
Mujer	4,84 (1,39)	5,34 (1,01)	0,38
Localización proximal	3,42 (0,49)	5,33 (1,08)	0,03
Patrón evolutivo estenosante	5,16 (1,03)	5,3 (1,23)	0,80
Edad al diagnóstico A2 (entre 16 -40 años)	5,28 (1,10)	4,51 (1,44)	0,27
Fumador activo	5,70 (0,47)	4,94 (1,29)	0,09
Más de una resección previa	5,04 (1,23)	5,86 (0,11)	0,36
Presencia de enfermedad perianal	5,38 (1,04)	5,01 (1,26)	0,58

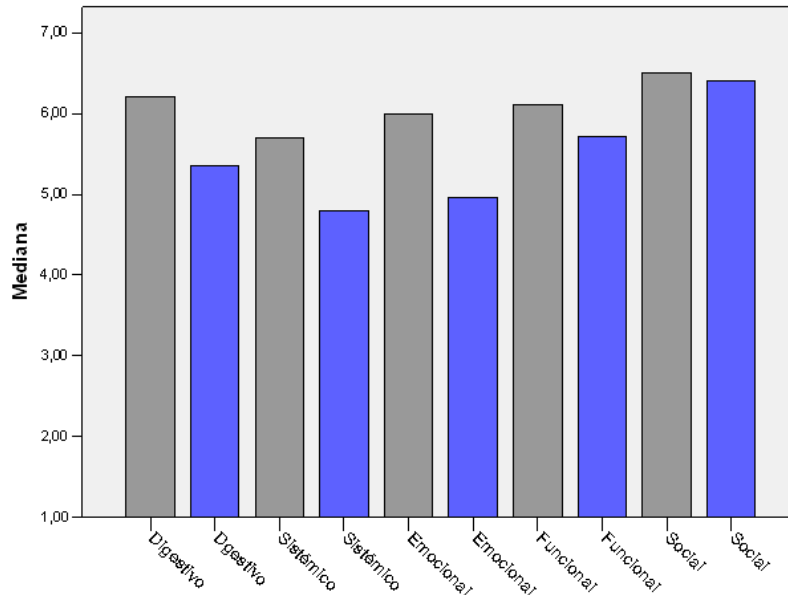
**Figura 47.** Diagrama de dispersión que muestra la relación entre el IBDQ y el CDAI en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



**Figura 48:** Diagrama de dispersión que muestra la relación entre el IBDQ y los valores de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



**Figura 49.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes al inicio del tratamiento para prevenir la recurrencia (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



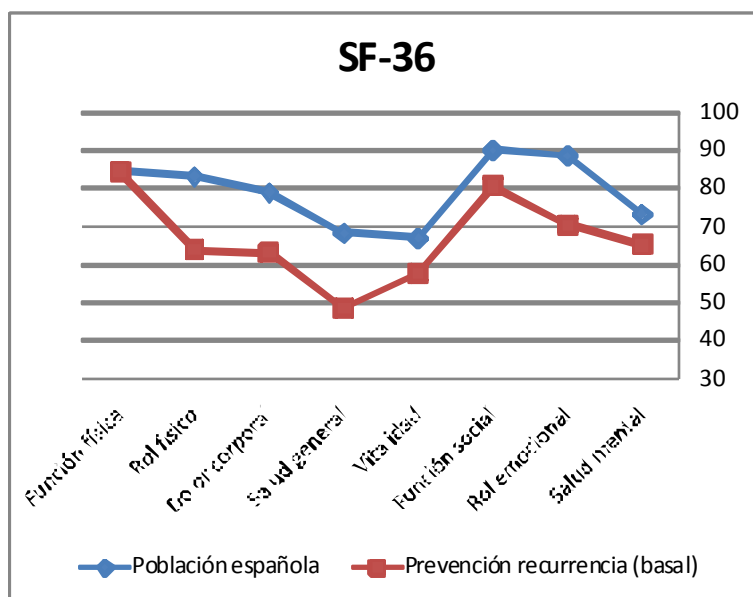
Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron en comparación con los valores poblacionales de referencia una disminución de todos los dominios excepto de la



función física (tabla 79 y figura 50). Esta diferencia fue superior a la diferencia mínimamente relevante en los siete dominios aunque sólo alcanzó significación estadística en rol físico, dolor corporal, salud general, función social y rol emocional.

Tanto el componente físico como el mental estandarizado obtuvieron valores inferiores a 50: el componente físico estandarizado basal fue de media 45 (DE 8,1) con máximo de 56,09 y un mínimo de 29,62, mientras que el componente mental estandarizado fue de media 44,56 (DE 11,16) con máximo de 60,42 y un mínimo de 23,96 (figura 51)

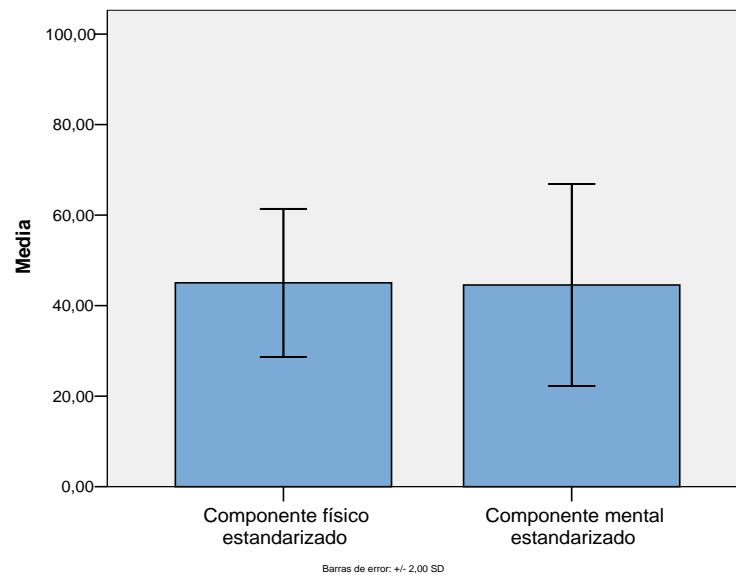
**Figura 50.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia antes del inicio del tratamiento.



**Tabla 79.** Puntuaciones obtenidas antes del inicio del tratamiento (basal) y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

Dominio	Población española		Prevención recurrencia		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	84,6	16,8	0,1	(-11 -11,2)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	63,9	44,7	19,3	(3,0 – 35,6)	< 0,05
Dolor corporal	79,0	27,9	63,2	27,9	15,8	(2,9 – 28,7)	< 0,05
Salud general	68,3	22,3	48,5	18,9	19,8	(9,5 – 30,1)	< 0,05
Vitalidad	66,9	22,1	57,5	23,5	9,4	(-0,8 – 19,6)	n.s
Función social	90,1	20,0	80,6	21,9	9,5	(0,2 – 18,8)	< 0,05
Rol emocional	88,6	30,1	70,4	44,1	18,2	(4,3 – 32,1)	< 0,05
Salud mental	73,3	20,1	65,2	19,2	8,1	(-1,2 – 17,4)	n.s

**Figura 51.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado al inicio del tratamiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

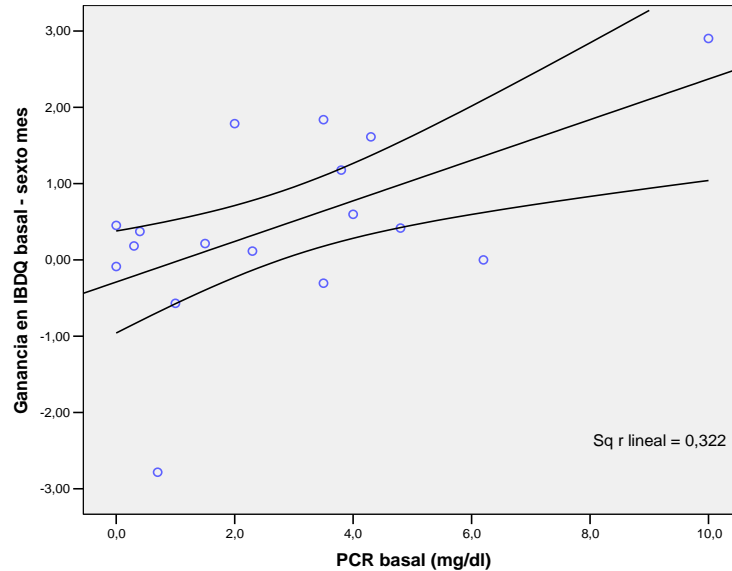


### **5.3.3.2 Valoración a los 6 meses.**

Todos los pacientes inicialmente incluidos fueron valorados a los 6 meses. En este momento el valor medio del CDAI fue de 77 (DE 70,22), rango 10 – 283. Diecisiete (94,4%) pacientes estaban en remisión. El valor medio del IBDQ fue de 5,54 (DE 1,1), rango 2,9 – 6,77. Catorce (77,8%) pacientes mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. El incremento medio en relación al valor basal fue de 0,43, IC95% (-0,17 – 1,03), rango de -2,8 – 2,9. Globalmente el TE de la mejoría fue de 0.36 (bajo). Categorizando la magnitud de la ganancia, la mayoría de los pacientes 12 (66,7%) tuvieron un cambio leve (cambios en la puntuación menor de 0,5 puntos), 1 (5,6%) paciente moderado (entre 0.5 y 1 punto) y 5 (27,8%) grande (cambio > 1 punto).

De las variables estudiadas la ganancia en IBDQ sólo se relacionó de forma estadísticamente significativa con la PCR basal (**figura 52**), siendo independiente de la edad del paciente, del género, del hábito tabáquico, del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad al diagnóstico, del patrón evolutivo, de la localización de la enfermedad, del número de resecciones previas y de los valores basales de leucocitos, hemoglobina, VSG, fibrinógeno y albúmina.

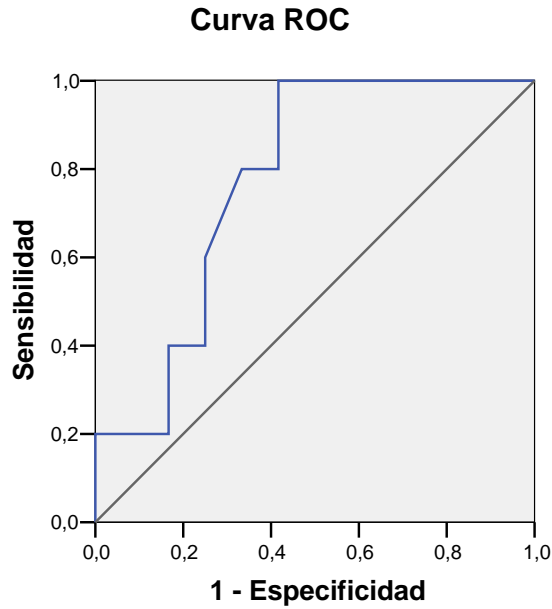
**Figura 52.** Relación entre la ganancia en el valor de IBDQ al sexto mes y los niveles basales de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



El valor basal de la PCR obtuvo un área bajo la curva para predecir una ganancia grande en la puntuación del IBDQ de 0.77 (DE 0,11), IC95% (0,6 – 0,99) tal y como se puede observar en la **figura 53**.

En la **tabla 80** se muestran los distintos puntos de corte de con su sensibilidad y su especificidad. El mejor punto de corte del valor de PCR basal para predecir una ganancia grande de CV a los 6 meses fue de 2,9 mg/dl con una sensibilidad de 0,8 y una especificidad de 0,67.

**Figura 53.** Curva ROC de los valores de PCR basal en mg/dl para predecir una mejoría grande (diferencia en IBDQ > de 1) entre el inicio del estudio y el sexto mes en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

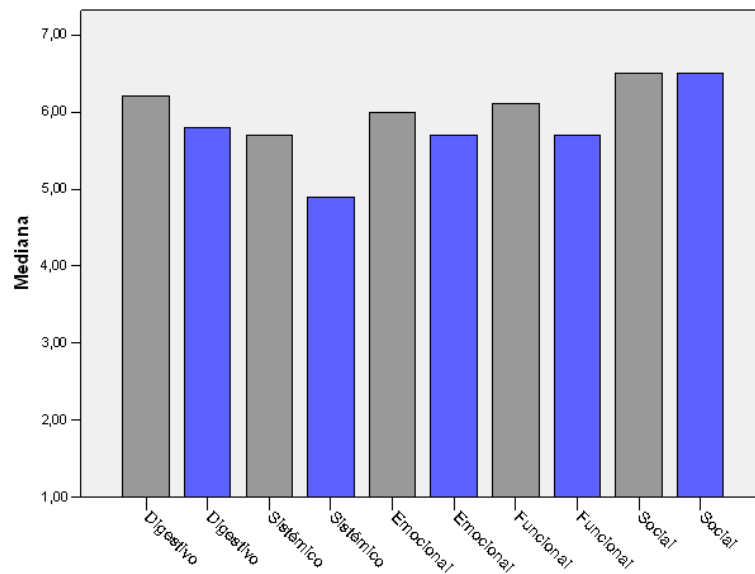
**Tabla 80.** Sensibilidad y especificidad para pronosticar una ganancia grande CV para los distintos valores de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
,15	1,00	,83
,35	1,00	,75
,55	1,00	,67
,85	1,00	,58
1,25	1,00	,50
1,75	1,00	,42
2,15	,80	,42
2,90	,80	,33
3,65	,60	,25
3,90	,40	,25
4,15	,40	,17
4,55	,20	,17
5,50	,20	,08
8,10	,20	,00

La media de las cinco dimensiones del IBDQ mejoró en relación a su valor basal, aunque ningún dominio mejoró de forma estadísticamente significativa a los 6 meses (**tabla 81**). Cuantitativamente la mayor ganancia se obtuvo en la dimensión emocional que adicionalmente fue la única que obtuvo un TE moderado, el resto de las dimensiones obtuvieron a los 6 meses un TE pequeño.

Si comparamos los valores obtenidos a los 6 meses con los valores que tomamos como referencia sólo el dominio social obtiene valores cuantitativamente similares, el resto de dominios siguen con puntuaciones inferiores, sobre todo en el dominio de síntomas sistémicos (**figura 54**).

**Figura 54.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



Ninguno de los 8 dominios de SF-36 mejoró de forma estadísticamente significativa. El TE fue pequeño en todos los dominios y sólo la dimensión de dolor corporal obtuvo una ganancia mayor de 10 (diferencia mínima significativa). Los valores medios de los distintos dominios así como las diferencias se muestran en la **tabla 81**.

**Tabla 81.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 6 meses en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

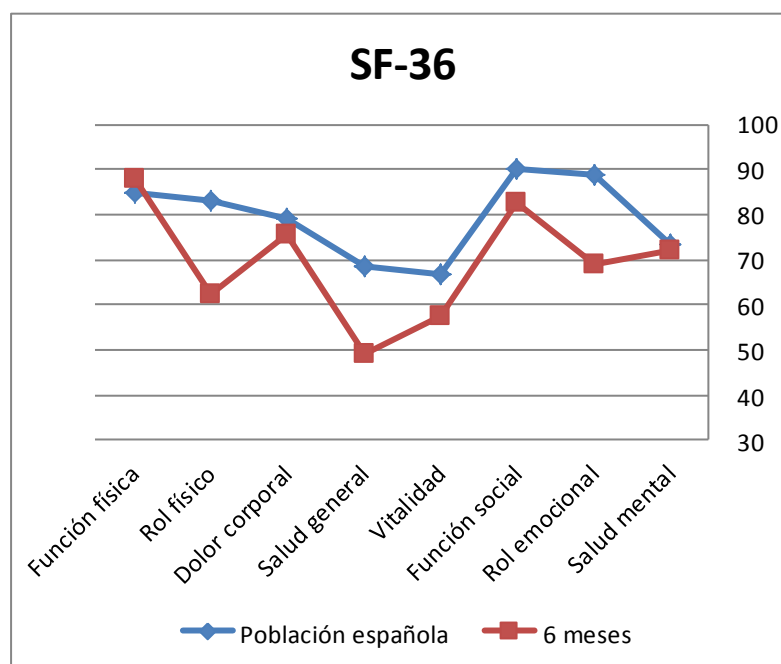
	Basal Media (DE)	6 meses Media (DE)	Diferencia basal – 6 meses		
			Media (IC95%)	P	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,41 (0,8)	5,67 (0,9)	0,26 (-0,15-0,66)	0,20	0,32
Sistémico	4,76 (1,2)	5,07 (1,2)	0,31 (-0,39-1,01)	0,36	0,25
Emocional	4,81 (1,3)	5,46 (1,0)	0,65 (-0,38-1,34)	0,06	0,51
Social	5,49 (1,7)	5,97 (1,3)	0,48 (-0,31-1,26)	0,22	0,28
Funcional	5,13 (1,5)	5,62 (1,2)	0,49 (-0,22-1,20)	0,49	0,32
<b>SF-36:</b>					
Función física	84,6 (16,9)	88,1 (14,1)	3,43 (-4,8-11,7)	0,39	0,20
Rol físico	63,9 (44,7)	62,5 (47,2)	1,39 (-29,8-27,1)	0,92	0,03
Dolor corporal	63,2 (27,9)	75,5 (23,4)	12,3 (-3,3-27,9)	0,12	0,44
Salud general	48,5 (18,9)	49 (19,8)	0,5 (-8,8-9,8)	0,91	0,03
Vitalidad	57,5 (23,5)	57,5 (23,5)	0 (-15,2-15,2)	1	-
Función social	80,6 (21,9)	82,6 (23,5)	2,1 (-11,9-16,2)	0,76	0,10
Rol emocional	70,4 (44,1)	69 (43,5)	1,4 (-22,8-20,12)	0,9	0,03
Salud mental	65,2 (19,2)	72 (16,8)	7,2 (-4,8-19,3)	0,22	0,38

La media de las puntuaciones del SF-36 a los 6 meses se equipararon a los valores poblacionales españoles (sin diferencias estadísticamente significativas) en función física, dolor corporal, vitalidad, función social y salud mental como se muestra en la **tabla 82** y se ilustra en la **figura 55**.

**Tabla 82.** Puntuaciones obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

Dominio	Población española		Prevención recurrencia		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	88,1	14,1	-3,4	(-14,5 -7,7)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	62,5	47,2	20,7	(4,4 – 37,0)	< 0,05
Dolor corporal	79,0	27,9	75,5	23,4	3,5	(-9,4 – 16,4)	n.s
Salud general	68,3	22,3	49	19,8	19,3	(8,9 – 29,6)	< 0,05
Vitalidad	66,9	22,1	57,5	23,5	9,4	(-0,8 – 19,6)	n.s
Función social	90,1	20,0	82,6	23,5	7,5	(-1,8 – 16,8)	n.s
Rol emocional	88,6	30,1	69	43,5	19,6	(5,7 – 33,5)	< 0,05
Salud mental	73,3	20,1	72	16,8	1,3	(-7,9 – 10,6)	n.s

**Figura 55.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses.

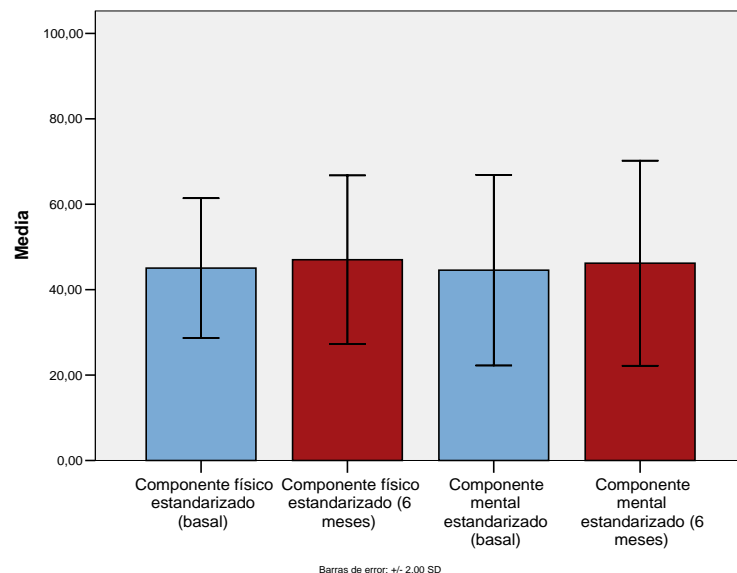


Al sexto mes tanto el componente físico como el mental estandarizado obtuvieron valores cuantitativamente superiores a los obtenidos basalmente sin que esta diferencia obtuviera significación estadística (**figura 56**). El componente físico estandarizado a los 6 meses fue de media 47 (DE 9,87) con máximo de 65,53 y



un mínimo de 22,93, mientras que el componente mental estandarizado fue de media 44,56 (DE 11,16) con máximo de 60,42 y un mínimo de 23,96

**Figura 56.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado tanto basalmente como al sexto mes.



### Curación mucosa e influencia en la CV

De los 16 pacientes en los que se inició el tratamiento tras demostrar recurrencia de la enfermedad mediante colonoscopia, aceptaron la realización de colonoscopia a los 6 meses 7 pacientes (43,8%).

De los nueve pacientes que no aceptaron la realización de la endoscopia, ocho estaban en remisión clínica (**tabla 83**).

De los paciente iniciales dos no estaban en remisión al alcanzar los 6 meses, uno de ellos no aceptó la realización de la colonoscopia. No existieron diferencias en el índice de actividad entre los pacientes que aceptaron la realización dela colonoscopia (CDAI = 67 (DE56)) y los que la rechazaron (CDAI = 77 (DE93)).

**Tabla 83.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

Recuento		Remisión clínica a los seis meses		Total
		No	Si	
Acepta la realización de colonoscopia a los seis meses	No	1	8	9
	Si	1	6	7
Total		2	14	16

Las variables biológicas valoradas fueron similares entre los pacientes que aceptaron y los que no la realización de una colonoscopia. En la **tabla 84** se detallan las variables biológicas en función de la aceptación de la colonoscopia.

**Tabla 84.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron

	Aceptan la colonoscopia		
	Si	No	P
<b>PCR ( mg/dL)</b>	2 (2,32)	3,7 (5,81)	0,70
<b>VSG</b>	13,9 (5,3)	25 (23)	0,24
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	296 (45)	319 (134)	0,68
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/mcl)</b>	5,3 (2,0)	5,3 (0,88)	0,94
<b>Plaquetas (10<sup>9</sup>/L)</b>	219 (62)	213 (92)	0,88
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	13,6 (0,98)	13,7 (1,6)	0,93
<b>Albúmina (g/dL)</b>	4,32 (0,17)	4,48 (0,47)	0,39

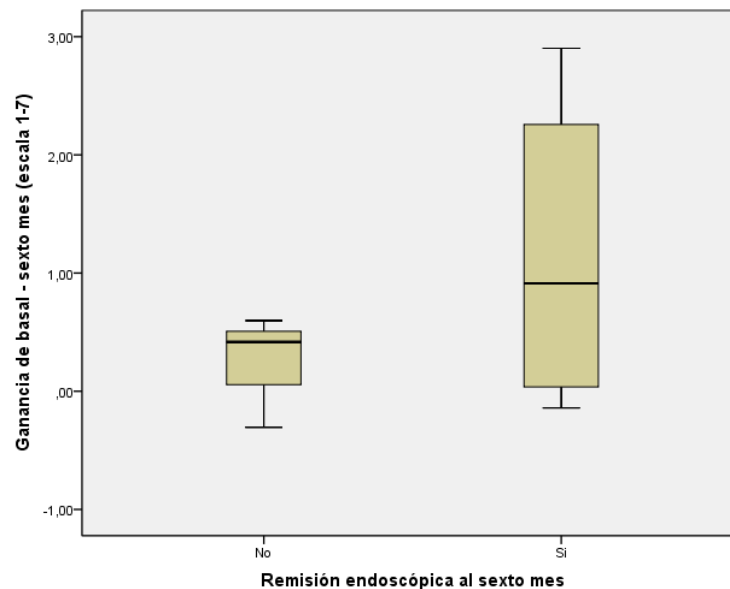
A los 6 meses alcanzaron la curación mucosa definida como un índice de Rutgeerts de 0, 4 pacientes. De ellos uno no estaba en remisión clínica tal y como se puede observar en la **tabla 85**.

**Tabla 85.** Tabla de contingencia entre la curación mucosa y los pacientes en remisión clínica tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica

		Curación mucosa		
		NO	SI	Total
Remisión clínica al año	NO	0	1	1
	SI	3	3	6
Total		3	4	7

La ganancia del IBDQ a los 6 meses de tratamiento fue mayor cuantitativamente entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa [1,15 (DE 1,37) vs 0,23 (DE 0,14)] aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Esta diferencia se recoge en la **figura 57**.

**Figura 57.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



Sólo el dominio funcional del IBDQ obtuvo mejores puntuaciones en los pacientes que alcanzaron curación mucosa, esta diferencia no alcanzó significación

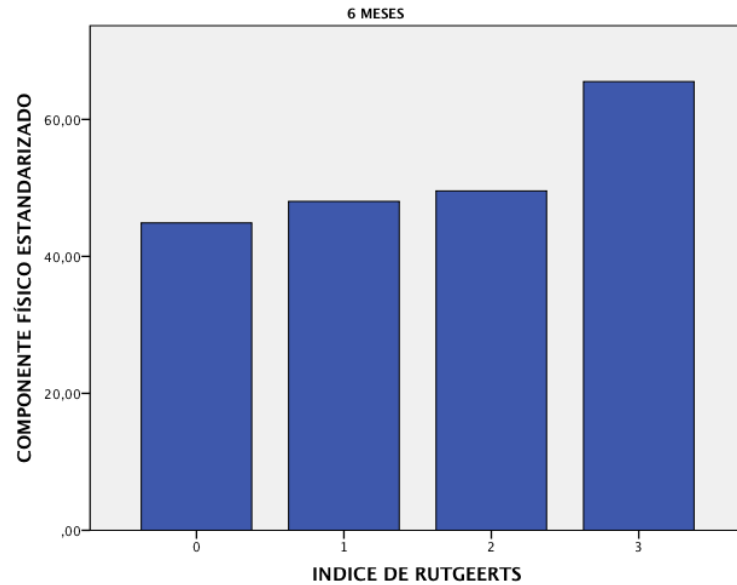
estadística y obtuvo un tamaño de efecto pequeño. En la **tabla 86** se detallan los resultados obtenidos en todos los dominios en función de la curación mucosa. En el SF-36 sólo los dominios de rol emocional y salud mental obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes con curación mucosa. Esta diferencia no obtuvo significación estadística aunque fue superior a la diferencia mínima significativa con un tamaño de efecto moderado.

**Tabla 86.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

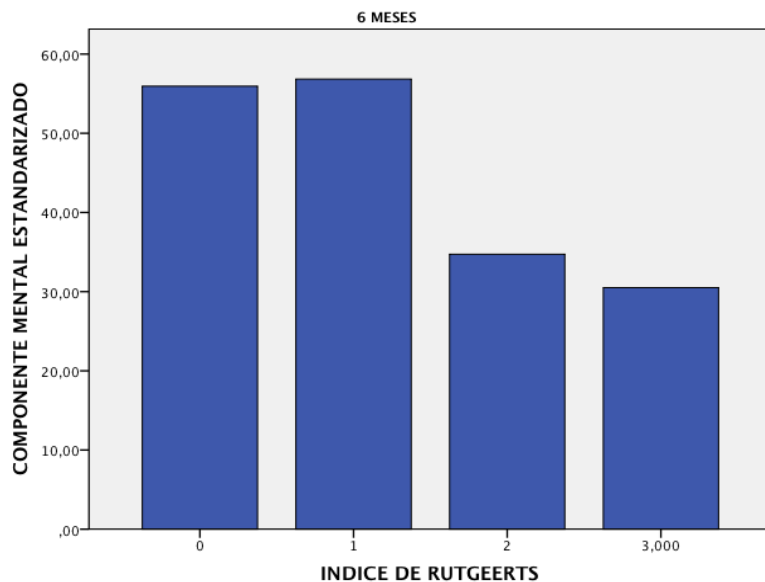
	Curación mucosa (SI)	Curación mucosa (NO)	Diferencia media (IC95%)	TE	p
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,50 (1,6)	6,13 (0,23)	-0,63 (-1,76 – 3,03)	--	0,48
Sistémico	4,70 (1,8)	5,2 (0,53)	-0,50 (-2,25 - 3,25)	--	0,66
Emocional	5,37 (1,47)	5,19 (0,75)	-0,18 (-2,61 - 2,25)	--	0,85
Social	5,75 (2,1)	6,2 (1,05)	-0,45 (-3,03 - 3,93)	--	0,75
Funcional	5,26 (1,9)	5,65 (0,77)	0,39 (-2,78 - 3,56)	0,2	0,77
<b>SF-36:</b>					
Función física	82,5 (20,6)	96,7 (2,89)	-14,1 (- 48,6 - 23,6)	--	0,26
Rol físico	50 (57,7)	66,67 (57,7)	-16,67 (-115 - 135)	--	0,72
Dolor corporal	68 (38,9)	76,3 (13,3)	-8,3 (-82,5 - 47,7)	--	0,71
Salud general	42,3 (22,4)	69,67 (17,8)	-27,41 (-74,5 - 12,9)	--	0,14
Vitalidad	51,25 (30,4)	73,3 (16,07)	-22,08 (-72,9 - 46,9)	--	0,27
Función social	81,25 (23,9)	83,3 (14,4)	-2,08 (-33,1-53,1)	--	0,9
Rol emocional	75 (50)	44,4 (50,9)	30,5 (-129,4 -68,3)	0,6	0,46
Salud mental	78 (18,9)	68 (16)	10 (-44,3 – 24,31)	0,5	0,49

El componente físico estandarizado no vario en función de las lesiones endoscópicas tal y como se muestra en la **figura 58**. El componente mental estandarizado fue mejor en aquellos pacientes con índice de Rutgeerts 0 o 1 en comparación con el resto de pacientes (**figura 59**).

**Figura 58.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente físico estandarizado a los 6 meses en función de las lesiones endoscópicas de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia.



**Figura 59.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente mental estandarizado a los 6 meses en función de las lesiones endoscópicas de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia.

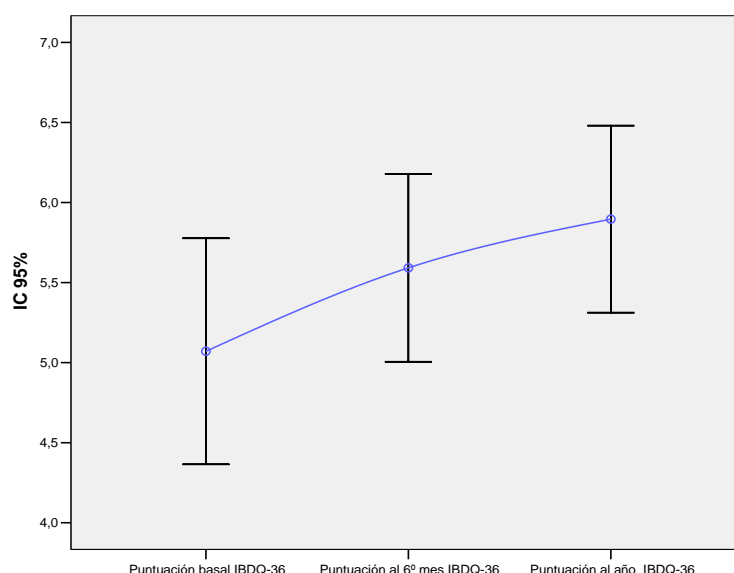


### **5.3.3.3 Valoración a los 12 meses.**

El seguimiento se prolongó a un año en 12 pacientes, uno de ellos se perdió durante el seguimiento por lo que sólo cumplimentaron los cuestionarios 11 pacientes, de ellos 10 pacientes permanecían en remisión, 83% por intención de tratar y 91% por protocolo. El valor medio del CDAI fue de 60 (DE 67,9), rango 3 – 236.

El valor medio del IBDQ fue de 5,89 (DE 1,0), rango 3,2 – 6,9. En la **figura 60** se ilustra la evolución de la puntuación del IBDQ antes del inicio del tratamiento a los 6 y a los 12 meses. Diez (83%) pacientes mejoraron el valor del IBDQ en relación al basal. El valor del IBDQ mejoró significativamente al año, con un incremento medio en relación al valor basal de 0,91, IC95% (0,19 – 1,62), rango de -0,96 – 3,03. En cuatro (33,3%) pacientes la ganancia fue baja, en 4 (33%) moderada y en 4 (33,3%) grande.

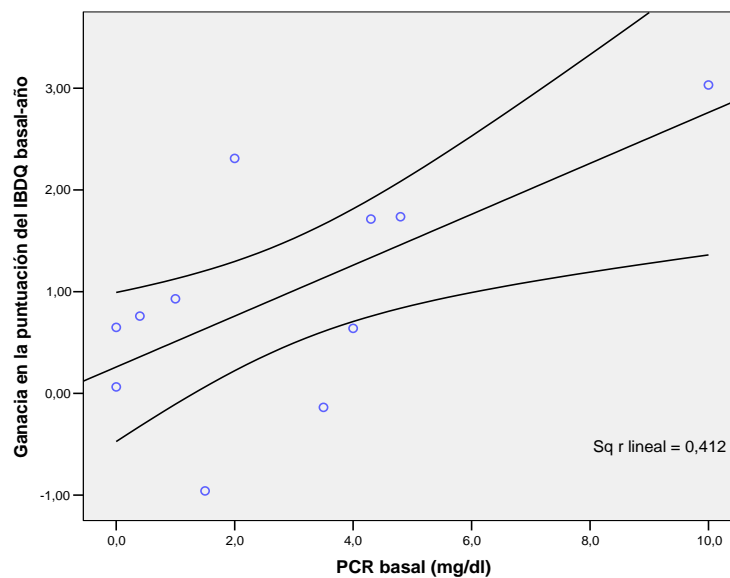
**Figura 60.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses en pacientes tratados con IST para la prevención de la recurrencia postquirúrgica.



De las variables estudiadas la ganancia en IBDQ sólo se relacionó de forma estadísticamente significativa con la PCR basal, siendo independiente de la edad

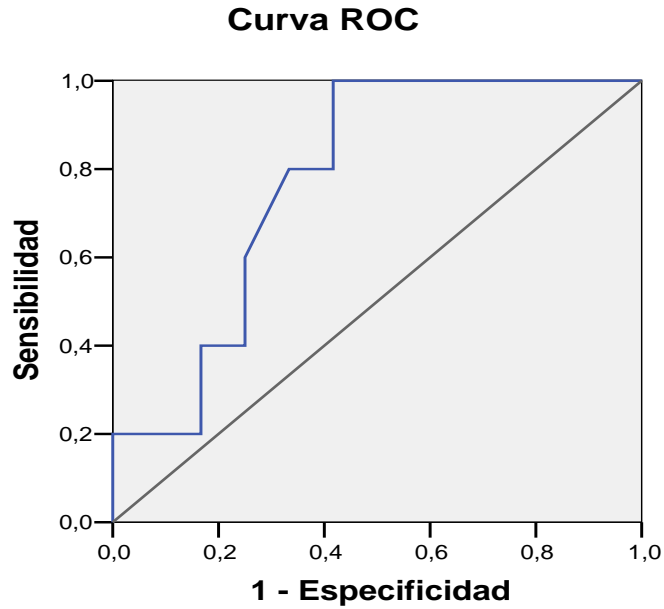
del paciente, del género, del hábito tabáquico, del tiempo de evolución de la enfermedad, de la edad al diagnóstico, del patrón evolutivo, de la localización de la enfermedad, del número de resecciones previas y de los valores basales de leucocitos, hemoglobina, VSG, fibrinógeno y albúmina.

**Figura 61.** Relación entre la ganancia en el valor de IBDQ al año y los niveles basales de PCR de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



La PCR basal obtuvo un área bajo la curva para predecir una ganancia grande en la puntuación del IBDQ de 0,93 (DE 0,08), IC95% (0,76 – 1,0) tal y como se puede observar en la siguiente **figura 62**. El mejor punto de corte del valor de PCR basal para predecir una ganancia grande de CV al año de tratamiento fue 3,7 mg/dl con una sensibilidad de 0,75 y una especificidad de 0,86. En la **tabla 87** se muestran los distintos puntos de corte de con su sensibilidad y su especificidad.

**Figura 62.** Curva ROC de los valores de PCR basal en mg/dl para predecir una mejoría grande (diferencia en IBDQ > de 1) entre el inicio del estudio y un año en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Tabla 87:** Sensibilidad y especificidad para pronosticar una ganancia grande CV para los distintos valores de PCR de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

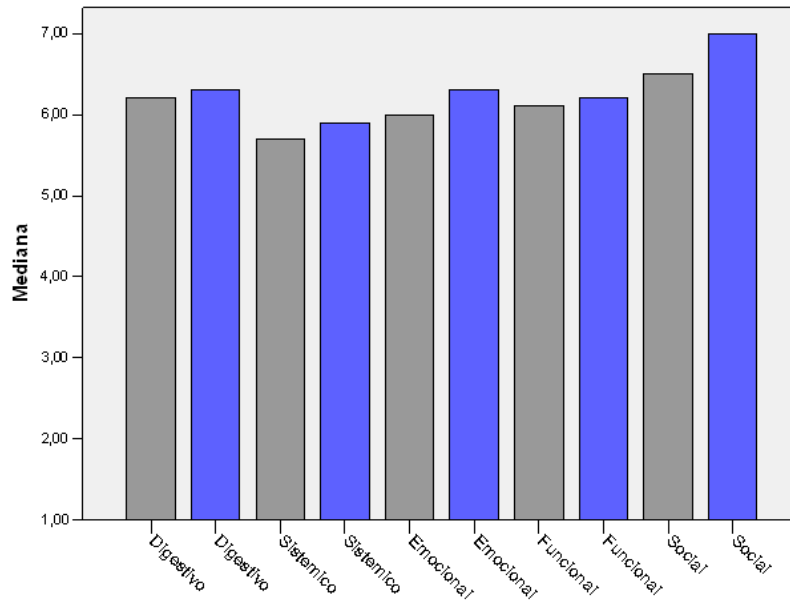
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
,15	,82	1,00
,35	,73	1,00
,55	,64	1,00
,85	,55	1,00
1,25	,45	1,00
1,75	,36	1,00
2,15	,36	,83
2,90	,27	,83
3,65	,18	,67
3,90	,18	,50
4,15	,18	,33
4,55	,18	,17
5,50	,09	,17
8,10	,00	,17



La media de las cinco dimensiones del IBDQ mejoró en relación a su valor basal, alcanzando significación estadística en todos los dominios excepto en síntomas sistémicos. El TE fue moderado en todas las dimensiones excepto en la dimensión emocional que fue grande. Los valores medios de los distintos dominios así como las diferencias se muestran en la **tabla 88**.

La mejoría obtenida en el IBDQ hizo que todos los dominios del IBDQ fueran comparables, incluso cuantitativamente superiores, a los valores tomados como referencia como se recoge en la **figura 63**.

**Figura 63.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes tratados para prevención de la recurrencia tras 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).



Todos los dominios del SF-36 mejoraron cuantitativamente a los 12 meses de seguimiento. Esta mejoría alcanzó significación estadística en el dolor corporal, función social y salud general, aunque sólo el rol físico, dolor corporal, vitalidad y función social se incrementaron por encima de la diferencia mínima significativa, de ellos sólo el dolor corporal consiguió un tamaño de efecto grande. Los detalles en la diferencia media, significación estadística y TE se pueden ver en la **tabla 88**.

**Tabla 88.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los 12 meses en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

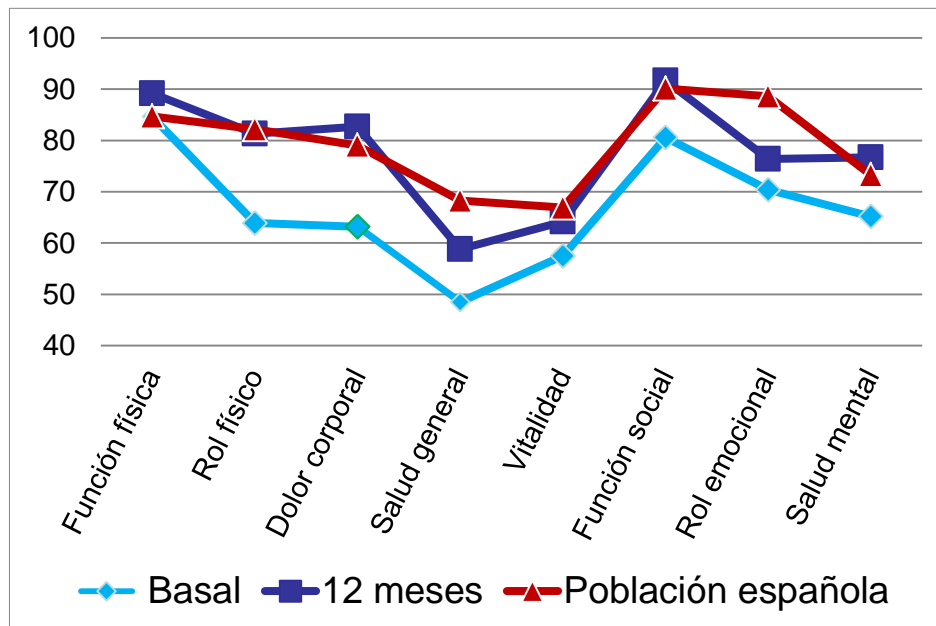
	Basal Media (DE)	12 meses Media (DE)	Diferencia basal – 12 meses		
			Media (IC95%)	P	TE
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,41 (0,8)	6,02 (0,9)	0,54 (0,21-0,87)	0,01	0,66
Sistémico	4,76 (1,2)	5,32 (1,7)	0,83 (-0,39-2,05)	0,17	0,67
Emocional	4,81 (1,3)	5,94 (1,0)	1,22 (0,55-1,89)	0,01	0,96
Social	5,49 (1,7)	6,45 (1,7)	1,13 (0,10-2,18)	0,04	0,66
Funcional	5,13 (1,5)	5,75 (1,3)	0,89 (-0,18-1,96)	0,09	0,58
<b>SF-36:</b>					
Función física	84,6 (16,9)	89,2 (16,2)	8,3 (-0,37-17,1)	0,06	0,49
Rol físico	63,9 (44,7)	81,3 (33,9)	22,9 (-1,93-47,7)	0,07	0,51
Dolor corporal	63,2 (27,9)	82,7 (23,2)	23,8 (5,6-42,1)	0,02	0,85
Salud general	48,5 (18,9)	58,8 (21,4)	9,9 (0,11-19,72)	0,04	0,52
Vitalidad	57,5 (23,5)	64,2 (18,1)	10 (-2,3-22,3)	0,10	0,43
Función social	80,6 (21,9)	91,7 (15,4)	14,6 (1,54-27,6)	0,03	0,66
Rol emocional	70,4 (44,1)	76,4 (39,2)	6,9 (-12,9-26,9)	0,46	0,16
Salud mental	65,2 (19,2)	76,7 (15,2)	9,6 (-2,8-22)	0,12	0,50

Los valores medios obtenidos en los distintos dominios se equipararon a los valores de referencia de la población general española (sin diferencias estadísticamente significativas) en todos los dominios del SF-36 como se muestra en la **tabla 89** y se ilustra en la **figura 64**.

**Tabla 89.** Puntuaciones obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica y la población general española

Dominio	Población española		Prevención recurrencia		Dif	IC 95%	p
	Media	DE	Media	DE			
Función física	84,7	24,0	89,2	16,2	-4,5	(-15,6 – 6,6)	n.s
Rol físico	83,2	35,2	81,3	33,9	1,9	(-14,4 – 18,2)	n.s
Dolor corporal	79,0	27,9	82,7	23,2	-3,7	(-16,6 – 9,2)	n.s
Salud general	68,3	22,3	58,8	21,4	9,5	(-0,8 – 19,8)	n.s
Vitalidad	66,9	22,1	64,2	18,1	2,7	(-7,5 – 12,9)	n.s
Función social	90,1	20,0	91,7	15,4	-1,6	(-10,8 – 7,7)	n.s
Rol emocional	88,6	30,1	76,4	39,2	12,2	(-1,7 – 26,1)	n.s
Salud mental	73,3	20,1	76,7	15,2	-3,3	(-12,6 – 5,9)	n.s

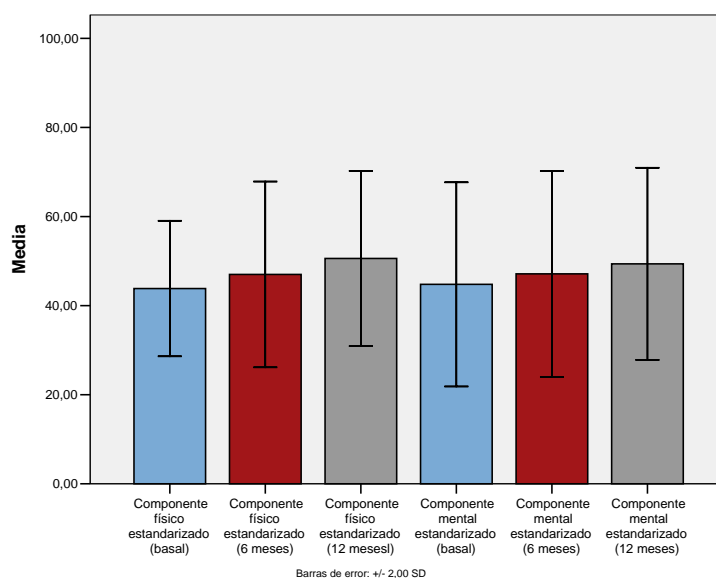
**Figura 64:** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica durante el tratamiento.



Al año de tratamiento el componente físico estandarizado fue de media 50,58 (DE 9,84) con máximo de 65,12 y un mínimo de 26,01, este incremento alcanzó la significación estadística tanto si se compara con los valores basales ( $p=0,014$ )

como los valores obtenidos al sexto mes ( $p=0,027$ ). El componente mental estandarizado fue de media 49,38 (DE 10,8) con máximo de 59,31 y un mínimo de 26,98, aunque cuantitativamente el valor medio se incrementó en relación a los valores previos, este incremento no alcanzó significación estadística.

**Figura 65.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado a lo largo del seguimiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

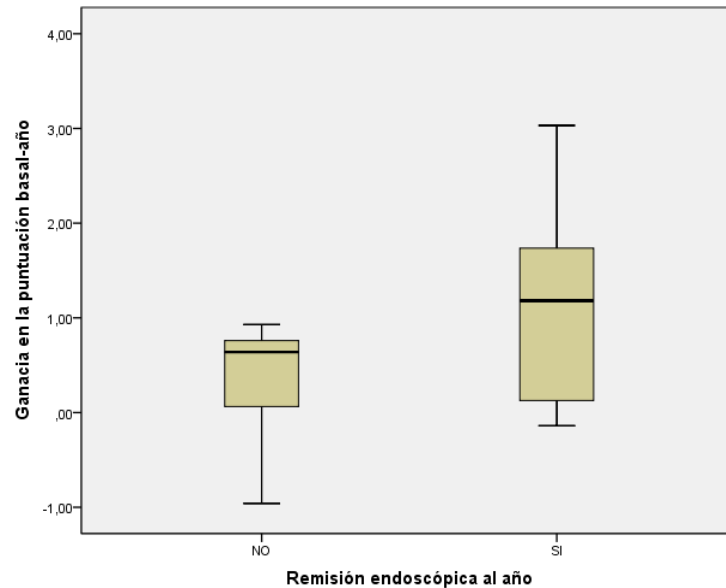


### Curación mucosa e influencia en la CV

Tras 12 meses de tratamiento con tiopurinas aceptaron la realización de la colonoscopia todos los pacientes a los que se les ofreció. De los once consiguieron la cicatrización de las lesiones mucosas 6 (54,5%).

La ganancia del IBDQ al año de tratamiento fue mayor entre los pacientes que alcanzaron la curación mucosa, 1,19 (DE1,2) que en los que tenían lesiones 0,29 (DE 0,77). Este resultado se expresa gráficamente en la **figura 66**.

**Figura 66.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



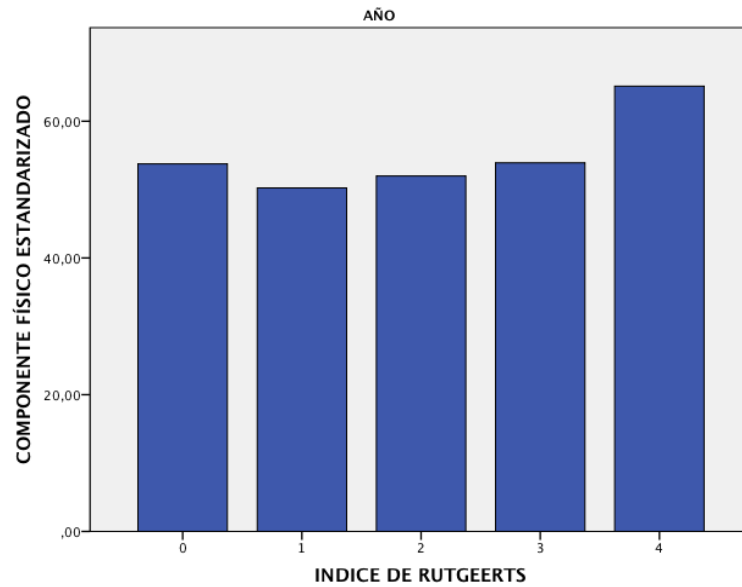
Cuando analizamos las distintas dimensiones del IBDQ, sólo los síntomas sistémicos obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes que alcanzaron curación mucosa, esta diferencia no alcanzó significación estadística, fue inferior a la diferencia mínima clínicamente relevante y su TE fue bajo. En el SF-36 sólo el dominio de rol emocional obtuvo mejores puntuaciones en los pacientes con curación mucosa, ésta diferencia fue superior a la mínima clínicamente relevante, pero no alcanzó significación estadística y el TE fue bajo. Estas diferencias se pueden observar en la **tabla 90**.

El componente físico estandarizado no vario en función de las lesiones endoscópicas tal y como se muestra en la figura 68. El componente mental estandarizado fue mejor en aquellos pacientes con índice de Rutgeerts 0 o 1 en comparación con el resto de pacientes. Estos resultados se presentan en la **figura 67**

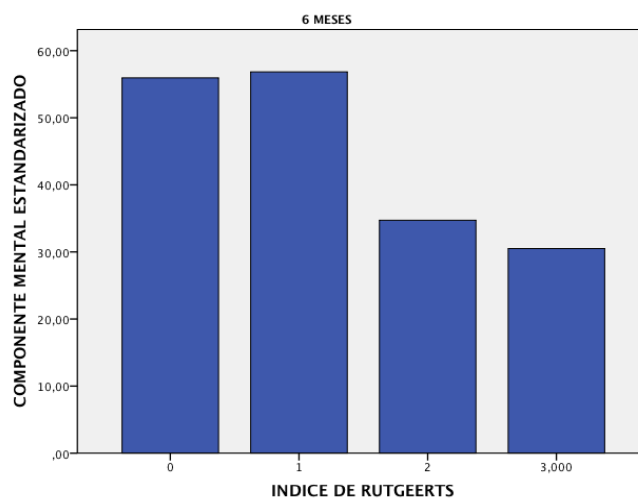
**Tabla 90.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

	<b>Curación mucosa (SI) N= 6</b>	<b>Curación mucosa (NO) N=7</b>	<b>Diferencia media (IC95%)</b>	<b>TE</b>	<b>p</b>
<b>IBDQ:</b>					
Digestivo	5,83 (1,21)	6,3 (0,46)	- 0,46 (-0,83 – 1,77)	--	0,44
Sistémico	5,33 (1,41)	5,18 (2,21)	0,15 (-2,63 – 2,33)	0,1	0,89
Emocional	5,60 (1,30)	6,38 (0,55)	-0,77 (-0,65 - 2,20)	1	0,25
Social	6,33 (1,54)	6,52 (0,87)	-0,19 (-1,57 – 1,94)	--	0,82
Funcional	5,71 (1,68)	5,68 (1,09)	-0,03 (-2,01 – 1,95)	--	0,97
<b>SF-36:</b>					
Función física	82,5 (21,38)	95 (3,53)	-8,87 (-9,2 – 34,9)	--	0,22
Rol físico	66,7 (43,8)	95 (11,18)	-28,3 (-17,5 – 74,2)	--	0,18
Dolor corporal	76 (31,75)	87,2 (7,15)	-11,2 (-21,9 – 44,3)	--	0,46
Salud general	56,8 (24,15)	62,6 (22,34)	-5,8 (-26,2 – 37,8)	--	0,69
Vitalidad	59,2 (22,45)	71 (12,94)	-11,8 (-13,9 – 37,6)	--	0,33
Función social	85,4 (20,02)	97,5 (5,6)	-12,1 (-8,9 – 33,2)	--	0,23
Rol emocional	77,8 (40,36)	70 (44,72)	7,77 (-65,8 – 50,2)	0,2	0,77
Salud mental	72 (17,15)	81,6 (14,31)	-9,6 (-12,3 – 31,5)	--	0,35

**Figura 67.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente físico estandarizado en función de las lesiones endoscópicas al año de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.



**Figura 68.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente mental estandarizado en función de las lesiones endoscópicas al año de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.





## 6. Discusión

---

### 6.1. Consideraciones metodológicas.

---

Las consideraciones en relación con la metodología se discuten en varios apartados por separado, revisando el tipo de estudio elegido, las características de los pacientes incluidos y las herramientas de medida utilizadas para valoración de la actividad inflamatoria, las lesiones endoscópicas y la CV.

#### 6.1.1 Tipo de estudio

---

Para poder alcanzar los objetivos de este estudio se eligió un estudio de observación longitudinal prospectivo. Los estudios longitudinales son aquellos que recogen datos sobre un grupo de individuos, siempre los mismos, en distintos momentos a lo largo del tiempo. Este diseño nos permite conocer la secuencia cronológica de la influencia de distintas variables sobre la CV de los pacientes con EII. Adicionalmente, nos permite valorar el perfil evolutivo temporal de la enfermedad y su relación con la cuantificación objetiva de la inflamación intestinal a lo largo del tratamiento. Otra de las ventajas es que permite controlar mejor posibles sesgos que podrían afectar a las variables estudiadas. Los estudios longitudinales tienen también inconvenientes: son mucho más costosos que los estudios transversales, con mayor dificultad de ejecución y en los que el paso del tiempo puede introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos.

Como se irá comentando en cada apartado, los criterios diagnósticos e indicaciones de tratamiento no se modificaron durante la ejecución del estudio. Sedebe considerar, especialmente, el apartado de la clasificación de los pacientes. En el momento de iniciar el estudio estaba vigente la clasificación de Viena (42), al poco tiempo se modificó ésta con la de Montreal (43). Esta nueva clasificación tiene varias ventajas a la hora de tipificar los pacientes, por lo que se recodificaron las distintas variables para adaptarlas a la nueva categorización. Este apartado se discute posteriormente.

El mayor inconveniente de los estudios longitudinales prospectivos es que existe una mayor probabilidad de abandono durante el seguimiento. En nuestra serie se perdieron durante el seguimiento 5 pacientes a los 6 meses lo que implica unas pérdidas del 5%. Setenta y un pacientes alcanzaron un año de seguimiento, de ellos fueron valorados 60 por lo que las pérdidas al final del seguimiento fueron del 15%. Para algunos autores este es el número límite de pérdidas que son asumibles para no desvirtuar el estudio **(247)**.

La inclusión de los pacientes se realizó de forma prospectiva y consecutiva, así se evita un sesgo de selección y se refleja más verazmente la práctica clínica habitual, tanto en las características de los pacientes como en la indicación por la que se prescriben los IST. Por tanto, los pacientes que se analizan en esta tesis son un fiel reflejo de todos los escenarios en los que utilizan los IST en situación de práctica clínica habitual, tanto en lo referente a indicaciones, tipo de pacientes, situaciones de gravedad, etc. Sin embargo, la heterogeneidad de la EII y los distintos escenarios clínicos en los que se pueden prescribir los inmunosupresores hacen que en ocasiones los datos ofrecidos sean difíciles de interpretar.

### **6.1.2 Pacientes incluidos, diagnóstico y clasificación**

---

El diagnóstico de enfermedad inflamatoria se estableció según los criterios de Lennard Jones **(83)**. Estos criterios no requieren la confirmación histológica de la enfermedad, sin embargo, para conseguir una mejor selección de pacientes y para mejorar su correcta clasificación, todos los pacientes incluidos tenían confirmación histológica de EII.

En el momento de iniciar el estudio estaba vigente la clasificación de Viena. Esta clasificación guarda relación con aspectos de la enfermedad tales como la forma de presentación, la susceptibilidad genética, su historia natural y la posibilidad de predecir el uso de inmunosupresores y la necesidad de cirugía **(248)**. Sin

embargo la clasificación de Viena es problemática por una serie de motivos: las categorías pueden no ser independientes, puede haber desacuerdo entre observadores a la hora de categorizar el patrón y el comportamiento cambia lo largo del tiempo, típicamente desde el patrón inflamatorio hasta patrón fistulizante o estenosante. Por ello, para presentar los resultados se utilizó la clasificación de Montreal en vez de la clasificación de Viena. La nueva clasificación mantiene la categorización de los pacientes en función de la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento o patrón evolutivo pero matiza cada uno de los apartados.

En relación con la edad, la clasificación de Montreal añade una nueva categoría, los pacientes menores de 16 años, ya que este subgrupo de pacientes presenta características clínicas y serológicas propias. Sólo uno de los pacientes incluidos quedó incluido en este nuevo apartado.

La clasificación de Montreal permite, al contrario que la clasificación de Viena, la co-clasificación L4 (afectación gastrointestinal alta) con las localizaciones L1 (ileal), L2 (cólica) o L3 (íleo-cólica). Ninguno de los pacientes incluidos presentaba participación de tramos proximales concomitantemente con otras localizaciones por lo que la nueva tipificación no varió en relación a la clasificación de Viena. En este punto hay que hacer una consideración: sólo se investigó la participación de tramos proximales en caso de existir clínica que lo justificara, de acuerdo con las recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y consensos (53-95). Pudiera ser que, si se realizara una prueba de imagen (enteroscopia de doble balón o capsuloendoscopia) a todos los pacientes de forma sistemática, el porcentaje de pacientes con participación de los tramos proximales fuera mayor. Una aproximación al porcentaje de pacientes con posible afectación proximal se puede inferir de un estudio realizado por nuestro grupo en el que se le realizó una exploración de delgado mediante capsuloendoscopia a 24 pacientes 12 meses tras una resección ileal (249). Aunque el objetivo primario era identificar la presencia de recurrencia post-quirúrgica de la EC, se detectaron lesiones proximales en 13 (54%) de los pacientes estudiados.

En relación con el comportamiento o patrón de la enfermedad, la clasificación de Montreal introduce varias modificaciones ya que la clasificación de Viena no era capaz de encuadrar correctamente a todos los pacientes. Por ejemplo, en un mismo paciente pueden coexistir varios comportamientos evolutivos siendo difícil establecer cual es el “primario”. Así, en ocasiones las fístulas internas están presentes con estenosis distales al origen de la fístula (250). Adicionalmente, el comportamiento cambia a lo largo del tiempo en algunos pacientes (13-4). Por ejemplo, en el estudio de Louis y colaboradores (14), el 26,3 % de los pacientes tenían en el momento del diagnóstico un patrón estenosante, este porcentaje se incrementó a los 5 años hasta un 48% y a los 10 años el porcentaje de pacientes con patrón estenosante era del 70%. En este estudio, el 70% de los pacientes había cambiado su patrón tras 10 años de seguimiento. Otro estudio similar, pero realizado en nuestro medio, valoró 73 pacientes con patrón inflamatorio una media de 93 meses (13). En esta serie, el 64% de los pacientes no variaron su patrón evolutivo, sin embargo en el 14 y el 22% se modificó a un patrón estenótico o fistulizante respectivamente. El cambio de patrón en esta serie estuvo predominantemente determinado por la aparición de una afectación perianal, lo que llevó a los autores a sugerir que la afectación perianal y el patrón fistulizante deberían de analizarse de forma independiente, como así se hace en la actualidad. En el mismo sentido, Smith y colaboradores (251) estudiaron la evolución en una serie de 231 pacientes y su asociación con datos serológicos y genéticos sugiriendo que aquellos pacientes con enfermedad perianal diferían de aquellos con patrón fistulizante. Se comprende por tanto, que uno de los mayores problemas que tenía la clasificación de Viena y que motivó la utilización de la nueva clasificación de Montreal era que en la definición de patrón fistulizante se incluían a aquellos pacientes con afectación perianal.

En este estudio más de un tercio de los pacientes tenía enfermedad perianal asociada por lo que la nueva clasificación nos permitió su mejor clasificación. En la serie que se presenta llama la atención el elevado número de pacientes con patrón inflamatorio (38,2%), quizá este elevado porcentaje puede explicarse por el escaso tiempo de evolución de la enfermedad, aproximadamente 4 años de media (46,1 meses).

Al contrario que con la EC, ni la reunión de Roma ni la de Viena elaboraron una clasificación en los pacientes con CU (44). La clasificación de Montreal si que ofrece una clasificación para pacientes con CU basada en la extensión y en la gravedad de la inflamación. Una de las necesidades que no se valora con la nueva clasificación de Montreal es la visión longitudinal de la enfermedad, para evaluar así su progresión y comportamiento en el tiempo (frecuencia de reagudizaciones y curso de la enfermedad durante la historia natural). La clasificación de la enfermedad según su extensión tiene clara relevancia biológica en términos de respuesta al tratamiento médico (por ejemplo respuesta a los tratamientos tópicos) y también está avalada por su historia natural tanto en relación con el consumo de fármacos, hospitalizaciones o necesidad de colectomía (10). Adicionalmente, el riesgo de cáncer colorrectal también le ha dado relevancia a esta subclasificación (252). Es importante destacar que la mayoría de pacientes incluidos en este estudio tenían una colitis extensa y sólo un pequeño porcentaje de pacientes estaban afectados de proctitis.

### 6.1.3 Medidas utilizadas para la valoración clínica en la EC

---

Para cuantificar la gravedad clínica o la actividad inflamatoria se utilizaron índices de actividad. Además de las determinaciones analíticas clásicas habituales que reflejan a actividad inflamatoria tales como la PCR, la velocidad de sedimentación globular o el fibrinógeno, se utilizaron escalas para cuantificar las lesiones endoscópicas, tanto en los pacientes con CU como con EC.

Para medir la actividad clínica en la EC se utilizó el CDAI. El principal motivo para elegir este índice de actividad es que es el más ampliamente utilizado en el seno de ensayos clínicos y por lo tanto, la mayoría de médicos que tratan pacientes con EII están acostumbrados a su interpretación y uso. Para la correcta interpretación de los resultados hay que tener en cuenta una serie de particularidades de este índice de actividad. Por un lado su utilización requiere que el paciente recoja la semana previa de la visita el número de deposiciones, la presencia de dolor abdominal o fiebre y una valoración subjetiva de su estado de

salud. Aunque en algunos estudios se ha utilizado una valoración retrospectiva de los siete días previos a la visita, la validez de este método no ha sido valorada (100). Como se ha explicado en los métodos, en cada visita se le entregaba al paciente un cartón que debía rellenar los siete días previos a su próxima visita. Esta peculiaridad del CDAI hace que sea poco aplicable en la práctica clínica diaria. Otra de las limitaciones que tiene el CDAI es la definición utilizada de remisión. Durante su construcción se eligió el punto de corte de 150 puntos para considerar a un paciente en remisión (103). Utilizando este punto de corte, el 90% de los pacientes catalogados como “muy bien” por el médico entraron en la definición de remisión, mientras que sólo el 6% de los considerados como “mal” y ninguno de los pacientes catalogados por el médico como “muy mal” fue considerado en remisión. Se entiende que algunos de los pacientes considerados en remisión siguen teniendo síntomas, por tanto un CDAI menor de 150 puntos no significa que el paciente esté asintomático ni que sea el objetivo ideal de todo tratamiento.

Por otro lado, hay que tener en cuenta cuando que una substancial proporción de la puntuación global del índice deriva de síntomas subjetivos como son el bienestar habitual o la intensidad del dolor abdominal que en realidad lo que están reflejando es la percepción que tiene el paciente de su enfermedad. Esto hace que exista una buena correlación entre el CDAI y el IBDQ sobre todo con algunos de sus dominios como los síntomas intestinales o los síntomas sistémicos (196). A favor del índice elegido hay que especificar que no hay duda que los aspectos que recoge son de clara importancia para el paciente, por lo que se espera que refleje globalmente la repercusión de la enfermedad. Otra crítica que ha recibido el CDAI es que en muchas ocasiones expresa síntomas que no tienen relación con la enfermedad inflamatoria en si. Por ejemplo, está descrito que los pacientes con EC tienen con frecuencia síntomas de intestino irritable *like*, en este sentido hay datos que sugieren que estos pacientes tienen disminuido el umbral de percepción a estímulos viscerales (253). Otra posible distorsión del CDAI es la aparición de diarrea, que no necesariamente debe de estar en relación con la actividad inflamatoria, como es el caso de la diarrea post-quirúrgica o por malabsorción de ácidos biliares (254).

Por último, hay que tener en cuenta que el CDAI está expuesto a una variación inter-observador que podría llegar a ser relevante. Una estrategia posible para disminuir esta variabilidad es la discusión y educación sobre la terminología empleada en el índice (255). En este sentido hay que reseñar que todos los pacientes de nuestro estudio fueron seguidos por el mismo médico por lo que el se elimina obviamente la variabilidad inter-observador.

Para valorar las lesiones endoscópicas se utilizaron dos índices. En aquellos pacientes con resección ileal y anastomosis íleo-cólica se utilizó el índice de Rutgeerts. Pese a que no ha sido validado prospectivamente, se trata del único que se ha utilizado para valorar la gravedad de las lesiones endoscópicas en el intestino operado y por tanto el que se utiliza habitualmente para valorar la recurrencia postquirúrgica en el neóleon (138). Este índice se ha utilizado para valorar la eficacia de distintos fármacos, incluido el metronidazol, budesonida, mesalazina y 6-mercaptopurina (256-63, 160). Una de las limitaciones de este índice reside en la dificultad para valorar úlceras en la anastomosis, ya que es difícil juzgar si se trata de verdaderas ulceraciones en relación con la EC o bien se trata de una úlcera isquémica relacionada con grapas utilizadas para la sutura. Hay que recordar que en la clasificación inicial de Rutgeerts la presencia de una úlcera en la anastomosis de menos de 1 centímetro se considera grado 2 (162). Recientemente se ha demostrado que el comportamiento de los pacientes con recurrencia postquirúrgica graduada como Índice de Rutgeerts 2 no es la misma; los pacientes con ulceraciones en la anastomosis tienen una evolución más benigna en comparación con aquellos catalogados como índice de Rutgeerts 2 por la presencia de más de 5 lesiones aftosas (264).

El resto de pacientes con EC fueron valorados inicialmente mediante el CDEIS (*The Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*). Este índice endoscópico ha sido utilizado como objetivo secundario en ensayos clínicos para valorar la cicatrización mucosa tras tratamiento con infliximab y esteroides (266-7). Su puntuación varía entre 0 y 44 (las puntuaciones más altas indican una mayor afectación). Uno de los inconvenientes de este índice reside en que no tiene una

puntuación mínima para poder definir al paciente e remisión ni se ha descrito su diferencia mínima clínicamente relevante. Este índice es reproducible, aunque la correlación entre el CDEIS y el índice de actividad CDAI es pobre (267). El mayor inconveniente que tiene el CDEIS para su uso en la práctica clínica es que se tarda tiempo en su cálculo, no es sencillo de realizar y su formato no es agradable. Por estas razones se ha publicado un índice simplificado, el SES-CD (134). El CDEIS se basa en la presencia y tamaño de las úlceras, extensión de la superficie ulcerada, extensión de la superficie afecta y la presencia y el tipo de estenosis. Para valorar el tamaño de las úlceras las clasifica en úlceras superficiales y profundas. Esta distinción es difícil realizarla visualmente de una manera fiable por lo que supone uno de sus principales causas de variabilidad. Esta afirmación se confirmó en el estudio de validación del SES-CD en el que se demostró que la concordancia entre la definición de las úlceras superficiales no es buena. Otra posible fuente de error en el cálculo del CDEIS es que se necesita una escala visual analógica para calcular los porcentajes de superficie afecta por úlceras o por otro tipo de lesiones. Además de consumir tiempo, se necesita convertir los puntos de una escala visual analógica de 10 centímetros en dos variables (porcentaje de superficie ulcerada y porcentaje de superficie afecta). Adicionalmente se requieren 10 cálculos (sumas, multiplicaciones y divisiones) para su correcto cómputo. A todos estos inconvenientes hay que unir que, en ocasiones, y sobre todo en relación con la experiencia del endoscopista, es difícil distinguir lesiones por la preparación (aftas) de lesiones causadas por la EC. Por las características del centro de trabajo en el que se desarrolló el estudio no se podía disponer de una única persona para realizar la colonoscopia. Esto motivó un gran número de errores en la cumplimentación del CDEIS pese a que previamente las personas que se ocupaban de la realización de la endoscopia habían sido instruidas en su cálculo. Tras 10 pacientes valorados con el CDEIS, tal y como se había supuesto en protocolo inicial se abandonó su cálculo y se definió la cicatrización endoscópica de una forma simple que no ofreciera tanta variabilidad y por tanto que no fuera una fuente de error en este estudio. La definición elegida, es decir la ausencia de úlceras, es similar a la que utilizaron otros autores previamente a ser propuesto el CDEIS como instrumento de medida (241). El principal inconveniente de esta clasificación es que categoriza a los



pacientes de forma dicotómica sin que haya opción a mejoría. Posiblemente hubiese sido mejor utilizar el SES-CD, que no se utilizó porque no había sido publicado en el momento de diseñar este estudio. Si hoy en día otro grupo se plantea la posibilidad de realizar un estudio similar, este nuevo instrumento de medida será de mucha utilidad ya que simplifica el cálculo con una excelente reproducibilidad y con buena correlación con parámetros clínicos y biológicos.

#### 6.1.4 Medidas utilizadas para la valoración clínica en la CU

---

Como índice de actividad en la CU se utilizó el índice clínico de Mayo. La decisión de elegir el índice Mayo se basó fundamentalmente en dos puntos: el poder incluir una cuantificación endoscópica, y el hecho de que es un índice con el que estábamos familiarizados. Es importante recordar que no hay ni un índice de actividad ni un objetivo terapéutico que resulten “óptimos” a la hora de elegir un instrumento de medida para cuantificar la actividad inflamatoria o para valorar la respuesta terapéutica. De hecho, si revisamos la literatura, vemos que en los últimos 50 años ha habido una considerable heterogeneidad en relación con los instrumentos utilizados para valorar la eficacia de los distintos tratamientos, utilizando prácticamente cada estudio su propio índice (**101**).

El índice clínico de Mayo tiene como mayor inconveniente que ni el propio índice ni los criterios de remisión o respuesta están validados. En contraposición, es un índice que tiene actualmente relevancia sobre todo tras ser el índice de actividad que se utilizó en los ensayos clínicos realizados con infliximab (ACT 1 y ACT 2) y adalimumab (Ultra 1 y Ultra 2) lo que popularizó su uso por la importancia que tuvieron estos ensayos (**268-70**). En ellos se definió al paciente en remisión cuando tenía una puntuación global de menos 2 puntos siempre que no obtuviese ninguna puntuación mayor de 1 punto en cada apartado.

A favor de la utilización del índice de Mayo hay que destacar que, aunque no está formalmente validado, su relevancia clínica está refrendada al demostrar que la

definición de remisión se correlaciona con la CV tanto medida con instrumentos genéricos como específicos (270-1).

En numerosos estudios clínicos se puede observar que en muchas ocasiones se permite el uso concomitante de esteroides para considerar a un paciente en remisión. En nuestro estudio, la decisión de no permitir el uso concomitante de esteroides para considerar al paciente inactivo coincide con las recomendaciones de las guías publicadas (272).

Otra de las ventajas que aporta el índice de Mayo es que permite añadir una cuantificación de las lesiones endoscópicas. Recientemente, se ha publicado un estudio que valora la concordancia inter-observador entre los distintos índices endoscópicos utilizados en la CU (272); tanto el índice de Mayo como el índice de Matts (273) son los dos que tienen una mejor concordancia entre los distintos observadores, sobre todo entre endoscopistas expertos. Por tanto, de este estudio se deduce que el índice de Mayo es reproducible pero que necesita de experiencia para su correcta interpretación. En el presente estudio, todas las puntuaciones del índice de Mayo fueron calculadas por la misma persona basándose en las imágenes endoscópicas. Aparte, una de las críticas que se ha hecho de la definición empleada de remisión endoscópica es que en ocasiones se ha llegado a observar un porcentaje de pacientes mayor con curación mucosa que en remisión clínica (25, 31-2). Por este motivo hay autores que recomiendan ser más estrictos a la hora de considerar a un paciente con curación mucosa, exigiendo una puntuación del índice endoscópico de Mayo de 0. En este sentido Barreiro y colaboradores (274) estudiaron una serie de 187 pacientes en remisión a los que se les realizó una endoscopia por el mismo endoscopista. De ellos, 126 (67.3%), tenían un índice de Mayo de 0 y 61 (32.7%) con índice de Mayo de 1. La recaída fue más frecuente entre los pacientes con Mayo 1 en relación con los que tenían un Mayo de 0 (36.6% vs 9.4%), siendo en el análisis multivariante el índice endoscópico la única variable que se asoció con una recaída.

Este dato está en consonancia con la definición de remisión endoscópica utilizada por otros índices (272), que no consideran al paciente en remisión en el caso de

existir friabilidad de la mucosa. Se debate actualmente si el índice de Mayo debería de considerar al paciente en remisión en caso de existir friabilidad de la mucosa (puntuación de 1).

Recientemente se ha iniciado la construcción de un nuevo índice endoscópico en la CU (114) que ha incluido en su valoración el patrón vascular, sangrado y las erosiones o úlceras halladas durante la exploración. Este índice será de utilidad en investigaciones futuras que intenten valorar las lesiones endoscópicas en la CU sin los inconvenientes antes explicados del índice utilizado en este estudio.

### 6.1.5 Medidas utilizadas para la valoración de la CV

---

La EII comporta una afectación de la salud que se manifiesta en forma de cambios en las actitudes y conductas a nivel físico, emocional y social. El estudio de la CVRS en la EII permite no sólo un mejor conocimiento de la enfermedad y de las repercusiones que conlleva para el paciente, sino que además tiene importantes repercusiones aparte de las puramente clínicas. Para valorar la CV se utilizaron dos cuestionarios, uno genérico (SF-36) y otro específico para la EII (IBDQ).

La percepción de salud se evaluó con el cuestionario genérico de CVRS más conocido y utilizado en investigación y en la práctica clínica: *SF-36 Health Survey* o cuestionario de Salud SF-36. Al ser un cuestionario genérico permite su aplicación tanto en la población general como para poder estimar y comparar el impacto de enfermedades diferentes, detectar los beneficios en la salud producidos por distintos tratamientos o para valorar el estado de salud de pacientes individuales.

El cuestionario SF-36 es un instrumento con propiedades psicométricas adecuadas (fiabilidad, validez, sensibilidad al cambio e interpretabilidad) demostradas en multitud de estudios y que permite establecer comparaciones en el ámbito nacional e internacional (275). En nuestro caso, los valores encontrados

en los grupos de estudio se compararon con los obtenidos mediante un estudio transversal en la población general española no institucionalizada. Dado que la media de edad de los pacientes incluidos es de 37 años, similar a la edad media de los pacientes incluidos en el proceso de validación del cuestionario (45 años), se compararon los datos obtenidos con la media poblacional y no con las descritas para los distintos grupos de edad. El cuestionario tiene niveles adecuados de validez, fiabilidad y equivalencia con las versiones de otros países (240).

Para simplificar el análisis estadístico y facilitar la interpretación del SF-36, se ha propuesto la utilización de los componentes resumen: físico y mental estandarizados. Para estos componentes se toma la puntuación de referencia de 50 que corresponde a la de la población general, con lo que puntuaciones por debajo de la misma significará una peor CV que la población de referencia. Varios estudios han señalado las limitaciones de estos componentes resumen, cuestionando su fiabilidad y validez (276-278). Por un lado, en los que utilizan el cuestionario SF-36 se ha descrito problemas de cumplimentación, especialmente en los grupos de edad avanzada (279); en nuestro estudio ningún paciente tuvo que ser excluido por limitación intelectual para cumplimentar los cuestionarios ni por edad avanzada, deterioro cognitivo, etc., puesto que ello fue considerado un criterio de exclusión.

En ocasiones la interpretación de los cuestionarios de CV es complicada, por ejemplo, un paciente puede tener un incremento en su puntuación tras el tratamiento de 5 puntos. Si esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), ¿es además clínicamente importante?, ¿se trata de una diferencia intrascendente, leve, moderada o de gran magnitud? ¿Qué significan estos 5 puntos de diferencia? Para la interpretación de los cuestionarios de CV se han propuesto dos estrategias: el empleo de la mínima diferencia en la puntuación que se considera clínicamente importante y el uso de una definición de “paciente respuesta” al tratamiento (las personas que, de acuerdo con la puntuación del cuestionario empleado, han respondido positivamente al tratamiento) para analizar diferencias en las proporciones de “pacientes con respuesta” entre los

grupos de tratamiento. En este estudio, para la comparación con la población de referencia se consideró una diferencia de 5 puntos como la mínima clínicamente relevante, mientras que para valorar la evolución a lo largo del estudio se consideró un incremento en 10 puntos como la diferencia mínima con significación clínica (243-244).

Es necesario señalar que el SF-36 no incluye algunos conceptos de salud importantes, como los trastornos del sueño, la función cognitiva, la función familiar o la función sexual. Ello es especialmente relevante cuando se diseñan estudios en que los pacientes sufren enfermedades o efectos secundarios de tratamientos que pueden afectar a alguna de estas escalas o conceptos de salud.

Se han descrito problemas para su aplicación en personas mayores, especialmente en ancianos hospitalizados (elevado porcentaje de pacientes que no contestan el cuestionario o dejan preguntas en blanco). En estudios con la versión española se han descrito problemas de cumplimentación, sobre todo en los grupos de edad avanzada, cuando se utilizó el formato de «matriz» para las opciones de respuesta. Por ello, para facilitar al máximo su cumplimentación, en estudios con muestras de individuos ancianos es aconsejable utilizar letra de mayor tamaño con las preguntas impresas, cada una seguida de sus opciones de respuesta correspondientes (es decir, sin formato «matriz»). Además, siempre que fuera posible se debería revisar la cumplimentación de los cuestionarios autoadministrados en presencia del paciente para evitar el problema de la no respuesta.

Como cuestionario específico de CV se utilizó el cuestionario IBDQ validado por López-Vivancos y colaboradores (52), el principal motivo de elegir este cuestionario que consta de 36 ítems, es que era el único validado para su uso en nuestro medio en el momento de iniciar el estudio. La mayoría de los cuestionarios de medida de la CVRS en la EII han sido elaborados y validados para su aplicación específica en la población angloparlante. Es conocido que la simple traducción literal de un cuestionario a otro idioma no garantiza su fiabilidad, sino que siempre debe determinarse la comprensibilidad de los ítems a la lengua

traducida y las propiedades psicométricas de todo cuestionario traducido antes de su aplicación. En este sentido, el IBDQ ha sido traducido y debidamente validado al castellano mostrando en su proceso de validación tener adecuadas propiedades psicométricas para poderlo utilizar como herramienta adecuada en este grupo de pacientes.

Pese a que el cuestionario de 36 ítems es el más utilizado en España, en el resto de países el instrumento más utilizado actualmente es la versión de 32 ítems del IBDQ (IBDQ-32) por lo que el mayor problema que tiene este cuestionario es que es mucho menos utilizado que la versión de 32 ítems descrita por Love y colaboradores (190) y por tanto hay que tener en cuenta este hecho a la hora de comparar o de extrapolar resultados. Adicionalmente, las cargas factoriales de cada uno de los dominios no son las mismas en ambos cuestionarios, por tanto sería interesante conocer la correlación existente entre ellos a la hora de poder interpretar los resultados obtenidos con cada uno de ellos y de esta forma comparar los resultados del presente estudio con otros previamente publicados. Recientemente se ha validado al castellano el cuestionario IBDQ-32 (51), durante el proceso de validación los autores compararon las puntuaciones obtenidas con ambos cuestionarios. Las puntuaciones del IBDQ-32 no fueron diferentes de las del IBDQ-36 lo que demuestra una buena equivalencia con el "estándar de oro" previamente disponible. Los resultados por dimensiones (síntomas digestivos, síntomas sistémicos, afectación emocional y afectación social) tampoco difirieron entre el IBDQ-36 y el IBDQ-32 ni al analizarlo en conjunto ni al utilizarlo independientemente para EC y CU.

Como se ha comentado para el SF-36, es importante saber cual es la diferencia mínima clínicamente relevante. Para la interpretación de los resultados hemos tomado una diferencia de 1 punto como la mínima clínicamente significativa (escala de 1 a 7). Esta diferencia se basa en estudios previos que establecen los límites superior e inferior para una diferencia mínima clínicamente relevante en 0.5 y 1 respectivamente (188,196,281). Posteriormente otros autores han intentado valorar cual es la diferencia mínima clínicamente relevante en el IBDQ. Así en el estudio realizado por Hlavaty y colaboradores (207), realizado entre 224

pacientes con EC y tratados con infliximab, se consideró como remisión un valor de 168 puntos en el IBDQ-32 (5,25 puntos en la escala 1-7) y de 22 (0,68 puntos en la escala 1-7) y 27 (0,78 puntos en la escala 1-7) puntos para la respuesta, definida como un descenso en el CDAI de 70 y 100 puntos respectivamente. Ello sugiere que posiblemente el cambio de un punto en la escala 1-7 si represente una diferencia clínicamente relevante. Un estudio realizado recientemente en pacientes con EC y CU y tomando como referencia el cuestionario genérico de CV EuroQoL-5D, ha establecido el punto de corte de 209 (equivalente a 5,81 en escala 1-7) para predecir una CV normal. Este punto de corte tiene una sensibilidad de 0,74 y una especificidad de 0,71 para predecir una CV normal **(208)**.

#### **6.1.6 Definición de la muestra**

---

En la serie que se presenta hay más pacientes con EC que con CU. El limitado número de pacientes con CU hace que alguno de los análisis estadísticos que se realizan no tengan suficiente potencia como para detectar diferencias. Como se ha comentado previamente, los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva por lo que el menor número de pacientes con CU refleja la realidad de la práctica clínica diaria; se prescriben con mayor frecuencia tiopurinas en EC. Este es un hecho que podría llamar la atención, sobre todo si se tiene en cuenta que los inmunosupresores tiopurínicos parecen ser al menos igual de eficaces en la CU como en la EC y que, se consideran fármacos de primera elección en la CU corticorresistente o corticodependiente **(282)**.

Para explicar esta diferencia quizás debemos recordar que, por un lado la experiencia publicada con AZA o MP en la CU es más limitada que en la EC **(283)** y existe cierta controversia sobre si estos fármacos son igual de eficaces en ambas enfermedades **(284)**. Por otro lado, la cirugía constituye un tratamiento (teóricamente) curativo de la CU, y por último, el supuesto riesgo que tienen los pacientes con CU de larga evolución de desarrollar un cáncer colorrectal **(285)**

Hace unos años se llevó a cabo una encuesta a un grupo de especialistas de la Sociedad Británica de Gastroenterología con la intención de evaluar la

prescripción de tratamiento inmunosupresor en pacientes con CU (286). En este grupo de médicos, el empleo de AZA fue frecuente, ya que el 93% de los encuestados afirmaba haberlos utilizado en estos pacientes. No obstante, se demostró una notable variabilidad en la duración de dicha prescripción, destacando el hecho de que casi la mitad de los encuestados administraba este fármaco durante un tiempo inferior a 2 años. Es importante subrayar que los gastroenterólogos con más experiencia en el empleo de AZA, prescribían este fármaco a dosis más elevadas y durante períodos más prolongados (287).

Como se ha comentado previamente, la enfermedad inflamatoria es muy heterogénea con lo que los IST se utilizan en numerosos contextos clínicos. Esta diversidad de circunstancias nos llevó a no descartar ninguno de los escenarios clínicos con el fin de poder presentar los resultados en condiciones de práctica diaria. Sin embargo, esta decisión, hace que los resultados se presenten por grupos, sin valorar la eficacia o de CV de forma conjunta, ya que las divergencias entre las distintas indicaciones hacen que se trate de grupos no comparables.

Los pacientes con EPA se consideraron de una forma particular y fueron excluidos del estudio ya que el manejo de una EPA compleja exige un tratamiento combinado con biológicos desde el inicio (91).

### 6.1.7 Determinación de la TPMT

---

En todos los pacientes se determinó la actividad de la TPMT antes del inicio el tratamiento con AZA. Se han propuesto diversas estrategias para monitorizar de forma individualizada la dosis de AZA/6-MP con la intención no sólo de identificar a los pacientes con riesgo de mielotoxicidad, sino también a aquellos con inmunodepresión subterapéutica (288). De entre las diversas opciones destaca la determinación de la actividad de la TPMT. Desde el punto de vista genotípico la TPMT sigue una distribución trimodal (289), de tal forma que, la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 90%) son homocigotos para el alelo de alta actividad (TPMT<sup>HH</sup>), el 0,3% son homocigotos para el alelo de baja actividad



(TPMT<sup>LL</sup>) y el resto (aproximadamente el 10%) son heterocigotos (TPMT<sup>HL</sup>). Otros autores han cuantificado la actividad de esta enzima en función del fenotipo y han encontrado los siguientes valores: en individuos homocigotos para el alelo de alta actividad, valores altos (más de 13,8 U/ml hematíes); en individuos heterocigotos, valores intermedios (entre 5 y 13,7 U/ml), y en individuos homocigotos para el alelo de baja actividad, valores bajos (menos de 5 U/ml) **(290)**. El valor medio de la actividad de la TPMT en nuestra serie fue de 19,65 (DE 4,63) U/ml, con un mínimo de 6,60 U/ml y un máximo de 35,7 U/ml. Este valor coincide con el descrito en una población de 7046 pacientes españoles muy similar a la expuesta en este trabajo, tanto en la edad media (37 años), como en el porcentaje de pacientes con EC (70%) **(291)**. A diferencia de lo que ocurre en la población española, no encontramos en nuestro estudio pacientes con valores bajos de la actividad de la TPMT. Así, la representación gráfica de las cifras de TPMT se ajusta estrechamente a una distribución normal prácticamente idéntica al estudio anteriormente citado de Gisbert y colaboradores **(291)**.

El método utilizado para la determinación de la TPMT fue mediante el estudio de la actividad eritrocitaria de la enzima. Se han descrito 2 estrategias para identificar a los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición de la actividad de esta enzima en los eritrocitos (es decir, el fenotipo) y la determinación de las diversas mutaciones presentes en el ADN celular (esto es, el genotipo), existiendo una elevada concordancia entre ambas técnicas **(292)**. Se ha señalado que una ventaja de la determinación del fenotipo es que éste podría traducir con más fidelidad la actividad real de la enzima, pues la manifestación fenotípica de un determinado genotipo no es siempre la misma, sino que puede depender de modificaciones postranscripcionales o diferentes variables como la edad, el sexo y la dieta, entre otros **(293)**. En los pacientes de nuestra serie no encontramos diferencias al comparar los valores de TPMT en función del sexo, ni de otras variables analizadas.

Por último, diversos estudios farmacológicos realizados tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado una inhibición enzimática de la TPMT y un incremento en los 6-TGN debido al tratamiento con sulfasalazina o 5-aminosalicilatos **(294-297)**. En

nuestro estudio, el tratamiento con 5-aminosalicilatos no se asoció con unos valores de TPMT más elevados.

### 6.1.8 Medicación concomitante al inicio

---

Al inicio del tratamiento la mayoría de pacientes, 52 (56%), llevaban tratamiento con esteroides. Ante este porcentaje nos preguntamos por qué casi la mitad de ellos no los llevaban, sobre todo cuando los esteroides son, actualmente, el tratamiento estándar de los brotes, tanto en EC como en CU (54-298). La explicación de este hecho está en las indicaciones del tratamiento. Por un lado, un porcentaje relativamente elevado de pacientes, 18 (20%), comenzó con tiopurinas para prevenir la recurrencia post-quirúrgica en EC. Adicionalmente, varios pacientes comenzaron el tratamiento por actividad biológica (elevación de PCR, fibrinógeno, etc....) o endoscópica mantenida con mínima actividad clínica, por lo que no recibieron esteroides sistémicos (algunos comenzaron con AZA y budesonida).

Un tratamiento que recibieron 8 pacientes con EC al inicio del estudio y que merece especial atención es el uso de infliximab. Actualmente es conocido que el cotratamiento en pacientes naïve a AZA e infliximab consigue mayores tasas de remisión y de curación mucosa que cuando se utilizan infliximab o AZA en monoterapia (55, 155). Por tanto, este hecho podría alterar en cierto modo los resultados de este estudio, ya que se permitió en su diseño el tratamiento con infliximab al inicio. Posiblemente, si se dispusiera de esta información cuando se redactó el proyecto de investigación, no se debería haber permitido el uso concomitante de infliximab. En todo caso, a los 6 meses de tratamiento, el uso de infliximab no se relacionó de forma estadísticamente significativa con mayores porcentajes de curación mucosa en pacientes con EC (aunque si que existió mayor porcentaje en términos absolutos). Estos resultados pueden estar en relación con el esquema de tratamiento de los pacientes, ya que sólo llevaron tres dosis de fármaco.

Ninguno de los pacientes con CU fue tratado con Infliximab ya que cuando se realizó el estudio no había datos publicados que respaldasen la utilización de Infliximab en esta indicación **(155)**.

Un hecho que hay que comentar es el pequeño porcentaje de pacientes que recibían tratamiento con 5ASA al inicio del estudio, 5 (20,8%) en pacientes con CU y 2 (3%) en pacientes con EC. En el caso de pacientes con EC el hecho tiene una fácil explicación. Aunque en la mayoría de los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes con EC que reciben tratamiento con mesalazina es elevado, la eficacia de esta familia de fármacos en la EC es controvertida **(299)**. Por el contrario, los 5 ASA aunque son fármacos eficaces tanto para inducir como para mantener la remisión en pacientes con CU **(298)**, no son tan eficaces en brotes moderados o graves o en situaciones de corticodependencia **(298)**. Este es el principal motivo que sólo el 21% de los pacientes con CU llevasen cotratamiento con mesalazina al inicio del estudio.

Otro motivo para añadir mesalazina al tratamiento con AZA es por las propiedades quimioprotectoras de la AZA frente al cáncer colorrectal **(300)**, esta estrategia no es compartida de forma unánime y no es realizada de forma habitual en nuestra práctica clínica.

## 6.2. Consideraciones en relación con los resultados obtenidos

---

Los resultados de la investigación se discutirán en cuatro apartados. En primer se discutirán los resultados que hacen referencia a los efectos adversos, independientemente del escenario clínico en que han utilizado los IST. Posteriormente, los datos de eficacia, CV e influencia de las lesiones endoscópicas sobre la CV se discutirán de forma independiente para cada indicación al igual que han sido presentados en los resultados.

### 6.2.1 Efectos secundarios

---

Los efectos secundarios suponen la primera causa de abandono de tratamiento inmunosupresor con tiopurinas por lo que representan un problema clínico importante. Aunque el porcentaje de efectos secundarios varía entre distintos estudios dependiendo del diseño y del tiempo de seguimiento, se ha descrito que hasta en un 30% de los pacientes se debe de interrumpir el tratamiento (**301-2**).

En el presente estudio un porcentaje elevado de pacientes, casi dos tercios, sufrió al menos un efecto secundario. Adicionalmente, más del 25% de los participantes tuvieron que suspender el tratamiento por la aparición de efectos adversos. Estos datos corroboran los estudios anteriormente citados en los que se refleja la importancia que tiene en la práctica clínica la aparición de efectos adversos. Por ejemplo, Fraser y colaboradores en una serie retrospectiva de 622 pacientes (EC y CU) describen un porcentaje de retiradas del 24% (**69**). Otros dos ensayos clínicos de Adrizzone y colaboradores (**162**), uno para valorar la recurrencia post-quirúrgica en EC y otro en CU corticodependiente, describen porcentajes de retirada del 22% (31/142) y del 25% (18/72) respectivamente. Otras series dan porcentajes de retirada inferior, como un estudio realizado en nuestro medio con 3931 pacientes (**302**), donde se describe un 26% de pacientes (7% por paciente y año) con un efecto adverso a las tiopurinas, de los cuales hasta en el 67% debía de interrumpir el tratamiento. Aunque el perfil de efectos secundarios de ambos estudios es similar, el mayor porcentaje encontrado en nuestra serie se debe a

que es una serie prospectiva en la que los pacientes fueron interrogados sistemáticamente en cada visita por la aparición de un efecto adverso.

Debemos de tener en cuenta que en este estudio pese a ser prospectivo no disponemos de grupo control, lo que dificulta poder establecer la relación causa-efecto entre el fármaco y los efectos secundarios que se describen. Sólo en aquellos casos en los que se realizó una reintroducción con reaparición de los síntomas se puede establecer una relación causa-efecto. Por ello, los resultados deben de ser interpretados con prudencia. Si se comparan los resultados con los publicados en distintos metanálisis observamos que el porcentaje de acontecimientos adversos es mucho menor. Así, el metanálisis de Prefontaine **(303)**, realizado sólo con estudios en EC, describe un porcentaje de efectos secundarios que obligan a la retirada del fármaco en un 6% de pacientes, mientras que en el grupo placebo este porcentaje fue del 3% (OR 3,74; IC del 95%:1,48 a 9,45). En otro metanálisis, realizado por Timmer **(304)** en pacientes con CU, el porcentaje de pacientes que necesitaron retirar el tratamiento por efectos secundarios fue del 8,7% entre los tratados con AZA, frente a sólo el 2,4% en pacientes tratados con placebo (OR: 3,1; IC del 95%: 1,0 a 9,3). La explicación de la divergencia entre los resultados del metanálisis y el presente estudio se puede explicar por diversas razones. Una de ellas tiene relación con las dosis de AZA utilizadas, ya que en los estudios citados no todos los pacientes fueron tratados con dosis adecuadas (2 a 3 mg/Kg), y es bien conocido que muchos de los efectos secundarios de la AZA son dosis-dependientes. Además, hay que recordar que este estudio está realizado en condiciones de práctica clínica diaria y en una población no seleccionada, diferente a las incluidas en ensayos clínicos controlados y que, en muchas ocasiones, no refleja el perfil de pacientes que se tratan en el día a día.

Es importante tener en cuenta que todos los pacientes incluidos en el estudio llevaron un esquema de tratamiento igual para evitar la variabilidad en la aparición de efectos secundarios. No comenzamos con dosis plenas de AZA basándonos en los resultados de un estudio propio en el que se observó que iniciar tratamiento

con dosis bajas puede mejorar la tolerancia de los IST (305). Hay que señalar que esta estrategia no es universalmente compartida (306-7), uno de los motivos que se esgrimen para comenzar con dosis plenas de AZA es que el fraccionar la dosis alarga el tiempo de latencia del fármaco. Del estudio que se ha presentado, como no se comparan distintas pautas de tratamiento, no se pueden extraer conclusiones en relación con la dosis de inicio de los IST. La interpretación de los datos hay que realizarla teniendo en cuenta que los pacientes han sido tratados con dosis crecientes de AZA, aunque en el esquema de tratamiento utilizado, con el fin de no demorar la latencia del efecto terapéutico, las dosis plenas de AZA se alcanzaban a las dos semanas del inicio del tratamiento.

El efecto secundario más frecuente fue la **toxicidad gastrointestinal** que obligó a la retirada de la medicación en 15 pacientes (16%). En comparación con otras series, el porcentaje de pacientes que refirieron este efecto secundario es mucho mayor (302-308). Este hecho tiene varias explicaciones, por un lado, bajo la denominación de toxicidad gastrointestinal se agrupan varios síntomas como náuseas, vómitos o epigastralgia. En muchos de los estudios previos estos efectos secundarios son presentados por separado por lo que se entiende la elevada prevalencia en nuestro estudio. Otro dato importante es que el estudio es prospectivo y que los pacientes fueron interrogados específicamente por la aparición de síntomas digestivos. Como se comentó anteriormente, el no disponer de un grupo control hace que establecer la causalidad entre el fármaco y la aparición de la toxicidad gastrointestinal sea en ocasiones difícil, sin embargo, en este grupo de pacientes se intentó la reintroducción en todos los casos por lo que en aquellos pacientes en los que se tuvo que retirar la medicación por la aparición de toxicidad gastrointestinal, sí que se puede afirmar implicación de la AZA en su aparición.

Dada la elevada frecuencia de aparición de toxicidad gastrointestinal, es muy importante poder identificar aquellos pacientes que tienen un especial riesgo de presentar este efecto secundario, sobre todo si se tiene en cuenta que obligó a la retirada del tratamiento definitivamente en el 50% de los pacientes en los que

apareció. En nuestra serie, las mujeres tuvieron más riesgo de presentar toxicidad gastrointestinal independientemente de otros tratamientos concomitantes, del hábito tabáquico, del tipo de enfermedad y de los niveles de TPMT. Por tanto, con estos resultados, podemos extraer una conclusión, un porcentaje importante de pacientes se van a beneficiar de una introducción progresiva del tratamiento tras la aparición de toxicidad gastrointestinal, o de otro modo, no siempre que aparece este efecto adverso tenemos que asumir que no vamos a utilizar AZA en el manejo de un paciente con EII. Nuestro grupo, en un estudio retrospectivo (305), describió un mayor porcentaje de retirada precoz por efectos secundarios (fundamentalmente toxicidad gastrointestinal) entre los pacientes que iniciaban el tratamiento con AZA con dosis plenas. Es importante señalar que pese a que no hay ningún estudio prospectivo al respecto, muchos autores han defendido en artículos de revisión (309) el inicio con dosis plenas de AZA para intentar acelerar su eficacia. Esta afirmación se basa en los posibles mecanismos de toxicidad del fármaco: si el mecanismo de toxicidad a la AZA es alérgico, al no depender de la dosis, no se prevendrá por comenzar con dosis bajas, y, si la toxicidad es mediada por un mecanismo no alérgico, requerirá la acumulación de una dosis relativamente elevada para que se produzca, bastante más alta que los 50 mg que se utilizan en los pacientes con pauta de ascenso progresivo. Sin embargo, según nuestros resultados, escalonar la dosis al inicio del tratamiento puede ser útil para optimizar la tolerancia de los IST en pacientes con EII, sobre todo en las mujeres, mientras que en los hombres se podrían dar de entrada dosis plenas.

Pese a la reintroducción progresiva, la mitad de pacientes no tolera AZA por toxicidad gastrointestinal. En esta serie valores altos de TPMT y el tratamiento concomitante con aminosalicilatos se asociaron con mayor porcentaje de retirada por toxicidad gastrointestinal. Sobre estos resultados se pueden hacer varias consideraciones.

Por un lado el hecho de que unos niveles elevados de TPMT se asocien con toxicidad gastrointestinal. La relación de unos niveles elevados de la TPMT con los efectos secundarios de las tiopurinas está bien documentada (310), però no se ha descrito relación entre los niveles de TPMT y la aparición de toxicidad

gastrointestinal (311). La TPMT cataliza la metilación de 6MP a 6-metil-mercaptopuriuna (6-MMP) (312-3), por tanto, unos niveles altos de TPMT producirán una mayor cantidad de metabolitos metilados los que podrían estar implicados en la aparición de la toxicidad. Este mecanismo ha sido propuesto para la aparición de otros efectos secundarios de los tiopurínicos como en la hepatotoxicidad (314). Se ha sugerido que dividir la dosis de AZA en varias tomas puede disminuir los metabolitos metilados de AZA sin afectar a los metabolitos activos (315), por lo que podría ser útil fraccionar la toma de AZA en aquellos pacientes que desarrollen toxicidad gastrointestinal. En todo caso en nuestro estudio no se cuantificaron los metabolitos metilados (6-MMP) por lo que la posible implicación de 6MMP en la toxicidad gastrointestinal es una mera hipótesis.

Otro aspecto a comentar es el hecho de que el tratamiento concomitante con aminosalicilatos se asocie con un mayor porcentaje de retirada por toxicidad gastrointestinal. Es bien conocida la inhibición reversible que tienen los aminosalicilatos (mesalazina, olsalazina y sulfasalazina) sobre la TPMT *in vitro* (294-5). *In vivo* también parece haber una interacción entre los aminosalicilatos y el metabolismo de las tiopurinas, aunque el mecanismo es independiente de la actividad de la TPMT (316-8). Esto se traduce en un incremento de los niveles de nucleótidos de 6TG con mayores tasas de leucopenia en los pacientes que reciben tratamiento con aminosalicilatos y AZA (296). En todo caso, la posible interacción entre los aminosalicilatos y el metabolismo de las tiopurinas va en contra del hipotético papel que tienen los metabolitos metilados en la etiopatogenia de este efecto secundario, ya que en este caso se producen más metabolitos activos y menos inactivos (6-MMP).

Independientemente de la interacción de los aminosalicilatos en el metabolismo de las tiopurinas, el tratamiento concomitante de aminosalicilatos más AZA puede aumentar los efectos secundarios y la retirada del fármaco. Shah y colaboradores (319) describen en una cohorte retrospectiva de 199 pacientes un mayor porcentaje de efectos secundarios y de retirada debido a los efectos adversos entre los pacientes que recibían concomitantemente mesalazina y AZA. En



concreto, el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento concomitante con mesalazina en los que se retiraba AZA era más del doble (52%) que los que sólo recibían AZA en monoterapia (24%). En este estudio, los síntomas gastrointestinales fueron también mayores en los que recibían tratamiento concomitante con mesalazina (16,3%) en comparación con los que recibían AZA en monoterapia (4,2%). Otros autores no han podido demostrar un porcentaje mayor de efectos secundarios entre los pacientes que llevan tratamiento concomitante con mesalazina (**320**). Aparte de que aumenten o no el porcentaje de efectos secundarios, hay dos aspectos que debemos tener en cuenta a la hora de prescribir concomitantemente mesalazina en los pacientes que llevan AZA: no mejora la eficacia (**319**) y empeora la adhesión al tratamiento (**321**). Por tanto, ante la duda de si el tratamiento concomitante puede aumentar los efectos secundarios, su falta de eficacia, su coste y el hecho de interferir con la adhesión al tratamiento nos hace recomendar no utilizar de forma sistemática mesalazina en los pacientes que estén bajo tratamiento con AZA.

Otra posible causa para la aparición de toxicidad gastrointestinal en los pacientes tratados con AZA es la mediada por los derivados imidazólicos que se producen tras la transformación hepática de la AZA en 6MP mediada por la glutatión transferasa, aunque esta vía representa sólo el 1% del metabolismo de la AZA (**322**). Basándose en esta teoría, la utilización de 6MP sería una estrategia útil ya que elimina el primer escalón en el metabolismo, de hecho, está descrito que en caso de intolerancia a AZA se puede intentar tratamiento con 6MP (**300**). Esta recomendación se basa en estudios retrospectivos sin que hasta el momento haya sido publicado ningún estudio prospectivo que valore esta estrategia. Por tanto, una de las novedades más importantes que aporta el presente estudio es el analizar la utilidad de tratar a los pacientes con intolerancia gastrointestinal a AZA con 6MP de forma prospectiva y con una sistemática de tratamiento establecida.

Catorce pacientes fueron tratados con 6MP, de ellos toleraron el cambio 5 pacientes, 5/13 (38%) por protocolo y 5/14 (36%) por intención de tratar. Este porcentaje es menor que las series anteriormente publicadas que cifran la tolerancia a 6MP entre el 48% y el 83% (**tabla 83**). En relación con esta diferencia

se pueden hacer una serie de consideraciones basadas en la metodología utilizada y que hacen referencia tanto a la definición de intolerancia, al tipo de estudio empleado y al tamaño de la muestra. Uno de los motivos de encontrar un porcentaje de tolerancia tan bajo a 6MP es la propia definición de intolerancia, ya que para considerar a un paciente intolerante se realizó siempre una reexposición a AZA. De hecho, de los pacientes con toxicidad gastrointestinal a AZA, la mitad, 15 (50%), toleraron la reintroducción más lenta. Visto desde otro punto de vista, un 88% de los pacientes toleran el tratamiento con tiopurinas, bien con AZA o con 6MP, tras la aparición de toxicidad gastrointestinal. De las series publicadas sólo la de McGovern y colaboradores (322) exige una reexposición para considerar a los pacientes intolerantes a AZA, por lo que la causalidad del efecto secundario es discutible en la mayoría de las series. Este matiz puede explicar los resultados tan buenos obtenidos por otros grupos a la vez que le da más validez a los datos obtenidos. Es importante tener en cuenta que la mayoría de las series publicadas son relativamente cortas, sólo la serie de Kurijama y colaboradores (323) describe una tolerancia a 6MP alta en una serie extensa, y todas de forma retrospectiva. Este último hecho, que el diseño de los estudios publicados hasta el momento sea retrospectivo, le da un valor añadido a nuestros datos, ya que el diseño y la recogida de los mismos se hizo de forma prospectiva, con un protocolo de actuación predefinido e investigando sistemáticamente la aparición de efectos secundarios.

**Tabla 91.** Publicaciones previas que valoran la introducción de 6MP en pacientes intolerantes a AZA.

	Año	Total	Toleran MP	Toxicidad GI	Toleran MP
Bowen <i>et al.</i> (324)	2000	11	55%	4	3 <sup>a</sup> (75%)
Boulton-Jones <i>et al.</i> (326)	2000	13	54%	8	5 (63%)
McGovern <i>et al.</i> (322)	2002	21	77%	14	--
Domenech <i>et al.</i> (75)	2005	15	73%	15	11 (73%)
Hindorf <i>et al.</i> (311)	2006	52	48%	21	6 (29%)
Lees <i>et al.</i> (79)	2007	61	59%	28	17 (61%)
Hindorf <i>et al.</i> (89)	2009	135	52%	51	24 (47%)
Kuriyama M <i>et al.</i> (323)	2010	107	83%	6	3 (50%)

a en un paciente con tolerancia inicial se tuvo que retirar tras 6 meses por la aparición de leucopenia

Ninguna de las variables estudiadas se asoció con la tolerancia a 6MP. Por tanto, en este trabajo, tras la retirada de AZA por la aparición de toxicidad gastrointestinal no se puede predecir la posterior tolerancia a 6MP. Otros estudios similares, por el contrario, sí que encontraron variables asociadas con la tolerancia a 6MP. En el trabajo de Lees y colaboradores (79) se describe una mayor intolerancia a 6MP en mujeres y en pacientes jóvenes: el 77% de los pacientes mayores de 40 años toleraron el cambio por 6MP en comparación con el 43% de los pacientes con edad inferior a 40 años, y el 71% de los hombres toleraron el cambio a 6MP por el 47% de las mujeres. La relación de los niveles de TPMT y la tolerancia a 6MP es controvertida y se han publicado resultados discordantes. Los trabajos de Lees y de McGovern (79-322) no encontraron relación entre la actividad de la TPMT y la tolerancia a 6MP mientras que otros como Hindford y colaboradores (81) sí que describen una actividad de la TPMT mayor en aquellos pacientes que toleran el cambio a AZA.

Otro de los efectos secundarios frecuentes observados en esta serie es la aparición de **hepatotoxicidad**. El porcentaje de casos de hepatotoxicidad varía entre unas series y otras. Una aproximación a la prevalencia de la toxicidad hepática inducida por tiopurinas se recoge en una revisión sistemática realizada por Gisbert y colaboradores (326) en la que describe una prevalencia de toxicidad hepática entre 3485 pacientes del 3,4% (IC<sub>95</sub>% 2,9-4,1). Hay que resaltar que la mayoría de las series recogidas en esta revisión sistemática no dan una definición exacta de toxicidad hepática y son retrospectivas. Por ello, si se recogen los casos de toxicidad verdadera (excluyendo los casos de incremento que no cumplen criterios de hepatotoxicidad (327)), el porcentaje de hepatotoxicidad es del 3,3% (IC<sub>95</sub>% 2,7-3,9). No en todas las series analizadas en esta revisión sistemática se se refleja el periodo de seguimiento. Si se consideran exclusivamente aquellas series en las que se dispuso de tiempo de seguimiento los pacientes analizados fueron 2992 (6952 pacientes-año) y la incidencia de hepatotoxicidad por paciente y por año fue de 1,4 % (IC<sub>95</sub>% 1,1-1,7). Por tanto, el porcentaje de hepatotoxicidad de esta muestra es mayor al descrito en la literatura. Para explicar esta circunstancia hay que tener en cuenta una serie de matizaciones metodológicas, principalmente que de manera sistemática se

controlaron las enzimas hepáticas en cada visita buscando específicamente una elevación de transaminasas.

Otro aspecto importante que hay que tener en cuenta para considerar como real el porcentaje hallado es que se utilizó una definición de hepatotoxicidad estricta y no se consideró como hepatotoxicidad cualquier elevación de transaminasas (328). La causalidad entre el fármaco y la toxicidad se estableció siguiendo los criterios del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), ahora denominados RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Por tanto, en caso de elevación de enzimas hepáticas a todos los pacientes se les excluyó otra enfermedad subyacente que pudiese ser la causa de la elevación, ya que hay muchas situaciones en el transcurso de la EII que pueden cursar con un aumento de transaminasas como por ejemplo esteatosis hepática o la colangitis esclerosante primaria (329).

Es esta serie no se encontró ningún fármaco que se asociara a aparición de toxicidad hepática. Previamente nuestro grupo en una serie de 161 pacientes (76) describió en que el tratamiento previo o concomitante con esteroides se asociaba con mayor frecuencia de hepatotoxicidad OR: 4.94; 95% CI: 1.01–23.98. En este mismo estudio, el tratamiento con infliximab se comportó como protector, aunque esta tendencia no obtuvo significación estadística OR: 0.3; 95% CI: 0.1–3.1. Este estudio ofrece una ventaja metodológica en relación con el antes expuesto, las variables se analizaron en función del tiempo de tal manera que sólo se tuvo en cuenta en el análisis aquellos fármacos que estaban presentes en el momento de la aparición de toxicidad hepática.

Hay que hacer una mención especial a la falta de asociación entre la aparición de hepatotoxicidad y los niveles de TPMT. Se ha descrito que unos niveles elevados de TPMT pueden estar involucrados en la patogenia de toxicidad hepática a través de concentraciones elevadas de metabolitos metilados como por ejemplo la 6-metilmercaptipurina (326). Por tanto, aunque esta teoría no ha podido ser demostrada por otros autores, una actividad alta de TPMT y la consiguiente acumulación de 6-MMP podrían jugar un papel importante en la patogenia de la

lesión hepática inducida por tiopurinas. Por el contrario, una actividad baja de TPMT implicaría unos niveles altos de nucleótidos de 6-tioguanina lo que podría asociarse a daño hepático (en especial a hiperplasia nodular regenerativa) **(330)**. En relación con esta hipótesis, se ha comunicado la posible asociación entre la hiperplasia nodular regenerativa y el genotipo heterocigótico de la TPMT **(331)**. Por tanto, aunque se ha sugerido que la monitorización de los niveles de 6-metilmercaptipurina conjuntamente con la vigilancia de las pruebas de función hepática podrían identificar a los pacientes en riesgo para la hepatotoxicidad, pero la información de la que disponemos actualmente no apoya la monitorización de los metabolitos metilados y por supuesto no puede sustituir a la determinación periódica de las pruebas de función hepática.

Otro de los hechos observados es que no en todos los pacientes en los que aparece toxicidad hepática hay que retirar el fármaco. En nuestra serie, entre los pacientes en los que apareció hepatotoxicidad sólo se retiró el fármaco en el 30%, lo que supone un 3% aproximadamente de todos los pacientes incluidos. Este porcentaje, coincide con las tasas de hepatotoxicidad descritas en la revisión sistemática antes citada **(326)**. Posiblemente las causas de toxicidad hepática no sean las mismas en todos los pacientes, un grupo tendrá una toxicidad dependiente de dosis mientras que en otros el mecanismo será alérgico, en este último grupo la nueva exposición al fármaco produce de nuevo elevación de las transaminasas y por tanto obliga a la retirada del fármaco. El grupo de pacientes en los que se puede reintroducir AZA, tienen una toxicidad dependiente de dosis o se produce un fenómeno de tolerancia, descrito con las estatinas o con la aspirina **(332)**, con las que se pueden producir elevación de las transaminasas al inicio del tratamiento sin que ello suponga una retirada del mismo.

Una estrategia que podría haberse utilizado en este grupo de pacientes en los que la aparición de hepatotoxicidad motivó la retirada de AZA, es la utilización de 6MP. Un estudio reciente en el que se valoró la efectividad de 6MP en pacientes con toxicidad hepática reveló que un 87% de los pacientes toleran el cambio de 6MP por AZA, de los cuales el 77% toleran dosis adecuadas de 6MP (1,5 mg/Kg) **(78)**. Dado que la evidencia disponible en el momento de diseñar este estudio no

respaldaba esta actitud no se les ofreció a los pacientes con toxicidad hepática la alternativa de tratamiento con 6MP. Aunque estos resultados deben ser refrendados en otros estudios preferentemente prospectivos, se debe de considerar el tratamiento con 6MP en aquellos pacientes que presenten toxicidad hepática relacionada con AZA.

### 6.2.2 Enfermedad de Crohn

---

Los pacientes antes de iniciar tratamiento con tiopurinas muestran una CV afectada, tanto cuando se valoró con el instrumento genérico como con el específico. El valor medio del IBDQ fue de 4,67 (DE 1,15), inferior al punto de corte sugerido por Huamán y colaboradores (**208**) que refieren una puntuación global de 5,8 puntos para predecir una CV normal. Si nos fijamos en las distintas dimensiones, la afectación fue homogénea entre ellas. La CV valorada por el SF-36 mostró una afectación estadísticamente significativa y mayor a la diferencia mínima relevante en todos los dominios estudiados excepto en la función física, que estaba preservada. Este patrón de afectación, con preservación de la función física, ya ha sido descrito previamente en pacientes con EII (**225**).

La función física valora el grado en el que la salud limita actividades físicas, tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos. El dominio más afectado fue el rol físico, que refleja el grado en el que la enfermedad interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, incluyendo un rendimiento menor que el deseado. Por tanto, posiblemente, este hecho refleja que, pese a que la enfermedad afecta todos los aspectos de la CV valorados (físicos y psíquicos), no llega a limitar físicamente al paciente de forma grave pero si lo suficiente como para que no pueda desempeñar su trabajo con normalidad. Este último punto tiene mucha importancia ya que las enfermedades crónicas tienen un impacto negativo sobre la productividad laboral, incluso en ocasiones desembocando en una incapacidad laboral definitiva (**333-4**). Un estudio poblacional con 518 pacientes 10 años tras el diagnóstico de una EII valoró el porcentaje de pacientes con incapacidad en comparación con la población de referencia (**335**). El porcentaje de pacientes con incapacidad con EC

fue del 9.4%, con un RR de 2.0 (IC<sub>95%</sub> 1.4 - 2.7) en comparación con la población de referencia. Por el contrario, la remisión clínica se asocia con porcentajes mayores de empleo y productividad, tanto en CU como en EC (**336-7**). En concreto, aquellos pacientes con peor CV, con brotes frecuentes de su enfermedad y que requieren una intervención quirúrgica tienen más riesgo de tener algún tipo de incapacidad laboral (**338**). Un estudio desarrollado en nuestro medio describe la presencia de enfermedad perianal, enfermedad activa, incontinencia fecal, presencia de otras patologías concomitantes y la presencia de una ostomía como factores asociados con la obtención de una incapacidad laboral permanente (**340**). Para evaluar el impacto que tiene la EC sobre la vida laboral de los pacientes ha sido validado por Calvet y colaboradores un cuestionario específico (**341**). Este cuestionario consta de 16 ítems y muestra buena correlación tanto con el instrumento de referencia (Crohn Disease perceived work disability questionnaire), como con la actividad clínica, la CV y con otros instrumentos genéricos que evalúan el impacto de la enfermedad sobre el trabajo. Con estos resultados, y lo expuesto anteriormente, se comprende que la recuperación del rol físico y por tanto de la capacidad para trabajar representa un objetivo importante en el manejo de los pacientes con EII.

Se ha descrito previamente que en los pacientes con EC uno de los factores más importantes en la percepción de la salud es la presencia de síntomas (**342**), de hecho, el CDAI tiene una buena correlación con la CV (**196**). Sin embargo, llama la atención en esta serie que el valor medio del CDAI de los pacientes era de 132 (inactivos) y que no se correlacionara con el IBDQ; de hecho, la única variable asociada con una peor CV al inicio del estudio fue el uso concomitante de esteroides. La asociación entre una peor percepción de la CV y el uso de esteroides ya ha sido descrita previamente (**342-3**). Los esteroides disminuyen la actividad inflamatoria, el número de deposiciones, el dolor abdominal y por tanto el CDAI, sin embargo, tienen efectos secundarios (apariencia cushingoides, hipertensión, alteración del perfil lipídico, ansiedad, osteoporosis, etc.) que hacen que el paciente, posiblemente, no tenga la percepción de estar en remisión. Este hallazgo, en concordancia con lo expuesto por otros autores previamente ratifica

la necesidad de exigir que el paciente esté libre de esteroides para considerarlo en remisión.

Respecto a la eficacia, a los 6 meses de tratamiento en nuestro estudio, el 60% de los pacientes estaban en remisión clínica y sin tratamiento con esteroides, este porcentaje aumentó a los 12 meses, con el 67,6% de pacientes en remisión por protocolo. Los porcentajes de remisión tanto a los 6 como a los 12 meses son algo superiores a los descritos en la literatura. Por ejemplo, Prefontaine y colaboradores (303) en su metanálisis de 2010 describen una tasa de respuesta general del 54% (IC: 47% a 61%) en comparación con el 33% (IC: 27% a 40%) para el placebo. Mayores diferencias encuentran algunos ensayos clínicos recientes como el estudio SONIC (344), ensayo clínico controlado que valoró el tratamiento con AZA en comparación con infliximab sólo o en combinación. En este estudio, entre los pacientes tratados sólo con AZA, 51 de 170 (30.0%) estaban en remisión y libres de esteroides a los 6 meses y 41 (24.1%) a los 12 meses. Cuando se comparan los datos de remisión con series amplias retrospectivas como la de Fraser y colaboradores (69) en la que se siguieron 622 pacientes durante 52 meses de media, nuestros resultados no son tan similares, ya que los autores describen un porcentaje de remisión superior al año de tratamiento.

Globalmente, la CV de los pacientes mejoró en relación con los valores basales, tanto a los 6 como a los 12 meses, lo que muestra la durabilidad de la ganancia a lo largo del tiempo. Esta es una de las principales conclusiones del estudio, ya que los datos disponibles hasta el momento provienen de un estudio transversal (82) en el que se demuestra que el tratamiento con tiopurinas normaliza la CV de los pacientes con EC pero sin darnos el perfil evolutivo de la mejoría.

Utilizando el cuestionario específico, el valor del IBDQ a los 6 meses fue de 5,73, cercano a 5,8 puntos, punto de corte sugerido como predictivo de una CV normal. El valor se incrementó a los 12 meses hasta 5,83, resultado que podría considerarse normal.



Cuando se estudiaron las variables asociadas con una mejoría en la CV, a los 6 meses, sólo el uso con esteroides se asoció con una ganancia mayor, posiblemente porque este grupo de pacientes, tal y como se ha discutido previamente, tenían una CV peor y por tanto la ganancia fue mayor en ellos. El efecto de los esteroides sobre la ganancia de CV se pierde al año, donde dos variables clínicas se asocian con una mayor ganancia en la CV, la cirugía previa y el número de ingresos hospitalarios previos. Sobre este grupo de pacientes se pueden hacer algunas consideraciones. Casellas y colaboradores (345) valoraron la influencia de la experiencia previa sobre la CV durante los brotes de la enfermedad. Aunque en este estudio la experiencia previa no tuvo influencia sobre la CV, en la discusión de su trabajo los autores sugieren que un grupo de pacientes al debut tienen más incertidumbre, no son capaces de adquirir conocimientos y seguridad con el tiempo y, por tanto, serían los que tienen peor CV, con peores expectativas a los tratamientos y en los que el efecto beneficioso de los inmunosupresores tenga una mayor ganancia. El número de ingresos refleja por otro lado la agresividad de la enfermedad, hecho que ha demostrado también asociarse con una peor percepción de salud (346). El elevado número de ingresos previos o el número de cirugías previas reflejan una enfermedad más agresiva y de difícil control, y provocan que las expectativas del paciente sean peores, con una percepción de salud peor. En estos pacientes, el tener un periodo prolongado de inactividad tiene como consecuencia una ganancia mayor en la percepción de salud. La otra consideración que hay que hacer está en relación con el momento de comienzo del tratamiento con inmunosupresores. Posiblemente un paciente con una o varias cirugías previas o con varios ingresos hospitalarios previos, sobre todo si son por episodios de actividad, lleve tratamiento con inmunosupresores de forma más precoz. Es conocido que en edad pediátrica (347) la introducción precoz de tiopurinas puede cambiar el curso de la enfermedad disminuyendo el número de recaídas y el uso de esteroides. En adultos, dos estudios, uno francés (348) y otro desarrollado en nuestro medio (349), no han podido reproducir estos datos. La tendencia actual sobre el uso de tiopurinas de forma precoz consiste en individualizar el tratamiento mediante la identificación de pacientes que presenten datos de gravedad en el momento del diagnóstico (10-350), tratarlos de una forma secuencial acelerada y adoptar una

estrategia *treat to target* (351-2), es decir fijando objetivos concretos para cada paciente modificando el tratamiento para conseguirlos.

Todas las dimensiones valoradas con el IBDQ mejoraron a los 6 meses, aunque los mejores resultados se obtuvieron en las dimensiones emocional y funcional. Se ha sugerido (192) que la dimensión emocional es la última en recuperarse; en esta serie el primer control de CV se ha realizado a los 6 meses, lo que da margen suficiente para que los pacientes entren en remisión y asimilen su nuevo estatus. La dimensión que menos mejoró fue la que valora los síntomas digestivos. Esto contrasta con los datos de Casellas y colaboradores (192) en los que la dimensión que mejor discriminaba entre los pacientes activos e inactivos era la de síntomas digestivos. Este hecho puede explicarse por los datos obtenidos en el momento del inicio del estudio, con el CDAI no se refleja una enfermedad activa, posiblemente por el tratamiento con esteroides. Al año, todos los dominios mejoraron en relación con su valor basal de forma significativa, mayor a la diferencia mínima relevante y con TE grande, lo que refleja que con el paso del tiempo la CV no sólo se mantiene sino que aumenta.

Todos los dominios del SF-36 mejoran a los 6 meses, sobre todo en salud mental y dolor corporal. La propia enfermedad durante los periodos de actividad se asocia con dolor, tanto abdominal como el causado por manifestaciones extraintestinales por lo que es fácil entender que el control de la actividad inflamatoria se asocia con un menor grado de dolor. Así mismo, la salud mental experimentó una mejoría muy importante. Es bien conocido que los periodos de actividad de la enfermedad se asocian con problemas psicosociales como ansiedad o estrés (353), este hecho, aunque también se ha descrito en pacientes inactivos (354), explica como con la mejoría de la enfermedad los miedos del paciente al pronóstico de la enfermedad, a la cirugía o a la posible distorsión de la imagen corporal, son controlados mejorando el grado de afectación en la esfera emocional.

Por el contrario no hubo mejora en la salud general ni en la función física. La salud general se muestra en distintos estudios como uno de los indicadores más

importantes del efecto de la EC en la CVRS (**353, 355-8**) y pone de relieve que el paciente asintomático continúa percibiendo su estado de salud fuertemente afectado en relación con lo que sería esperable en función de su edad y sexo. La falta de mejoría en la función física puede estar en relación con sus valores altos basales, ya que era la dimensión menos afectada antes del inicio del tratamiento. En comparación con la población general española, se igualan los dominios de función física, dolor corporal, rol emocional y salud mental, mientras que la vitalidad, rol físico, salud general y función social obtuvieron peores puntuaciones. Muchos de los estudios publicados describen una afectación de la CV incluso de los pacientes en remisión (**225, 357**) por lo que los resultados obtenidos nuestro estudio son especialmente buenos sobre todo en la esfera psíquica, tal y como se refleja en los componentes estandarizados.

Al año, todos los dominios de CV valorados por el SF-36 mejoran de forma significativa y con ganancia superior a la diferencia mínima clínicamente relevante. Con la ganancia obtenida, los dominios son superponibles a los de la población general española. Los dominios que más se alejan de la población general española (con diferencia absoluta mayor de 5, aunque sin diferencias estadísticas) son el de salud general y rol emocional. Como se ha explicado anteriormente, la mayoría de trabajos muestran una afectación de la salud general en pacientes inactivos (**192**) lo que refleja que la percepción de salud de los pacientes con EC tratados con tiopurinas, pese a mejorar globalmente, está levemente afectada.

Por tanto, los datos expuestos en pacientes con EC muestran que el tratamiento con tiopurinas mejora todos los aspectos valorados de la CV, tanto a medio como a largo plazo, con mejoría progresiva de todos los parámetros. Esto resalta el efecto beneficioso de los inmunosupresores sobre la CV ya que, pese a que hay datos a favor de su impacto sobre la percepción de la salud (**82**), se ha descrito una peor CV en pacientes bajo el tratamiento inmunosupresor (**342**) supuestamente en relación con el impacto negativo de la medicación (efectos secundarios, miedos, expectativas). Una posible explicación a la progresiva mejoría de la CV a lo largo del seguimiento puede estar en el tiempo en que está

el paciente inactivo o bien explicarse por el elevado tiempo de latencia de los tiopurínicos (305).

### **Curación mucosa en pacientes con EC.**

Durante el seguimiento (6 y 12 meses), a los pacientes se les ofreció la opción de realizarse una colonoscopia. Aparentemente las características de los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia fueron similares a las de aquellos en los que no se realizó. De hecho, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la cifra de leucocitos entre los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en relación con aquellos que no la aceptaron. Los pacientes que toman tiopurinas suelen tener una cifra de leucocitos inferior como consecuencia de la medicación (359-60), esto puede reflejar que los pacientes que aceptaron la colonoscopia corresponden a un perfil de paciente con mejor adhesión a las recomendaciones médicas y por tanto con mejor cumplimiento en la toma de la medicación. Hay que reseñar que el que no existan diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos no significa que no existan diferencias clínicamente relevantes entre las variables estudiadas; de hecho, los pacientes que se negaron a la realización de la colonoscopia estaban en un mayor porcentaje en no remisión y con parámetros analíticos levemente más alterados (PCR mas alta, hemoglobina más baja, etc.).

El estudio de la curación mucosa en los pacientes con EC es un tema de creciente interés. Es reconocido que las lesiones endoscópicas tienen implicaciones pronósticas como se demuestra en estudio realizado por Allez y colaboradores (361) en el que la presencia de ulceraciones profundas en la colonoscopia predecía las complicaciones penetrantes y la colectomía. Este hecho llevó a plantearse si la curación de las lesiones ofrecía un beneficio añadido. Baert y colaboradores (362) en una cohorte de 49 pacientes describen una mayor probabilidad de estar en remisión a largo plazo entre los pacientes que consiguen la curación mucosa (70.8% vs 27.3%). Además de menos recaídas, la curación mucosa también se ha asociado con una menor tasa de hospitalización y cirugía (241, 363-4) y por tanto podría ser una estrategia coste-efectiva (365). Se

comprende con lo expuesto que conseguir la curación mucosa sea objeto de estudio, sin embargo es importante señalar, que hasta la fecha no se ha realizado ningún trabajo que analice el beneficio de ir escalando tratamientos hasta conseguir la curación mucosa y su beneficio sobre la evolución de la enfermedad (366).

En el presente estudio, la curación mucosa se consiguió en sólo en un moderado porcentaje de los pacientes que estaban en remisión: 45% y 55 % por protocolo a los 6 y 12 meses respectivamente. Este porcentaje es similar al descrito por Sandborn y colaboradores (367) quienes describen a las 16 semanas un 50% de pacientes con curación mucosa tras una dosis de carga de AZA intravenosa en pacientes con EC con recurrencia post-quirúrgica. Otros estudios previos han descrito porcentajes mayores de curación mucosa como el ensayo clínico que comparaba AZA *versus* budesonida en pacientes con EC íleo-cólica corticodependiente (368). Este estudio obtuvo al año, en los pacientes que lo finalizaron (por protocolo), una curación mucosa del 73% (58% por intención de tratar). Otros trabajos describen porcentajes inferiores como D'Haens y colaboradores (369) quienes en pacientes con recurrencia establecida en situación de corticorrefractariedad describen a los 6 meses de tratamiento con AZA una curación mucosa del 40% por protocolo y del 31,6% por intención de tratar.

Todos los pacientes a los 6 meses y todos menos uno (91%) a los 12 meses, que alcanzaron la curación mucosa estaban en remisión. Este dato contrasta con la idea clásica de la falta de asociación entre los síntomas y las lesiones endoscópicas (132, 370). Hay que tener en cuenta que en este estudio, para considerar al paciente en remisión se exigió que además de inactividad clínica el paciente estuviese sin tratamiento esteroideo, esta definición de remisión sí que se correlaciona mejor con la remisión endoscópica (241) lo que explicaría la buena correlación encontrada en nuestra serie entre curación mucosa y remisión clínica.

Por el contrario, la correlación inversa, entre la remisión clínica y endoscópica no fue tan buena: más de un tercio de los pacientes que estaban en remisión (37,3%

a los 6 meses y 35,7% a los 12 meses) no alcanzaron la curación mucosa. Este porcentaje es similar al reportado en los estudios anteriormente citados. Por ejemplo el trabajo de de D'Haens y colaboradores (369) describe curación mucosa solo en el 40% de los pacientes que estaban en remisión.

Una de las partes más novedosas de nuestro estudio es la valoración de la relación entre la curación mucosa y la CV. Hay poca información disponible respecto a la influencia de la curación mucosa sobre la CV. Casellas y colaboradores (371) describen normalización en la CV de los pacientes con curación mucosa, aunque no los comparan con pacientes con lesiones. En esta serie, el 80% de los pacientes con curación mucosa normalizan su CV.

En nuestro estudio, los pacientes con curación mucosa tuvieron una ganancia superior en la CV tanto a los 6 meses como a los 12 meses, aunque a los 12 meses las diferencias no fueron tan marcadas. A los 6 meses las diferencias entre los pacientes que alcanzan la curación mucosa son bastante uniformes, con especial relevancia en la dimensión social, mientras que a los 12 meses, las diferencias son menores (aunque se mantiene la tendencia) con mayor ganancia de las dimensiones emocional y social, datos que se corresponden con los obtenidos en el cuestionario genérico en el que también se demuestra que la percepción de salud fue mejor entre los pacientes que alcanzaban la curación mucosa. Un aspecto que llama la atención es que el rol físico es la dimensión que más aumenta en números absolutos tanto a los 6 como a los 12 meses en los pacientes con curación mucosa. Ello es importante si tenemos en cuenta que el rol físico era una la de la dimensión más afectada antes del inicio del estudio y que refleja el grado en el que la enfermedad interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias. En términos relativos las dimensiones que más mejoraron en los pacientes sin lesiones endoscópicas fueron la social a los 6 meses y la salud mental a los 12 meses. Se ha sugerido (371) que los pacientes que no mejoran su CV podrían tener más problemas relacionados con la ansiedad o la depresión. Nuestros resultados lo que reflejan es que los pacientes con curación mucosa tienen mejor vida social, percepción de bienestar general con mejor control de la conducta y menor depresión y ansiedad.

Por tanto, la curación mucosa se asocia con una mejoría en la CV, con relevancia sobre aspectos físicos pero con una marcada influencia sobre aspectos psicológicos de la enfermedad.

### 6.2.3 Colitis Ulcerosa

---

Los pacientes con CU muestran una CV afectada antes de iniciar tratamiento con tiopurinas, tanto cuando se valoró con el instrumento genérico como con el específico. El valor medio del IBDQ fue de 4,28 (DE 1,5), inferior al punto de corte sugerido (**208**), con afectación homogénea de las distintas dimensiones de CV. Por otro lado, la CV valorada por el SF-36 mostró una afectación estadísticamente significativa y mayor a la diferencia mínima relevante en todos los dominios estudiados. Al igual que los pacientes con EC, la mayor afectación de CV en relación con la población general española fue en la dimensión del rol físico. Esta dimensión hace referencia a problemas debidos al trabajo u otras actividades debidos a la salud física. Al igual que en lo expuesto anteriormente en pacientes con EC, queda de manifiesto el impacto de la enfermedad sobre la productividad laboral y lo importante que resulta la recuperación del rol físico y por tanto de la capacidad para desarrollar una vida laboral en el manejo de los pacientes con CU (**372**). Actualmente se cuenta con instrumentos específicos para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la productividad laboral (**373**) que deberían de utilizarse como herramientas complementarias a la hora de valorar la eficacia de los distintos fármacos en pacientes con CU.

Cuando se analizaron las variables asociadas con una peor CV, sólo la indicación de mantenimiento de la remisión tras brote grave se asoció puntuaciones inferiores de CV. El cuestionario utilizado recoge la experiencia de los pacientes las dos semanas previas, lo que explica que sea el escenario con peor CV (paciente hospitalizado con fracaso a tratamientos convencional, incertidumbre sobre su futuro, miedo a la cirugía...). A los 6 meses de tratamiento ocho pacientes, 33,33% por intención de tratar y 36,4% por protocolo estaban en remisión clínica y sin tratamiento con esteroides. Este hallazgo de porcentajes tan bajos de remisión puede ser explicado por el tiempo prolongado que necesitan los tiopurínicos para ejercer su efecto. Al revisar la literatura al respecto es importante tener en consideración que los porcentajes de remisión referidos son muy



diversos en función de la definición de remisión utilizada, del tiempo de seguimiento, y están sesgados por el número de participantes incluidos en cada estudio (**150, 374-6**). Cuando comparamos los porcentajes expuestos con otras series publicadas se observa un porcentaje de remisión a los 6 meses más bajo que lo descrito. El metanálisis realizado por Gisbert y colaboradores (**282**) que incluye 7 estudios controlados (n=213) y 30 estudios no controlados (n=1632) describe unos porcentajes de remisión globales en inducción de la remisión del 65% y 73% en estudios no controlados y controlados respectivamente. Sin embargo, si ahondamos en este metanálisis, cuando analizaron los estudios que comparaban azatioprina con placebo o con aminosalicilatos en la inducción de la remisión (se incluyen sólo 89 pacientes tratados con azatioprina) no encuentran beneficio de los tiopurínicos sobre el brazo control (OR = 1.59, IC<sub>95%</sub>, 0.59–4.29), lo que concuerda con el porcentaje descrito en nuestra serie. En este sentido, un ensayo clínico reciente (**155**) que compara el tratamiento en monoterapia con infliximab o azatioprina en pacientes con CU, describe a la semana 16 un porcentaje de remisión del 23,7% en pacientes tratados en monoterapia. Este porcentaje de remisión bajo obtenido a las 16 semanas es cercano al expuesto en este trabajo utilizando la misma definición de remisión, lo que refleja que la utilidad a corto plazo de los inmunosupresores tiopurínicos es reducida por el tiempo de latencia de su máxima eficacia clínica.

Al igual que en pacientes con EC, la información disponible en relación con el impacto de los IS tiopurínicos sobre la CV de los pacientes con CU es mínima, sin tener un perfil evolutivo ni un patrón de evolución de las distintas dimensiones. De hecho, no hay ningún estudio publicado que valore la evolución de la CV y el patrón evolutivo de las distintas dimensiones en pacientes con CU tratados con inmunosupresores tiopurínicos, lo que refleja que se trata de una información relevante y hasta ahora no descrita. Globalmente, la CV de los pacientes mejoró en relación con sus valores basales, pero sólo un 37,5% de los pacientes por intención de tratar tienen una ganancia importante. La discreta mejoría de la CV a los 6 meses concuerda con el bajo porcentaje de pacientes que en este momento estaba en remisión y libre de esteroides. De hecho, las puntuaciones de las distintas dimensiones del IBDQ están por debajo de los valores que tomamos

como referencia (**208**). La dimensión que más mejoró en relación a la basal fueron los síntomas sistémicos. Esto podría explicarse porque los síntomas específicos de la enfermedad mejoran más a corto plazo (posiblemente en relación con la medicación concomitante), mientras que otros síntomas menos específicos como el malestar general, fatiga, anorexia o falta de energía mejoran más a medio plazo. Con el cuestionario genérico se observa a los 6 meses que ninguna de las dimensiones se iguala a la población general española con discrepancias superiores a la diferencia mínima significativa. En este momento la función física es la menos afectada al igual que al principio del tratamiento. Las dimensiones que más mejoran en relación con la basal son el rol físico, la función social y sobre todo el dolor corporal. El dolor corporal, dimensión que más mejora, sigue estando muy por debajo de los valores de referencia tomados.

Al año de tratamiento el porcentaje de pacientes en remisión aumentó hasta un 70% por intención de tratar y 80% por protocolo. El porcentaje de remisión al año es similar a los descritos en la literatura. Si lo comparamos con los expuestos en el metanálisis anteriormente citado (**282**) se describe una eficacia del 60% en estudios controlados y de hasta un 76% en estudios no controlados.

La mejoría de CV a los 12 meses fue mucho más marcada que a los 6 meses, tanto con el cuestionario específico como con el genérico.

La ganancia en la puntuación del IBDQ fue mayor en mujeres, en aquellos pacientes con más ingresos previos y en los pacientes con indicación distinta a corticodependencia. La explicación de que las mujeres obtuvieran una ganancia mayor en las puntuaciones de CV podría explicarse por el hecho que las mujeres tienen una peor CV, tanto en pacientes con EII (**238, 342**), como en pacientes con otras enfermedades crónicas (**377-8**). Esta peor CV en las mujeres podría estar en relación con un impacto mayor de los factores psicosociales y de las preocupaciones en relación con la enfermedad (**222**). El tener peor expectativas podría propiciar una ganancia mayor en la CV y explicar la mayor ganancia obtenida entre los pacientes con un mayor número de ingresos previos. Estos datos reflejan un grupo de pacientes que a medida que pasa el tiempo y se suceden los brotes consideran que se va mermando su salud y empeora su

percepción de CVRS y sus expectativas de entrar en remisión. Esta teoría no ha podido ser ratificada y en el estudio realizado por Casellas et al (345) la que la CV no varió entre los pacientes con más brotes previos en relación con aquellos recién diagnosticados.

Al año, todas las dimensiones del IBDQ mejoraron en relación con la puntuación basal, aunque la función social fue la única dimensión que alcanzó significación estadística. Se ha sugerido que la función social suele estar menos afectada que las dimensiones físicas o emocionales (192), aunque hay otros trabajos con resultados contradictorios (188) esta divergencia podría estar en relación con variaciones culturales. En este estudio se sugiere que los pacientes con actividad clínica no son capaces de manejar su enfermedad para poder mantener sus actividades sociales y que los tiopurínicos ayudan al paciente a controlar los síntomas y con ello retomar sus actividades sociales.

Al igual que el IBDQ, todas las dimensiones del SF-36 mejoraron al año en relación con la puntuación basal, con un incremento mayor a la diferencia mínima significativa en todas las dimensiones excepto rol emocional que refleja problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.

Por tanto, los datos expuestos en pacientes con CU muestran que el tratamiento con tiopurinas mejora todos los aspectos valorados de la CV, si bien, su efecto a corto plazo es limitado. Este hecho, posiblemente refleja la lentitud de las tiopurinas para ejercer su máximo efecto.

### **Curación mucosa en pacientes con CU**

Actualmente se reconoce que la curación mucosa está asociada con mejores resultados a largo plazo de la enfermedad, con menor tasa de colectomías y mayor porcentaje de pacientes en remisión libre de esteroides tal y como se recoge en un reciente metanálisis (389). Para evaluar la relación de la curación mucosa y la CV se les propuso a los pacientes la realización de una colonoscopia

a los 6 y a los 12 meses y se utilizó el índice Mayo para valorar las lesiones. La elección del Índice de Mayo se basó sobre todo por su uso generalizado y por su relevancia clínica. Quizá, el mayor problema que se plantea con el uso del índice de Mayo es elegir la definición de curación mucosa. En este estudio se consideró al paciente en curación mucosa cuando el índice de Mayo era de 0 o 1, tal y como se ha sugerido previamente (390). Sin embargo, este índice ha sido criticado ya que se han descrito porcentajes de pacientes con curación mucosa mayor que a los pacientes en remisión (25), de lo que se infiere que la definición de curación mucosa debería de ser más estricta y sólo considerar a los pacientes con un índice de Mayo 0. La ventaja de una definición estricta de curación mucosa ha sido demostrada por Barreiro y colaboradores (274) revelando que los pacientes con un índice de Mayo de 1 tienen más probabilidad de tener una recidiva clínica, OR= 6.27 (IC<sub>95%</sub> 2.73 - 14.40). Por tanto, en futuros estudios se debería de utilizar una definición más estricta de curación mucosa que la utilizada en este estudio.

A los 6 meses el 23,1% de los pacientes alcanzaron la curación mucosa, porcentaje que aumentó al año al 50%. Tanto a los 6 como a los 12 meses, la ganancia en el IBDQ y el SF-36 mostró mejores resultados en aquellos pacientes en los que se había alcanzado la curación mucosa. En este sentido es importante señalar que de los pacientes en remisión sólo en 60% alcanzó la curación mucosa. Por tanto, deberíamos de considerar la valoración de la curación mucosa como objetivo del tratamiento y no basarnos en la remisión clínica ya que, como se ha mostrado, la mayoría de los pacientes en remisión clínica no alcanzaron la curación mucosa y ésta se acompaña de una mejoría clara en la CV de los pacientes. La utilidad de alcanzar la curación mucosa ha sido demostrada en pacientes tratados con esteroides (391). Los pacientes que presentaban una respuesta clínica y endoscópica al tercer mes tras la administración de esteroides presentaban una menor tasa de hospitalización (25% vs 49%), menor uso de inmunosupresores (5% vs 26%) y menor tasa de colectomía durante el seguimiento (3% vs 18%). Por tanto, nuestros resultados sugieren la necesidad de utilizar una estrategia “*treat to target*” (392), valorando antes de los 6 meses la curación mucosa con el fin de escalar el tratamiento (posiblemente añadiendo un

tratamiento biológico) en aquellos pacientes que sigan presentando lesiones endoscópicas. Actualmente, una estrategia alternativa a la valoración de la curación mucosa es la determinación de la calprotectina fecal. La calprotectina se ha demostrado una correlación excelente con las lesiones endoscópicas (393) por lo que tras 3-6 meses de tratamiento con tiopurinas se debería de realizar una endoscopia o cuantificar una calprotectina fecal y sólo en caso de remisión endoscópica o normalización de la calprotectina mantener los tiopurínicos en monoterapia.

#### 6.2.4 Prevención de la recurrencia post-quirúrgica

---

En 18 pacientes se inició tratamiento para prevención de la recurrencia. Hay que hacer una primera consideración para la correcta interpretación de los resultados, la mayoría de los pacientes, 16 de los 18 (88,9%), no iniciaron el tratamiento inmediatamente después de la cirugía, sino una vez demostrada la recurrencia endoscópica de la enfermedad. La decisión de no iniciar en estos pacientes el tratamiento con tiopurinas inmediatamente tras la cirugía está basada en el conocimiento de la historia natural de los pacientes intervenidos. En ausencia de tratamiento, el 65-90% de los pacientes presentan recurrencia endoscópica durante el primer año tras la intervención, este porcentaje se incrementa con el tiempo y puede llegar a ser a los 3 años hasta el 80-100% (138). La recurrencia clínica es aproximadamente de un 20-25% por año mientras la necesidad de reintervención quirúrgica de un 20% a los 5 años (138). Por la elevada frecuencia de recurrencia tras la intervención, es de utilidad poder predecir una evolución desfavorable y poder identificar aquellos pacientes con más riesgo de una recurrencia clínica y por tanto candidatos a tratamiento. Por desgracia, la valoración clínica y analítica tienen una utilidad muy limitada, por este motivo la ileocolonoscopia es considerada el patrón oro para el diagnóstico de la recurrencia ya que la endoscopia realizada a los 6-12 meses tras la cirugía tiene la utilidad de predecir la evolución post-quirúrgica. Cuando se valora la recurrencia con el índice de Rutgeerts (394), se observa que en pacientes sin lesiones endoscópicas o con lesiones leves (índice de Rutgeerts i0-i1) la recurrencia clínica a los 5 años es menor del 10%, mientras que en pacientes con índice de Rutgeerts i2 es del 20-25% y en aquellos con lesiones graves (índice i3-i4) es del 50-100%, con gran frecuencia de reintervención quirúrgica. Es por ello que, excepto a los pacientes con un alto riesgo de recurrencia en los que inició tratamiento inmediatamente a la cirugía, el resto se quedó sin tratamiento hasta valoración endoscópica. Con esta estrategia se evita sobretatar a un 20% de los pacientes que no tendrán recurrencia. Ninguno de los pacientes llevó tratamiento con aminosalicilatos ya que aunque la utilidad en este escenario está demostrada y su eficacia es mínima (395).

Una alternativa a la realización de la endoscopia podría ser el seguimiento del paciente mediante calprotectina fecal. Durante la recogida de los datos no estaba disponible la calprotectina en nuestro centro. Podría pensarse que si somos capaces de detectar precozmente el desarrollo de lesiones endoscópicas, podríamos adelantarnos al agravamiento del estado de salud del paciente. Tras la cirugía, los niveles de calprotectina se normalizan en los primeros meses. Un aumento de la calprotectina en este escenario sería sugestivo del desarrollo de lesiones endoscópicas y por tanto nos ayudaría de una forma relativamente sencilla a detectar lesiones en ausencia de síntomas llamativos. Orlando y colaboradores (396) valoraron la utilidad de la calprotectina fecal para predecir la recurrencia endoscópica (Índice de Rutgeerts  $\geq 2$ ) en pacientes intervenidos de EC. En este estudio una calprotectina fecal mayor de 200 mg/L fue predictivo de recurrencia con un 63% de sensibilidad y un 75% de especificidad. No hay estudios que evalúen la correlación entre los valores de calprotectina y la CV.

Los pacientes estudiados en este apartado son en su mayoría con un patrón fistulizante o estenosante, ya que son situaciones que requieren cirugía en un elevado porcentaje de situaciones (138,395). Además, un elevado porcentaje de pacientes son fumadores (36.8%). Se ha descrito que los pacientes con EC y hábito tabáquico tienen en su presentación con mayor frecuencia un patrón complicado (fistulizante o estenosante), mayor presencia de enfermedad perianal, mayor necesidad de cirugía y mayor recurrencia post-quirúrgica de la enfermedad (398-9) lo que justificaría el elevado porcentaje de fumadores en la muestra.

Cuando analizamos la CV de estos pacientes llama la atención la afectación de la misma, ya que se trata de pacientes inactivos clínicamente. Utilizando el IBDQ, todas las dimensiones mostraron valores inferiores a la población de referencia. Es frecuente que los pacientes intervenidos tengan diarrea post-quirúrgica por lo que sería lógico que los síntomas intestinales recogidos en el cuestionario específico obtuvieran puntuaciones inferiores a la población de referencia elegida (208), sin embargo, la afectación de la CV se produce de forma homogénea en todas las dimensiones analizadas. Utilizando el cuestionario genérico se observa también una afectación de ambas esferas valoradas de CV (emocional y

funcional) y de todas las dimensiones excepto la función física. La preservación de la función física es la misma que la descrita en este estudio en pacientes con EC y ya descrita previamente (**225**). Estos datos de afectación de la CV nos deben de hacer sospechar una afectación subclínica de estos pacientes (que valorados con los índices de actividad correspondientes están inactivos), ya que su CV está afectada en todas las esferas. Un hecho que refrenda que estos pacientes tienen una actividad no detectada con los instrumentos empleados, o al menos con los puntos de corte utilizados, es que los las puntuaciones del CDAI y el valor de la PCR se correlacionaron con el IBDQ. Como ya se ha comentado en la introducción, el punto de corte del IBDQ para considerar a un paciente inactivo es de 150 (**100**), incluso algunos autores sugieren subir la puntuación a 200 ya que la puntuación se puede ver afectada por la diarrea post-quirúrgica. Este punto de corte permite ciertos síntomas (diarrea, dolor abdominal) sin que el paciente sea considerado activo clínicamente. Un hecho similar sucede con los valores de PCR. El límite superior de normalidad de la PCR en este estudio es de 8 mg/dL, es posible que debamos de ser mucho más exigentes con este umbral para considerar un valor normal.

Recientemente se ha recomendado la utilización de medidas centradas en el paciente para evaluar la eficacia de nuevos fármacos en el tratamiento de los pacientes con EII (**399**). Esta recomendación se basa en la incapacidad de los marcadores “clásicos” (PCR, VSG, CDAI, etc.) de detectar alteraciones que son importantes para el paciente como por ejemplo depresión, ansiedad, fatiga, alteraciones del sueño, dolor o satisfacción con su vida social tal y como se demuestra en algunos estudios (**400**). Los hallazgos encontrados en este subgrupo de enfermos refuerza la necesidad de utilizar en la práctica clínica habitual medidas centradas en el paciente para su correcta evaluación (**399**), ya que la valoración clínica y biológica habitual no es suficiente para valorar la correctamente el impacto que tiene la enfermedad sobre el paciente.

El impacto del tratamiento con tiopurinas sobre la CV se evaluó a los 6 y a los 12 meses. A los 6 meses se observó una mejoría en la mayoría de los pacientes, si bien la ganancia tuvo una magnitud leve en la mayoría de los casos. Sólo la



dimensión emocional obtuvo un tamaño de efecto moderado. Aun así, los valores obtenidos a los 6 meses ya se equiparan a la población de referencia. La ganancia de CV con el IBDQ se incrementó al año, reflejando posiblemente el elevado tiempo de latencia de las tiopurinas para obtener su máximo beneficio clínico. De hecho, la ganancia en CV mejoró a los 12 meses de forma relevante en relación con su valoración basal, alcanzando significación estadística en todos los dominios excepto en síntomas sistémicos. Los valores alcanzados son comparables, incluso cuantitativamente superiores, a los valores tomados como referencia. Tal y como se ha comentado previamente, la actividad clínica es el mayor determinante de la CV en la mayoría de los estudios **(281, 401)**, por tanto, el hallazgo de que los síntomas sistémicos son los que menos mejoran está en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio en los pacientes con CU. Esta afectación está reflejando que algunos síntomas no específicos valorados en este dominio como el malestar general, fatiga, anorexia o falta de energía no llegan a mitigarse completamente pese al tratamiento médico **(353, 402)**.

Tanto a los 6 como a los 12 meses la ganancia se relacionó de forma estadísticamente significativa con la PCR basal, lo que refuerza las consideraciones anteriormente hechas de que estos pacientes, pese a estar considerados inactivos, presentaban una actividad inflamatoria subclínica que impacta sobre su CV y que mejora con su tratamiento.

Al igual que los datos obtenidos con el cuestionario específico, se produjo una mejoría de todos los dominios del SF-36 a los 6 y a los 12 meses, haciéndolos comparables a las de la población general española, si bien a los 6 meses la ganancia fue leve (TE pequeño). La dimensión del dolor corporal (que hace referencia a la presencia de dolor y a las limitaciones que provoca) fue la que más mejoró tanto a los 6 como a los 12 meses (tamaño de efecto grande), lo que apoya aún más que los pacientes no están verdaderamente inactivos. En consonancia con este resultado, la ganancia fue mayor en el componente físico estandarizado, que en el componente psíquico.

Ante la mejoría de la CV a lo largo del año de tratamiento, sobre todo de los síntomas físicos, sería esperable que la recuperación estuviera en relación con la “curación” de las lesiones observadas basalmente en la endoscopia. El incremento en la CV valorada con el IBDQ fue mejor en aquellos pacientes con lesiones endoscópicas. Hay escasa información sobre la influencia de las lesiones endoscópicas tras la cirugía y CV. En un estudio realizado en nuestro medio que tenía por objetivo valorar la utilidad de adalimumab frente a AZA para la profilaxis de la recurrencia post-quirúrgica (403) se describe una mejoría de la CV de los pacientes a lo largo del seguimiento, independientemente de los tratamientos utilizados. Aunque en este estudio los pacientes no se incluyeron una vez que se detectaba recurrencia de la enfermedad sino inmediatamente tras la cirugía, la CV fue mejor en los pacientes sin lesiones endoscópicas. Estos resultados de mejoría en la CV en los pacientes sin lesiones no han podido ser refrendados en el presente estudio. Utilizando el cuestionario específico, IBDQ, sólo el dominio funcional a los 6 meses y los síntomas sistémicos a los 12 meses obtuvo mejores puntuaciones en los pacientes que alcanzaron curación mucosa. Con el SF-36 sólo los dominios de rol emocional y salud mental a los 6 meses y el dominio de rol emocional a los 12 meses, obtuvieron mejores puntuaciones en los pacientes con curación mucosa. Es decir, todas las dimensiones que mejoraron en los pacientes con curación mucosa hacen referencia a dimensiones de la esfera emocional. De hecho, tanto a los 6 como a los 12 meses el componente mental estandarizado es mejor en aquellos pacientes con índice de Rutgeerts 0 o 1 en comparación con el resto de pacientes. Estos resultados obtenidos indican que las lesiones endoscópicas no tienen una relación directa sobre síntomas físicos, sino más bien sobre las consecuencias laborales, sociales o el estado de ánimo del paciente.

## 7. Conclusiones

---

1. El tratamiento con IST se asocia con frecuencia a la aparición de efectos adversos que obligan a la retirada del fármaco en más de la cuarta parte de los pacientes. Este fenómeno es precoz, por lo que la monitorización debe de intensificarse al inicio del tratamiento.
2. El efecto secundario más frecuente es la aparición de toxicidad gastrointestinal, se produce sobre todo en mujeres y no obliga necesariamente a la retirada del tratamiento ya que la mitad de los pacientes tolerarán una reintroducción progresiva. Los niveles altos de TPMT y el cotratamiento con 5-ASA se asocian a mayor toxicidad gastrointestinal. La utilización de 6MP sólo es útil en un tercio de pacientes que no toleran una reintroducción progresiva de AZA sin que se hayan identificado variables relacionadas con el éxito de esta medida.
3. La hepatotoxicidad es frecuente pero sólo obliga a la retirada del fármaco en un pequeño porcentaje de pacientes. Ninguna de las variables clínicas estudiadas se asocia con su aparición.
4. En la EC, los IST son eficaces para mantener al paciente en remisión y libre de esteroides tanto a los 6 como a los 12 meses de seguimiento. Este efecto no es tan evidente en la CU, a los 6 meses sólo un tercio de pacientes están en remisión. Al año, el 70% de los pacientes con CU están en remisión y libres de esteroides.
5. El uso de IST en pacientes con EC se acompaña de curación mucosa en el 45% de los pacientes a los 6 meses y en el 55% al año. La curación mucosa en la CU tarda más tiempo en conseguirse con un 23% a los 6 meses y un 50% al año de tratamiento.
6. La CV de vida de los pacientes con EC y con CU está afectada de forma homogénea antes de la introducción de IST. El rol físico es una de las dimensiones más afectadas al inicio del tratamiento lo que refleja un impacto

negativo de la enfermedad sobre la vida laboral. El uso de esteroides en pacientes con EC y la indicación por mantenimiento de la remisión tras brote grave son los dos escenarios clínicos que se asocian con una peor CV basal.

7. El tratamiento con IST en la EC se asocia con una mejoría de todas las dimensiones de CV valoradas tanto a los 6 como a los 12 meses. La ganancia en la CV en la CU es más discreta, sin llegar a normalizarse.

8. En los pacientes con EC la ganancia en CV es mayor a los 6 meses en el subgrupo tratado con esteroides, mientras que a los 12 meses la ganancia es mayor en aquellos con más ingresos o resecciones previas. En la CU, la ganancia es mayor a los 6 meses en fumadores mientras que a los 12 meses lo es en mujeres y en pacientes con mayor número de ingresos previos.

9. Los pacientes que alcanzan la curación mucosa, tanto en la CU como en la EC, tienen mejor CV.

10. Los pacientes con EC y recurrencia endoscópica presentan afectación de su CV. Los métodos tradicionales de valoración de la actividad no son capaces de detectar con precisión el impacto de las lesiones endoscópicas tras la cirugía. El tratamiento con IST mejora y normaliza la CV de los pacientes con recurrencia endoscópica en la EC y se relaciona con el valor de la PCR basal.

11. Las medidas centradas en el paciente deben de implementarse en la práctica clínica diaria como complemento a las herramientas tradicionales de valoración objetiva que no son capaces de detectar aspectos de gran impacto y relevancia para el paciente.

## 8. Bibliografía

---

1. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380:1606-19.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590-605.
3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, V, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54.
4. Costas Armada P, García-Mayor RV, Larrañaga A, Seguí P. Prevalence and incidence of Crohn's disease in Galicia, Spain. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 715.
5. Rivera R, de Sola C, Ubiña E, Perea-Milla E, Fernández F, Navarro JM, et al. Incidence and clinico-epidemiological aspects of ulcerative colitis in the area of the Hospital Costa del Sol. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 7-10.
6. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahía V, Tojo R, Fuentes D et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 296-305.
7. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 111-6.
8. Saro C, Lacort M, Argüelles G. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Gijón, Asturias, Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2000; 23: 322-7.
9. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101: 768-72.
10. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006; 130:650-6.
11. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43:948-54.
12. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other

potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:371-83.

13. Nos P, Garrigues V, Bastida G, Maroto N, Ponce M, Ponce J. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2004; 49:1771-6.

14. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001; 49: 777-82.

15. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S et al. Is it Possible to Change Phenotype Progression in Crohn's Disease in the Era of Immunomodulators? Predictive Factors of Phenotype Progression. *Am J Gastroenterol.* 2014 May 6.

16. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:329-42.

17. Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut.* 2013;62:1653-64.

18. Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:412-24.

19. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491:119-24.

20. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 2013;62:1505-10.

21. Granlund Av, Flatberg A, Østvik AE, Drozdov I, Gustafsson BI, Kidd M et al. Whole genome gene expression meta-analysis of inflammatory bowel disease colon mucosa demonstrates lack of major differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One.* 2013;8:e56818.

22. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:1029-35.

23. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1541-9.
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chy WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
25. 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;353:2462-76.
26. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
28. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
29. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
30. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel Jf, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38.
31. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 ;142:257-6.
32. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response

and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:85-95.

34. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J et al. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 ;146:96-109.

35. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 19; 357: 228-38.

36. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen O, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 239-50. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;357:1357.

37. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 ;367:1519-28.

38. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132:1672-83.

39. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699-710.

40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.

41. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012; 367:616-24.

42. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000; 6: 8-15.

43. 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; 19 Suppl A: 5-36.

44. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.

45. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 ;16:1603-9.

46. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:554-65.

47: Pallis AG, Mouzas IA. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2000;32:682-8.

48. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1575-84.

49. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:669-77.

50. Scarpa M, Barollo M, Polese L, Keighley MR. Quality of life in patients with an ileostomy. *Minerva Chir.* 2004;59:23-9.

51. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease(IBDQ-32). *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:511-9.

52. López Vivancos J, Casellas F, Badía X, Vilaseca J, Malagelada J-R. Validation of the Spanish version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-280.

53. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:965-90.

54. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and

management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28-62

55. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371: 660-7.

56. Ricart E, García-Bosch O, Ordás I, Panés J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5523-7

57. Gomollón F, García López S. Are we giving azathioprine too much time? *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 5519-22.

58. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut*. 2011;60:1754-63.

59. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56: 1226-31.

60. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens, Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1861-8.

61. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25: 323-8.

62. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut* 2012; 61:476-83.

63. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001;121:1080.

64. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121

65. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hashiguchi M, Echizen H, Ogata H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 21-8.
66. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J et al. CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2009; 374: 1617-25.
67. Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2524-33.
68. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:253-64.
69. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut.* 2002;50:485-9.
70. De Jong DJ, Goulet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:207-12.
71. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;4:116-7.
72. Martínez F, Nos P, Pastor M, Garrigues V, Ponce J. Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001;93:769-78.
73. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD000545.
74. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 30;(10):CD000067
75. Domènech E, Nos P, Papo M, López-San Román A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:52-5.

76. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Iborra M, Ortiz V et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 775-82.
77. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13: 1106-14.
78. Bermejo F, López-Sanromán A, Algaba A, Van-Domselaar M, Gisbert JP, García-Garzón S et al. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:120-4.
79. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott ID. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 220-7.
80. Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Farkas K, Nyari T, Lonovics J. Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4342-6.
81. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SH. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 654-61.
82. Calvet X, Gallardo O, Coronas R, Casellas F, Montserrat A, Torrejón A et al. Remission on thiopurinic immunomodulators normalizes quality of life and psychological status in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:692-6.
83. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6.
84. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 15;24:319-30.
85. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:260-6.
86. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121:255-60.

87. Sans Cuffi M, Correa Lira I. Criterios diagnósticos y clínica de la colitis ulcerosa En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición). Pág: 253-264. Madrid. Aran Ediciones SL. 2007.
88. Domenéch Morral E, Mañosa Círia M. Clínica y criterios diagnósticos de la enfermedad de Crohn. En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición). Pág: 333-344. Madrid. Aran Ediciones SL. 2007.
89. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239-54.
90. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:43-8.
91. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC et al. World Gastroenterology Organization, International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD, European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials; World Gastroenterology Organization International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014;63:1381-92.
92. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530.
93. Caprilli R, Gasull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55: Suppl 1: i36-i58.
94. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072.
95. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV Jr, Eliakim R, Pennazio M et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with

inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*. 2009; 41:618-37.

96. Nilolaus S, Schreiber S. Diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689.

97. Carvalho R, Hyams JS. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16:164-71.

98. Picco MF, Cangemi JR. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:447-62.

99. Nos P. Indices de actividad en la Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición)*. Pág: 199-208. Madrid. Aran Ediciones SL. 2007.

100. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512-30.

101. 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. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.

102. Truelove SC, Wittts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.

103. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439-44.

104. Travis SPL. Review article: the management of mild to severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (suppl 4): 88-92.

105. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 971-976.

106. Seo M, Okada M, Yao T, Okabe N, Maeda K, Oh K. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1759-1763.

107. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-2129.

108. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86.
109. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
110. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 833-837.
111. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F et al. 5-aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-1898.
112. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderate active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-355.
113. Floren CH, Benoni C, Willen R. Histologic and colonoscopic assesment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 459-462.
114. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145:987-95.
115. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S et al. Review article: The histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42:957-67.
116. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed release 5 aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine in the tratment of mild to moderate ulcerative colitis relapse. *Gut* 1988; 29: 669-674.
117. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1188-1197.
118. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for midly to moderate active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629.

119. Rutegard I, Ahsgren L, Stenling R, Nilsson T. A simple index for assessment of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1990; 37 (suppl 2): 110-112.
120. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Amadini C, Romagnoli R, Campieri M. Review article: monitoring activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 Suppl 4: 3-6.
121. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys. *Gut* 2006; 55: 426-431.
122. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910.
123. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218-24.
124. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17 Suppl 2:11-7.
125. Van Hees PAM, Van Eltrem PH, Van Lier HJJ, Van Tongeren. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 279-286.
126. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514-515.
127. Abreu L, Chantar C, Millán I, Segovia de Arana JM. EC. Diseño de un nuevo índice de actividad: índice Puerta de Hierro (IPH). En: Abreu L, Chantar C, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Barcelona: JR Prous, 1990: 223-246.
128. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32.
129. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
130. Campo Fernández de los Rios R, Brunet Belledi E. Endoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (III Edición)*. Pág: 163-174. Madrid. Aran Ediciones SL. 2007.



131. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. *Gut* 1989; 30: 983-989.
132. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818.
133. D'Haens G. Mucosal healing in pediatric Crohn's disease: the goal of medical treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 479-480.
134. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512.
135. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Goenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 666-672.
136. Rutgeerts P, Geboes K. Inflammatory bowel disease. Crohn's disease and pre-aphtoid lesions. *Lancet* 1993; 341: 1443-1444.
137. Olaison G, Smedh K, Sjødhal R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers precedings symptoms. *Gut* 1992; 33: 331-335.
138. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol*. 2008. 28;14:5540-8.
139. Andre C, Descos L, Andre F, Vignal J, Landais P, Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity, a reassessment. *Hepatogastroenterology* 1985; 32: 135-137.
140. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-646.
141. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:551-7.
142. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008.; 57:1386-92.

143. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:117-29.
144. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1190-8.
145. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2218-24.
146. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003;111: 1133-45.
147. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:423-33.
148. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15: 1699-708.
149. López-Sanromán A, Bermejo F, Carrera E, García-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:161-6.
150. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:47-53.
151. Lobel EZ, Korelitz BI, Xuereb MA, Panagopoulos G. A search for the optimal duration of treatment with 6-mercaptopurine for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99: 462-5.
152. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1711-4.
153. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1587-92.
154. Levesque BG, Olkin I. Azathioprine and ulcerative colitis: a "second-look" meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1186-8.

155. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-40.
156. Xu Z, Davis HM, Zhou H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *J Clin Pharmacol*. 2015 Suppl 3:S60-74.
157. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:444-7.
158. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215-9.
159. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.
160. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127:723-9.
161. Sandborn WJ, Feagan BG. The efficacy of azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease remains uncertain. *Gastroenterology*. 2004;127:990-3.
162. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089-96.
163. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903.
164. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM et al. Actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio en 7.046 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:281-5.

165. González-Lama Y, Bermejo F, López-Sanromán A, García-Sánchez V, Esteve M, Cabriada JL et al. Thiopurine methyl-transferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:544-54.
166. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, Derijks LJ, Vermeulen SH, Wong DR et al. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:907-17.
167. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, Chiou CF, Wade S, Sandborn WJ. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2239-47.
168. Chouchana L, Narjoz C, Beaune P, Lorient MA, Roblin X. Review article: the benefits of pharmacogenetics for improving thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:15-36.
169. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Preguntas y respuestas sobre el papel de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:401-15.
170. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:847-58.
171. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54:1121-27.
172. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:881-95.
173. Badía X, Bigorra J. La investigación de resultados en salud: de la evidencia a la práctica clínica. En: Badía X editor. *La investigación de resultados en salud.* Barcelona 2000.
174. Iezzoni LI, Shwartz M, Ash AS, Mackiernan Y, Hotchkin EK. Risk adjustment methods can affect perceptions of outcomes. *Am J Med Qual.* 1994;9:43-8.

175. Badía X, Garcia Alonso F. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud y las preferencias en estudios de Investigación de Resultados en Salud. En: Badía X editor. La investigación de resultados en salud. Barcelona 2000.
176. Badía X. Qué es y como se mide la calidad de vida relacionada con la salud. Gastroenterología y Hepatología 2004; 27(Supl 3): 2-6.
177. Karnofsky Da, Abelmann WH, Burchenal JH, Craver LF. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment carcinoma. Cancer 1948; 1: 634-56.
178. Harvey RM, Doyle EF, Ellis K. Major changes made by the Criteria Committee of the New York Heart Association. Circulation 1974; 49:390.
179. Bergner M, Robbit R, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: validation of a health status measure. Med Care 1976;14:57-67.
180. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-81.
181. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. Med Clin (Barc) 1999;112(Supl 1):79-86.
182. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F; grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. Med Clin (Barc) 2004; 122:379-82.
183. Stewart AL, Geenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262:907.
184. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. BMJ 1998; 316:690-3.
185. Yacavone RF, Locke GR 3rd, Provenzale DT, Eisen GM. Quality of life measurement in gastroenterology: what is available? Am J Gastroenterol. 2001; 96:285-97.
186. Koot HM, Bouman NH. Potential uses for quality-of-life measures in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:S56-61.
187. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 1988;10:306-10.

188. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989;96:804-10.
189. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9:284-92.
190. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 15-19.
191. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO et al. Effect of intestinal resection on quality of life in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;6: 452-62.
192. Casellas F, López-Vivancos J, Badía X, Vilaseca J, Malagelada J.R. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 567-572.
193. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 383-91.
194. Casellas F, Alcalá MJ, Prieto L, Miro JR, Malagelada JR. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 457-61.
195. Borgaonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut*. 2000; 47:444-54.
196. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology*. 1994;106:287-96.
197. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT et al. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:649-653.
198. Irvine EJ, Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB et al. Quality of life rapidly improves with budesonide therapy for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6:181-7.

199. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis.* 1999;5:1-10.
200. Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2232-2238.
201. van Balkom BP, Schoon EJ, Stockbrugger RW, Wolters FL, van Hogezand RA, van Deventer SJ et al. Effects of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy on the quality of life in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1101-1107.
202. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:794-802.
203. Feagan BG, Sandborn WJ, Hass S, Niecko T, White J. Health-related quality of life during natalizumab maintenance therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2737-46.
204. Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, O'Brien-Ermlich B, Church J, Hull TL et al. Quality of life improves within 30 days of surgery for Crohn's disease. *J Am Coll Surg.* 2003;196:714-721.
205. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:177-182.
206. Oxelmark L, Hilleras P, Dignass A, Mössner J, Schreiber S, Kruis W et al. Quality of life in patients with active ulcerative colitis treated with selective leukocyte apheresis. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42:406-7.
207. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Van Assche G et al. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:199-204.
208. Huamán JW, Casellas F, Borrueal N, Peláez A, Torrejón A, Castells I et al. Cutoff values of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire to predict a normal health related quality of life. *J Crohns Colitis.* 2010;4:637-41.

209. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM, Zagami EA, Appelbaum MI. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1379-86.
210. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, Mitchell CM, Zagami EA, Patrick DL. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med.* 1991; 53:701-12.
211. Colombel JF, Yazdanpanah Y, Laurent F, Houcke P, Delas N, Marquis P. Quality of life in chronic inflammatory bowel diseases. Validation of a questionnaire and first French data. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20:1071-7
212. Hjortswang H, Ström M, Almeida RT, Almer S. Evaluation of the RFIPC, a disease-specific health-related quality of life questionnaire, in Swedish patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1235-40.
213. Levenstein S, Li Z, Almer S, Barbosa A, Marquis P, Moser G et al. Cross-cultural variation in disease-related concerns among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1822-30.
214. Farmer RG, Easley KA, Farmer JM. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med.* 1992 ;59:35-42.
215. Hommes D, Colombel JF, Emery P, Greco M, Sandborn WJ. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. *J Crohns Colitis.* 2012;6 Suppl 2:S224-34.
216. Hodgson HJ. Assessment of drug therapy in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14:159-70.
217. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1603-9.
218. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, Lonborg R. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg.* 1998;133:826-32.
219. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel diseases: ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1999;14:52-7.
220. Sørensen VZ, Olsen BG, Binder V. Life prospects and quality of life in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1987;28:382-5.



221. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care*. 1989;27(3 Suppl):S217-32.
222. Moser G, Tillinger W, Sachs G, Genser D, Maier-Dobersberger T, Spiess K et al. Disease-related worries and concerns: a study on out-patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:853-8.
223. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:554-65.
224. Janke KH, Raible A, Bauer M, Clemens P, Meisner C, Häuser W et al. Questions on life satisfaction (FLZM) in inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19:343-53.
225. Nordin K, Pahlman L, Larsson K, Sundberg-Hjelm M, Lööf L. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:450-7.
226. Mokrowiecka A, Jurek K, Pińkowski D, Małecka-Panas E. The comparison of Health-Related Quality of Life (HRQL) in patients with GERD, peptic ulcer disease and ulcerative colitis. *Adv Med Sci*. 2006;51:142-7.
227. Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Bianchi Porro G et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:1031-8.
228. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Sauar J, Schulz T et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:909-918.
229. Janke KH, Klump B, Gregor M, Meisner C, Haeuser W. Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:272–286.
230. Han SW, McColl E, Barton JR, James P, Steen IN, Welfare MR. Predictors of quality of life in ulcerative colitis: the importance of symptoms and illness representations. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:24 –34.
231. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488–496.

232. Carmon E, Keidar A, Ravid A, Goldman G, Rabau M. The correlation between quality of life and functional outcome in ulcerative colitis patients after proctocolectomy ileal pouch anal anastomosis. *Colorectal Dis.* 2003;5:228–232.
233. Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ, O'Brien-Ermlich B, Mascha E, Thornton J et al. Prospective assessment of Cleveland Global Quality of Life (CGQL) as a novel marker of quality of life and disease activity in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1783–1789.
234. López Blanco B, Moreno-Jiménez B, Devesa Múgica JM, Rodríguez Muñoz A. Relationship between socio-demographic and clinical variables, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:887–898.
235. Farr Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:38–46.
236. Turnbull GK, Vallis TM. Quality of life in inflammatory bowel disease: the interaction of disease activity with psychosocial function. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1450–1454.
237. van der Eijk I, Vlachonikolis IG, Munkholm P, Nijman J, Bernklev T, Politi P et al. The role of quality of care in health-related quality of life in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:392–398.
238. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:402–412.
239. Menor C, Fueyo JA, Escribano O, Cara C, Fernandez-Moreno MD, Roman ID et al. Determination of thiopurine methyltransferase activity in human erythrocytes by highperformance liquid chromatography: comparison with the radiochemical method. *Ther Drug Monit* 2001; 23:536–541.
240. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998 10;111:410-6.

241. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:433-42.
242. Seigel DG, Podgor MJ, Remaley NA. Acceptable values of kappa for comparison of two groups. *Am J Epidemiol.* 1992;135:571–577.
243. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
244. Ware JE, Jr., Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln RI: 2000.
245. Gregor JC, McDonal JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3:265–76.
246. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407–415.
247. Delgado M, Doménech JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD7: Investigación científica: diseño de estudios. Barcelona. Signo; 2002.
248. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:306-13.
249. Pons V, Nos P, Bastida G, Beltrán B, Argüello L, Aguas M et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2007;66:533-40.
250. Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, Schober E, Herbst F, Gasche C. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. *Virchows Arch.* 2000;437:293-7.
251. Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:521-8.

252. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3937-47.
253. Chang L, Munakata J, Mayer EA, Schmulson MJ, Johnson TD, Bernstein CN et al. Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. *Gut* 2000;47:497–550.
254. Esteve M, Santaolalla R. Refractariedad al tratamiento. En: Gasull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal* (III Edición). Pág: 241-2. Aran Ediciones SL. Madrid 2007.
255. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no 1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. *International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease*. *Gut* 1987;28:474–481.
256. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617–1621.
257. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123-9.
258. Hellers G, Cortot A, Jewell D, Leijonmarck CE, Löfberg R, Malchow H et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1999;116:294–300.
259. Ewe K, Bottger T, Buhr HJ, Ecker KW, Otto HF. Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:277–282.
260. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8: 35–43.
261. Brignola C, Cottone M, Pera A, Ardizzone S, Scribano ML, De Franchis R et al. Mesalamine in the prevention of endoscopic recurrence after intestinal

- resection for Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 1995;108:345–349.
262. Florent C, Cortot A, Quandale P, Sahmound T, Modigliani R, Sarfaty E et al. Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:229–233.
263. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264–273.
264. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:508-13.
265. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992;102:1647–1653.
266. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029–1034.
267. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994;35:231-5.
268. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–2476.

269. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:794-802.
270. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B et al. four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014 ;109:1771-80.
271. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1135-40.
272. Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, Shibuya T, Sakamoto N, Beppu K et al. Comparison of Several Activity Indices for the Evaluation of Endoscopic Activity in UC: Inter- and Intraobserver Consistency. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:192–197.
273. Matts SGF. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med.* 1961;30:393–407.
274. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Bastón I, Ferreiro-Iglesias R et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:13-9.
275. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002; 324:1417.
276. Simon GE, Revicky DA, Grothaus L, Von Korff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care* 1998; 36:567-72.
277. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Performance of the SF-36, SF-12 and RAND-36 summary scales in a multiple sclerosis population. *Med Care* 2000; 38:1022-8.
278. Taft C, Karisson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res* 2001; 10:395-404.
279. Ferrer M, Alonso J. The use of the short form (SF-36) questionnaire for older patients. *Age ageing.* 1998; 27:755-6.

280. Ware JE, Jr., Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln RI: 2000.
281. Pallis, A, Vlachonikolis, I, Mouzas, I. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BioMed Central Gastroenterol* 2002;2:1–15.
282. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:126-37.
283. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130:940-87.
284. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:228-38.
285. Velayos FS, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology.* 2010;139:1511-8
286. Stack WA, Williams D, Stevenson M, Logan RF. Immunosuppressive therapy for ulcerative colitis: results of a nation- wide survey among consultant physician members of the British Society of Gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:569-75.
287. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12:271-5
288. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Terapia individualizada con azatioprina o 6-mercaptopurina mediante monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). *Rev Clin Esp.* 2002;202:555-62.
289. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.* 1980;32:651-62
290. Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol.* 1995;131:193-7

291. Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM et al. [Thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease. A study on 7046 Spanish patients]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:281-5.
292. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903.
293. Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics*. 1992;2:148-59.
294. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;39:456-9.
295. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, Otterness DM, Lennard L, Weinshilboum RM et al. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:464-75.
296. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut*. 2001;49:656-64.
297. Lowry PW, Szumlanski CL, Weinshilboum RM, Sandborn WJ. Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine: evidence for a potentially serious drug interaction. *Gastroenterology*. 1999; 116:1505-6
298. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:24-30
299. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1055-65.
300. Amin J, Huang B, Yoon J, Shih DQ. Update 2014: advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:445-52



301. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641–9.
302. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404-10.
303. Eliza Prefontaine, Lloyd R Sutherland, John K MacDonald, Monica Cepoiu. AZA o 6-mercaptopurina para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
304. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. AZA y 6-mercaptopurina para mantener la remisión en la colitis ulcerosa (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
305. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rodríguez M, Ponce J. Optimización del tratamiento inmunosupresor con AZA o 6 mercaptopurina en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología* 2007; 30: 511-6.
306. Lichtenstein GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: 1558-64.
307. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:205-9
308. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1-16.
309. Gisbert JP, Gomollón F. Errores frecuentes en el manejo en el paciente grave con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:294-314.
310. Dong XW, Zheng Q, Zhu MM, Tong JL, Ran ZH. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3187-95.
311. Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events

- leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:331-42.
312. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut.* 2002;51:143-6.
313. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteso M, Hinojosa J et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit.* 2004;10:247-54.
314. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2000;118:705-13.
315. Shih DQ, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan LY et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:449-58.
316. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosaliclates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:79-85.
317. Gilissen LP, Bierau J, Derijks LJ, Bos LP, Hooymans PM, van Gennip A et al. The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:605-11.
318. Daperno M, Sostegni R, Canaparo R, Serpe L, Lavagna A, Crocellà L et al. Prospective study of the effects of concomitant medications on thiopurine metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;23:843-53.
319. Shah JA, Edwards CM, Probert CS. Should azathioprine and 5-aminosalicylates be coprescribed in inflammatory bowel disease?: an audit of adverse events and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:169-73.
320. Campbell S, Ghosh S. Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1297-301.
321. Bastida G, Sánchez Montes C, Aguas M. [Treatment adherence: a key element]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34 Suppl 3:12-7.

322. McGovern DP, Travis SP, Duley J, Shobowale-Bakre el M, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology*. 2002;122:838-9.
323. Kuriyama M, Kato J, Suzuki H, Akita M, Hiraoka S, Okada H et al. Tolerability and usefulness of mercaptopurine in azathioprine-intolerant Japanese patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 2010;22:289-96.
324. Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1810-3.
325. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1561-5.
326. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1518-27.
327. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2011;89:806–815.
328. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–6.
329. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV Jr, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:344-50.
330. Musumba CO. Review article: the association between nodular regenerative hyperplasia, inflammatory bowel disease and thiopurine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1025-37.
331. de Boer NK, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Nodular regenerative hyperplasia and thiopurines: the case for level-dependent toxicity. *Liver Transpl* 2005; 11: 1300–1.
332. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol*. 2005; 33:1-5
333. Ramos A, Calvet X, Sicilia B, Vergara M, Figuerola A, Motos J et al. IBD-related work disability in the community: Prevalence, severity and predictive factors. A cross-sectional study. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:335-42.

334. Jacobs P, Bissonnette R, Guenther LC. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases--focusing on work productivity and disability. *J Rheumatol Suppl.* 2011;88:55-61.
335. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T; IBSEN Group. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut.* 2013;62:368-75.
336. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:1135-40.
337. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S: Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:91-96.
338. Ananthakrishnan AN, Weber LR, Knox JF, Skaros S, Emmons J, Lundeen S, et al. Permanent work disability in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 154–161.
339. Calvet X, Motos J, Montserrat A, Gallardo O, Vergara M. Analysis of court criteria for awarding disability benefits to patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 1322–1327.
340. Casellas F, López-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res.* 2002;11:775-81.
341. Vergara M, Sicilia B, Prieto L, Casellas F, Ramos A, Gomollón F et al. Development and Validation of the Short Crohn's Disease Work Disability Questionnaire. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:955-62.
342. Bernklev T, Jahnsen J, Schulz T, Sauar J, Lygren I, Henriksen M et al. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1037-45.
343. Blondel-Kucharski F, Chircop C, Marquis P, Cortot A, Baron F, Gendre JP, et al: Groupe d'Etudes Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives

- (GETAID). Health-related quality of life in Crohn's disease: a prospective longitudinal study in 231 patients. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2915-2920.
344. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 15;362:1383-95.
345. Casellas F, López Vivancos J, Malagela JR. Previous experience and quality of life in patients with inflammatory bowel disease during relapse. *Rev Esp Enferm Dig*. 2003;95:476-9, 471-5.
346. Casellas F, Vivancos JL, Sampedro M, Malagelada JR. Relevance of the phenotypic characteristics of Crohn's disease in patient perception of health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2737-42.
347. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.
348. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:758-65.
349. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:766-74.
350. Bastida G, Merino O, Aguas M, Barreiro M, Zabana Y, Ginard D et al. The Risk of Severe Crohn's Disease: Validation of a Clinical Prediction Rule. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1): A174.
351. Rieder F, Reinisch W. Thiopurines and the natural course of Crohn's disease: did we finally find the right therapeutic target? *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1037-40.
352. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 ;13:1042-50.
353. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1491-1501.

354. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:106502.
355. McColl E, Han SW, Barton JR, Welfare MR. A comparison of the discriminatory power of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and the SF-36 in people with ulcerative colitis. *Qual Life Res* 2004; 13: 805-11.
356. Iglesias M., Barreiro de Acosta M., Vázquez I., Figueiras A., Nieto L., Lorenzo A. et al. Impacto psicológico de la enfermedad de Crohn en pacientes en remisión: riesgo de ansiedad y depresión. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101: 249-57.
357. Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, Henriksen M, Vatn M, Moum B. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the Short-Form-36: Psychometric assessments and a comparison with a general population norms. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 909-18.
358. Wright EK, Kamm MA. Impact of drug therapy and surgery on quality of life in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1187-94.
359. Park MS, Kim DH, Kim DH, Park SJ, Hong SP, Kim Ti. Leukopenia predicts remission in patients with inflammatory bowel disease and Behcet`s disease on thiopurine maintenance. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 195-204.
360. Gisbert JP. Is less more: does leukopenia predict remission in patients with inflammatory bowel disease receiving thiopurine treatment? *Dig Dis Sci.* 2015;60:4-6.
361. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947–953.
362. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–468.
363. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian populationbased cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412–422.
364. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.

365. Ananthakrishnan AN, Korzenik JR, Hur C. Can mucosal healing be a cost-effective endpoint for biologic therapy in Crohn's disease? A decision analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:37-44.
366. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 ;19:429-44.
367. Sandborn WJ, Van O EC, Zins BJ, Tremaine WJ, Mays DC, Lipsky JJ. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;109:1808 –1817.
368. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009; 15:375–382.
369. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475–1481.
370. Sands BE, Ooi CJ. A survey of methodological variation in the Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:133–138.
371. Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:762-9.
372. Büsch K, da Silva SA, Holton M, Rabacow FM, Khalili H, Ludvigsson JF. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1362-77.
373. Leong RW, Huang T, Ko Y, Jeon A, Chang J, Kohler F, Kariyawasam V. Prospective validation study of the International Classification of Functioning, Disability and Health score in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1237-45.
374. Falasco G, Zinicola R, Forbes A. Review article: Immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:181–7.
375. Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, Kinjyo F, Shimoyama T. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2003;38:740–6.

376. Christodoulou D, Katsanos K, Baltayannis G, Tzabouras N, Tsianos EV. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in northwest Greece. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1021–4.
377. Dowdy SW, Dwyer KA, Smith CA, Wallston KA. Gender and psychological well-being of persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1996;9:449-56.
388. Petterson T, Lee P, Hollis S, Young B, Newton P, Dornan T. Well-being and treatment satisfaction in older people with diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:930-5.
389. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 [no publicado]
390. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens GR, Dubcenco E et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1465-71
391. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:483–489.
392. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-38.
393. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:742-56.
394. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M et al. Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
395. van Loo ES, Dijkstra G, Ploeg RJ, Nieuwenhuijs VB. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:637-46.
396. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, Scala L, Scimeca D, Rispo A et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in



asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17-22.

397. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:363–368.

398. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M et al. Tobacco-Eneida Study Group of GETECCU. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:752-60.

399. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology.* 2015;148:37-51.

400. Kappelman MD, Long MD, Martin C, DeWalt DA, Kinneer PM, Chen W et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1315-23.

401. Kalafateli M, Triantos C, Theocharis G, Giannakopoulou D, Koutroumpakis E, Chronis A et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a single-center experience. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:243-248.

402. Romberg-Camps MJL, Bol Y, Dagnelie PC, Hesselink-van de Kruijs MA, Kester AD, Engels LG et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBDSouth Limburg Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:2137–2147.

403. C. Taxonera, A. Lopez-Sanroman, M. I. Vera, P. Nos. Health-related quality of life improves during 1-year of postoperative prophylactic drug therapy after ileocecal intestinal resection in Crohn's disease patients: results of the APPRECIA randomised trial. *JCC.* 2016; (10) suppl 1, P602.

## 9. Anexos

---

### Anexo 1. Conducta a seguir ante los efectos adversos más frecuentes de los tiopurínicos.

---

<b>Pancreatitis aguda</b>	Retirada definitiva. Ingreso hospitalario
<b>Hepatotoxicidad leve AST o ALT &lt; x3</b>	Disminución de dosis (50%) transitoria Control analítico cada 15 días hasta resolución e intentar reintroducir dosis completa.
<b>Hepatotoxicidad grave AST o ALT &gt; x3</b>	Retirada definitiva
<b>Aplasia medular</b>	Retirada definitiva. Valorar ingreso hospitalario
<b>Neutropenia 1200-1500 /mm<sup>3</sup></b>	Disminución de dosis (50%) transitoria Control analítico cada 15 días hasta resolución e intentar dosis completa.
<b>Neutropenia &lt;1200 / mm<sup>3</sup></b>	Retirada transitoria Control analítico cada 15 días hasta resolución. Valorar de forma individualizada la reintroducción.
<b>Plaquetopenia 80-120.000/mm<sup>3</sup></b>	Disminución de dosis (50%) transitoria Control analítico cada 15 días hasta resolución.

<b>Plaquetopenia &lt; 80.000/mm<sup>3</sup></b>	Retirada transitoria Control analítico cada 15 días hasta resolución.
<b>Anemia macrocítica</b>	Disminución de dosis (50%) transitoria Determinación de Vit B <sub>12</sub> y ácido fólico control analítico mensual.
<b>Infecciones con leucopenia</b>	Ingreso hospitalario. Retirada transitoria. Valorar reintroducción de forma individual.
<b>Infecciones sin leucopenia</b>	Ingreso hospitalario y/o disminución de dosis (50%) transitoria a criterio del médico.
<b>Toxicidad gastrointestinal</b>	Reducción de la dosis al 50% e intentar reintroducción progresiva.

## Anexo 2. Cuestionario de calidad de vida SF-36

---

Las preguntas que siguen a continuación se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus preguntas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta que punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste a cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

### 1. En general, usted diría que su salud es:

1. Excelente
2. Muy buena
3. Buena
4. Regular
5. Mala

### 2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

1. Mucho mejor ahora que hace un año
2. Algo mejor ahora que hace un año
3. Más o menos igual que hace un año
4. Algo peor ahora que hace un año
5. Mucho peor ahora que hace un año

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual le limita para.....

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a) ¿hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?	1	2	3
b) ¿hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?	1	2	3
c) ¿coger o llevar la bolsa de la compra?	1	2	3
d) ¿subir varios pisos por la escalera	1	2	3
e) ¿subir un solo piso por la escalera	1	2	3
f) ¿agacharse o arrodillarse?	1	2	3
g) ¿caminar un kilómetro o más?	1	2	3
h) ¿caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?	1	2	3
i) ¿caminar un sola manzana (unos 100 metros)?	1	2	3
j) ¿bañarse o vestirse por sí mismo?	1	2	3

**4. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas. Durante las últimas 4 semanas:**

	SÍ	NO
a) Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	1	2
b) Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?	1	2
c) Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	1	2
d) Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal) , a causa de su salud física?	1	2

**5. Durante las últimas 4 semanas...**

	SÍ	NO
a) ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
b) ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
c) ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2

**6. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?**

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

**7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo, durante las últimas 4 semanas?**

1. No, ninguno
2. Sí, muy poco
3. Sí, un poco
4. Sí, moderado
5. Sí, mucho
6. Sí, muchísimo

**8. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a como se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a) se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b) estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c) se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6
d) se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f) se sintió desanimado o triste?	1	2	3	4	5	6
g) se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h) se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i) se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

**10. Durante las últimas 4 semanas, ¿con que frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Sólo alguna vez
5. Nunca



**11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:**

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b) Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c) Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d) Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

### Anexo 3. Cuestionario de calidad de vida IBDQ-36.

---

---

#### CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

---

Marque con un círculo la respuesta que corresponde más exactamente con su situación durante las dos últimas semanas.

**1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las dos últimas semanas?**

1. Más frecuentemente que nunca
2. Extremada frecuencia
3. Con mucha frecuencia
4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación
5. Ligeramente aumento de la frecuencia de defecación
6. Aumento mínimo de la frecuencia de defecación
7. Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación.

**2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o de cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**3. ¿Con qué frecuencia se ha sentido frustrado, impaciente o inquieto a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces

4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**4. ¿Con qué frecuencia se ha visto incapacitado para ir a estudiar o al trabajo a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**5. ¿Durante cuánto tiempo en las últimas dos semanas ha tenido diarrea?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**6. ¿Cuánta energía ha tenido durante las dos últimas semanas?**

1. Ninguna energía
2. Muy poca energía
3. Poca energía
4. Cierta energía
5. Bastante energía
6. Mucha energía
7. Rebosante de energía

**7. ¿Con qué frecuencia ha estado preocupado ante la posibilidad de tener que operarse por su problema intestinal durante las dos últimas semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**8. ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las dos últimas semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**9. ¿Con qué frecuencia ha tenido retorcijones durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**10. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**11. ¿Qué dificultad ha tenido, a causa de su problema intestinal, en las actividades de ocio que le hubiera gustado hacer durante las últimas dos semanas?**

1. Muchísima dificultad; imposible hacer actividades
2. Mucha dificultad
3. Bastante dificultad
4. Algo de dificultad
5. Un poco de dificultad
6. Apenas dificultad
7. Ninguna dificultad; mi problema intestinal no ha limitado mis actividades de ocio

**12. ¿Qué dificultad ha tenido, a causa de su problema intestinal, en practicar el deporte que le hubiera gustado durante las últimas dos semanas?**

1. Muchísima dificultad; imposible practicar deporte
2. Mucha dificultad
3. Bastante dificultad
4. Algo de dificultad
5. Un poco de dificultad
6. Apenas dificultad alguna
7. Ninguna dificultad; mi problema intestinal no ha limitado mis actividades deportivas

**13. ¿Con qué frecuencia ha tenido dificultades para dormirse durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**14. ¿Con qué frecuencia ha tenido problemas porque se ha despertado por la noche durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**15. ¿Con qué frecuencia ha tenido que tomar pastillas para poder dormir bien durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**16. ¿Con qué frecuencia se ha sentido deprimido, lloroso o desanimado a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**17. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido que dejar de asistir a actos sociales porque no había un lavabo cerca?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**18. En general, ¿hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?**

1. Un gran problema
2. Un problema importante
3. Bastante problemático
4. Algo problemático
5. Muy poco problemático
6. Casi ningún problema
7. Ningún problema

**19. En general, ¿hasta qué punto ha sido un problema durante las dos últimas semanas el mantener o llegar al peso que a Vd. le gustaría?**

1. Un gran problema
2. Un problema importante
3. Bastante problemático

4. Algo problemático
5. Muy poco problemático
6. Casi ningún problema
7. Ningún problema

**20. Muchos pacientes con problema intestinal tienen frecuentes preocupaciones y angustias a causa de su enfermedad. En general, ¿con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido preocupado o angustiado por llegar a tener cáncer?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**21. En general, ¿con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha estado preocupado o angustiado pensando que nunca más volvería a encontrarse bien?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**22. En general, ¿con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido preocupado o angustiado de tener una recaída?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces



4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**23. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido una sensación de hinchazón abdominal?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**24. ¿Cuántas veces durante las últimas dos semanas ha tenido problemas de sangrar al ir de vientre?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**25. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido avergonzado en público por olores desagradables o ruidos causados por sus problemas intestinales?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces

6. Casi nunca
7. Nunca

**26. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido ganas de ir al lavabo sin realmente hacer de vientre?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**27. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha manchado accidentalmente su ropa interior?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**28. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido enfadado a causa de su problema intestinal?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**29. ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**30. ¿Con qué frecuencia se ha sentido de mal humor durante las dos últimas semanas?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**31. En general, durante las últimas dos semanas, ¿hasta qué punto su problema intestinal ha sido un problema para sus relaciones sexuales?**

1. Un gran problema
2. Un problema importante
3. Bastante problemático
4. Algo problemático
5. Muy poco problemático
6. Casi ningún problema
7. Ningún problema

**32. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha estado preocupado o angustiado de que sus hijos tengan la misma enfermedad?**

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

**33. ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?**

1. Muy insatisfecho, infeliz
2. Bastante insatisfecho, infeliz
3. Algo insatisfecho, descontento
4. Algo satisfecho, contento
5. Bastante satisfecho, contento
6. Muy satisfecho, feliz
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz

**34. En general, durante las últimas dos semanas, ¿hasta qué punto ha sido para Vd. un problema el mantener el apetito?**

1. Un gran problema
2. Un problema importante
3. Bastante problemático
4. Algo problemático
5. Muy poco problemático
6. Casi ningún problema
7. Ningún problema

**35. En general, durante las últimas dos semanas, ¿hasta qué punto ha sufrido trastornos su vida familiar a causa de su problema intestinal?**

1. Muchísimo
2. Mucho
3. Bastante

4. Algo
5. Un poco
6. Apenas
7. Nada

**36. En general, durante las últimas dos semanas, ¿cuánto le ha disminuido su resistencia física en las actividades diarias (en casa o en el trabajo) a causa de su problema intestinal?**

1. Muchísimo
2. Mucho
3. Bastante
4. Algo
5. Un poco
6. Apenas
7. Nada

## Listado de tablas

---

**Tabla 1.** Características clínicas de la EC según su localización.

**Tabla 2.** Características clínicas de la EII en función del tipo de enfermedad.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de Lennard-Jones.

**Tabla 4.** Sistemática diagnóstica en la enfermedad inflamatoria intestinal

**Tabla 5.** Clasificación de la EC en función de la edad al diagnóstico.

**Tabla 6.** Clasificación de la EC en función de su localización (L)

**Tabla 7.** Clasificación de la EC en función del patrón clínico (B)

**Tabla 8.** Índices histológicos en colitis ulcerosa

**Tabla 9.** Índice de Mayo en Colitis Ulcerosa.

**Tabla 10.** Cálculo del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)).

**Tabla 11.** Índice endoscópico en la EC: CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity).

**Tabla 12.** Índice endoscópico simplificado en la EC: SES-CD (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease)

**Tabla 13.** Índice endoscópico para valorar la recurrencia post-quirúrgica en EC: Índice de Rutgeerts.

**Tabla 14.** Efectos adversos más frecuentes durante el uso de inmunosupresores tiopurínicos.

**Tabla 15:** Valores de los metabolitos intraeritrocitarios de la azatioprina y la mercaptopurina y su posible correlación con la situación clínica.

**Tabla 16.** Resumen del contenido de cada uno de los dominios del cuestionario de salud SF-36.

**Tabla 17.** Distribución de los ítems del cuestionario de salud SF-36 según áreas y dominios.

**Tabla 18.** Factores que afectan la satisfacción con el tratamiento en pacientes con CU.

**Tabla 19.** Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 20.** Indicaciones y tratamientos concomitantes al inicio del estudio.

**Tabla 21.** Clasificación de los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal.

**Tabla 22.** Clasificación de los pacientes con CU de acuerdo con la clasificación de Montreal.

**Tabla 23.** Valores analíticos antes de inicio con tiopurinas (pacientes con EC y con CU).

**Tabla 24.** Frecuencia de los distintos efectos adversos durante el tratamiento con AZA.

**Tabla 25.** Relación entre las distintas variables y la aparición de hepatotoxicidad (análisis univariante).

**Tabla 26.** Análisis univariante de las variables asociadas a la aparición de toxicidad gastrointestinal.

**Tabla 27.** Análisis multivariante: variables relacionadas con la aparición de toxicidad gastrointestinal.

**Tabla 28.** Análisis univariante de las variables asociadas con la retirada de AZA por la aparición de intolerancia gastrointestinal.

**Tabla 29.** Análisis univariante de variables asociadas a tolerancia a 6MP.

**Tabla 30.** Clasificación de los pacientes con EC de acuerdo con la clasificación de Montreal.

**Tabla 31.** Medicación concomitante al inicio del estudio en los pacientes con EC.

**Tabla 32.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en con EC.

**Tabla 33.** Correlación entre el IBDQ basal y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes con EC

**Tabla 34.** Relación en valor basal del IBDQ con las variables cualitativas estudiadas en pacientes con EC

**Tabla 35.** Análisis multivariante con el valor del IBDQ basal como variable dependiente en pacientes con EC

**Tabla 36.** Puntuaciones basales obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 en pacientes con EC Y la población general española.

**Tabla 37.** Correlación en pacientes con EC entre incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes y las variables cuantitativas estudiadas.

**Tabla 38.** Relación en pacientes con EC entre el incremento del IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes con las variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 39.** Análisis multivariante con el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes como variable dependiente. Pacientes con EC.

**Tabla 40.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los seis meses.

**Tabla 41.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con EC y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los seis meses de tratamiento.

**Tabla 42.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica

**Tabla 43.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron.

**Tabla 44.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes en remisión clínica en función de la remisión endoscópica.

**Tabla 45.** Puntuaciones obtenidas a los seis meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

**Tabla 46.** Correlación entre incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año mes y las variables cuantitativas estudiadas.

**Tabla 47.** Relación en incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año de tratamiento con las variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 48.** Análisis multivariante con el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año como variable dependiente.

**Tabla 49.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los doce meses.

**Tabla 50.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con EC y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los doce meses de tratamiento.

**Tabla 51.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica.

**Tabla 52.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron.



**Tabla 53.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes en remisión clínica en función de la remisión endoscópica.

**Tabla 54.** Puntuaciones obtenidas a los seis meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

**Tabla 55.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en pacientes con CU.

**Tabla 56.** Correlación entre el IBDQ basal de los pacientes con CU y las variables cuantitativas estudiadas.

**Tabla 57** Relación en valor basal del IBDQ de los pacientes con CU con las variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 58.** Puntuaciones basales obtenidas por los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española.

**Tabla 59.** Grado de correlación en pacientes con CU entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes y las variables cuantitativas estudiadas.

**Tabla 60.** Diferencia en pacientes con CU entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el sexto mes en función de las variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 61.** Puntuaciones obtenidas por los pacientes con CU en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los seis meses

**Tabla 62.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española a los seis meses de tratamiento.

**Tabla 63.** Clasificación de aquellos pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia a los 6 meses en función de la remisión clínica.

**Tabla 64.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al sexto mes y los que la rechazaron.

**Tabla 65.** Tabla de contingencia en la que se muestran los pacientes con CU en remisión clínica en función de la remisión endoscópica al sexto mes.

**Tabla 66.** Puntuaciones obtenidas a los seis meses en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa.

**Tabla 67.** Grado de correlación entre el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes con CU.

**Tabla 68.** Diferencia en el incremento en el IBDQ desde su valor basal hasta el año en función de las variables cualitativas estudiadas.

**Tabla 69.** Puntuaciones obtenidas por los pacientes con CU en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los doce meses.

**Tabla 70.** Puntuaciones obtenidas en los pacientes con CU y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española al año de tratamiento.

**Tabla 71.** Clasificación de aquellos pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al año en función de la remisión clínica

**Tabla 72.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes con CU que aceptaron la realización de la colonoscopia al año y los que la rechazaron.

**Tabla 73.** Tabla de contingencia entre la curación mucosa y los pacientes con CU en remisión clínica al año

**Tabla 74.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes con CU

**Tabla 75:** Clasificación de los pacientes con EC tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica de acuerdo con la clasificación de Montreal.

**Tabla 76.** Valores analíticos antes del inicio del tratamiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 77.** Correlación entre el IBDQ y las variables cuantitativas estudiadas en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 78.** Relación en el IBDQ con las variables cualitativas estudiadas en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 79.** Puntuaciones obtenidas antes del inicio del tratamiento (basal) y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 80.** Sensibilidad y especificidad para pronosticar una ganancia grande calidad de vida para los distintos valores de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 81.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los seis meses en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 82.** Puntuaciones obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 y la población general española en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 83.** Clasificación de aquellos pacientes que aceptaron la realización de la colonoscopia en función de la remisión clínica en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 84.** Diferencias entre variables biológicas entre los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica que aceptaron la realización de la colonoscopia y los que la rechazaron

**Tabla 85.** Tabla de contingencia entre la curación mucosa y los pacientes en remisión clínica tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica

**Tabla 86.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 87:** Sensibilidad y especificidad para pronosticar una ganancia grande calidad de vida para los distintos valores de PCR de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 88.** Puntuaciones obtenidas en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas al inicio del tratamiento y a los doce meses en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 89.** Puntuaciones obtenidas y diferencias entre los distintos dominios del SF-36 en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica y la población general española

**Tabla 90.** Puntuaciones obtenidas al año en los dominios del IBDQ y del SF-36 con la diferencia entre las puntuaciones obtenidas en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Tabla 91.** Publicaciones previas que valoran la introducción de 6MP en pacientes intolerantes a AZA.

## Listado de figuras

---

**Figura 1.** Metabolismo de las tiopurinas.

**Figura 2.** Modelo de calidad de vida en CU

**Figura 3.** Diagrama de sectores el que se muestra al inicio del estudio la distribución de pacientes con EC en función de la gravedad medida con el CDAI

**Figura 4.** Valores de la TPMT en función del género del paciente.

**Figura 5.** Histograma de frecuencias con los valores de TPMT

**Figura 6.** Incidencia acumulada de presencia de un efecto secundario durante el tratamiento con AZA.

**Figura 7.** Densidad de incidencia de efectos secundarios.

**Figura 8.** Incidencia acumulada de aparición de toxicidad gastrointestinal durante el tratamiento con tiopurinas

**Figura 9.** Densidad de incidencia de la aparición de intolerancia gastrointestinal en función del género.

**Figura 10.** Figura ROC con los valores de TPMT para predecir la retirada de AZA por toxicidad gastrointestinal.

**Figura 11.** Diagrama de cajas con los valores de TPMT en función de la retirada de AZA por toxicidad gastrointestinal.

**Figura 12.** Evolución de los pacientes en función de la aparición de toxicidad gastrointestinal durante el seguimiento.

**Figura 13.** Diagrama de sectores en los que se representa la frecuencia de las distintas indicaciones de tratamiento en los pacientes con EC.

**Figura 14.** Diagrama de cajas en el que se muestra la puntuación basal del IBDQ de los pacientes con EC en función del tratamiento con esteroides.

**Figura 15.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC al inicio del tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 16.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con EC antes del inicio del tratamiento.

**Figura 17.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con EC.

**Figura 18.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al sexto mes en pacientes con EC.

**Figura 19.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 20.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con EC antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses.

**Figura 21.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con EC.

**Figura 22.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia del IBDQ en pacientes con EC al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas.

**Figura 23.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al año en pacientes con EC.

**Figura 24.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses en pacientes con EC.

**Figura 25.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con EC tras 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 26.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con EC a los 12 meses de seguimiento

**Figura 27.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado a lo largo del seguimiento en pacientes con EC.

**Figura 28.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia en IBDQ al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas de los pacientes con EC.

**Figura 29.** Gráfico de sectores que muestra las indicaciones de tratamiento con AZA en pacientes con CU. Los sectores muestran frecuencias.

**Figura 30.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU al inicio del tratamiento y de una población de referencia en pacientes inactivos.

**Figura 31.** Comparación de los valores de referencia de la población general española con los obtenidos en pacientes con CU antes del inicio del tratamiento.

**Figura 32.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado antes del inicio del tratamiento en pacientes con CU.

**Figura 33.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al sexto mes en pacientes con CU.

**Figura 34.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura. 35** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con CU antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses.

**Figura 36.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado al inicio del tratamiento y a los 6 meses.

**Figura 37.** Diagrama de cajas en el que se muestra la ganancia en IBDQ de los pacientes con CU al sexto mes en función de la cicatrización de las lesiones endoscópicas.

**Figura 38.** Gráfico de sectores en los que se muestra la magnitud de la ganancia desde el inicio del tratamiento al año de tratamiento en pacientes con CU

**Figura 39.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento y a los 6 y 12 meses en pacientes con CU.

**Figura 40.** Diagrama de cajas en mostrando la ganancia del IBDQ a los 12 meses en relación con el género de los pacientes con CU.

**Figura 41.** Diagrama de cajas en mostrando la ganancia del IBDQ a los 12 meses en relación con la indicación del tratamiento por corticodependencia en pacientes con CU.

**Figura 42.** Diagrama de dispersión entre el número de ingresos hospitalarios previos de los pacientes con CU y la ganancia en el IBDQ a los 12 meses.

**Figura 43.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes con CU a los 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 44.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes con CU antes del inicio del tratamiento y a los 12 meses.

**Figura 45.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado en pacientes con CU a lo largo del estudio.

**Figura 46.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en los pacientes con CU en función de la curación mucosa.

**Figura 47.** Diagrama de dispersión que muestra la relación entre el IBDQ y el CDAI en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 48:** Diagrama de dispersión que muestra la relación entre el IBDQ y los valores de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 49.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes al inicio del tratamiento para prevenir la recurrencia (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 50.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia antes del inicio del tratamiento.

**Figura 51.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado al inicio del tratamiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 52.** Relación entre la ganancia en el valor de IBDQ al sexto mes y los niveles basales de PCR en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 53.** Curva ROC de los valores de PCR basal en mg/dl para predecir una mejoría grande (diferencia en IBDQ > de 1) entre el inicio del estudio y el sexto mes en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 54.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes tras 6 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 55.** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses

**Figura 56.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado tanto basalmente como al sexto mes.

**Figura 57.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 58.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente físico estandarizado a los 6 meses en función de las lesiones endoscópicas de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia.

**Figura 59.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente mental estandarizado a los 6 meses en función de las lesiones endoscópicas de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia.

**Figura 60.** Evolución de los valores del IBDQ al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses en pacientes tratados con IST para la prevención de la recurrencia postquirúrgica.

**Figura 61.** Relación entre la ganancia en el valor de IBDQ al año y los niveles basales de PCR de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 62.** Curva ROC de los valores de PCR basal en mg/dl para predecir una mejoría grande (diferencia en IBDQ > de 1) entre el inicio del estudio y un año en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 63.** Comparación del valor (mediana) de las distintas dimensiones del IBDQ de los pacientes tratados para prevención de la recurrencia tras 12 meses de tratamiento (barras azules) y de una población de referencia en pacientes inactivos (barras grises).

**Figura 64:** Comparación de los valores de referencia de la población general española y de los valores obtenidos por los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica durante el tratamiento.



**Figura 65.** Resumen de los dominios del SF-36 en sus componentes físico y mental estandarizado a lo largo del seguimiento en pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 66.** Diagrama de cajas con los valores del incremento en el IBDQ en función de la curación mucosa de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 67.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente físico estandarizado en función de las lesiones endoscópicas al año de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.

**Figura 68.** Diagrama de barras con los valores (mediana) del componente mental estandarizado en función de las lesiones endoscópicas al año de los pacientes tratados para prevenir la recurrencia post-quirúrgica.