

Marina Solano Sánchez

# Adherencia a tiopurinas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Director/es

Gomollón García, Fernando  
Arroyo Villarino, María Teresa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ADHERENCIA A TIOPURINAS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Autor

**Marina Solano Sánchez**

Director/es

Gomollón García, Fernando  
Arroyo Villarino, María Teresa

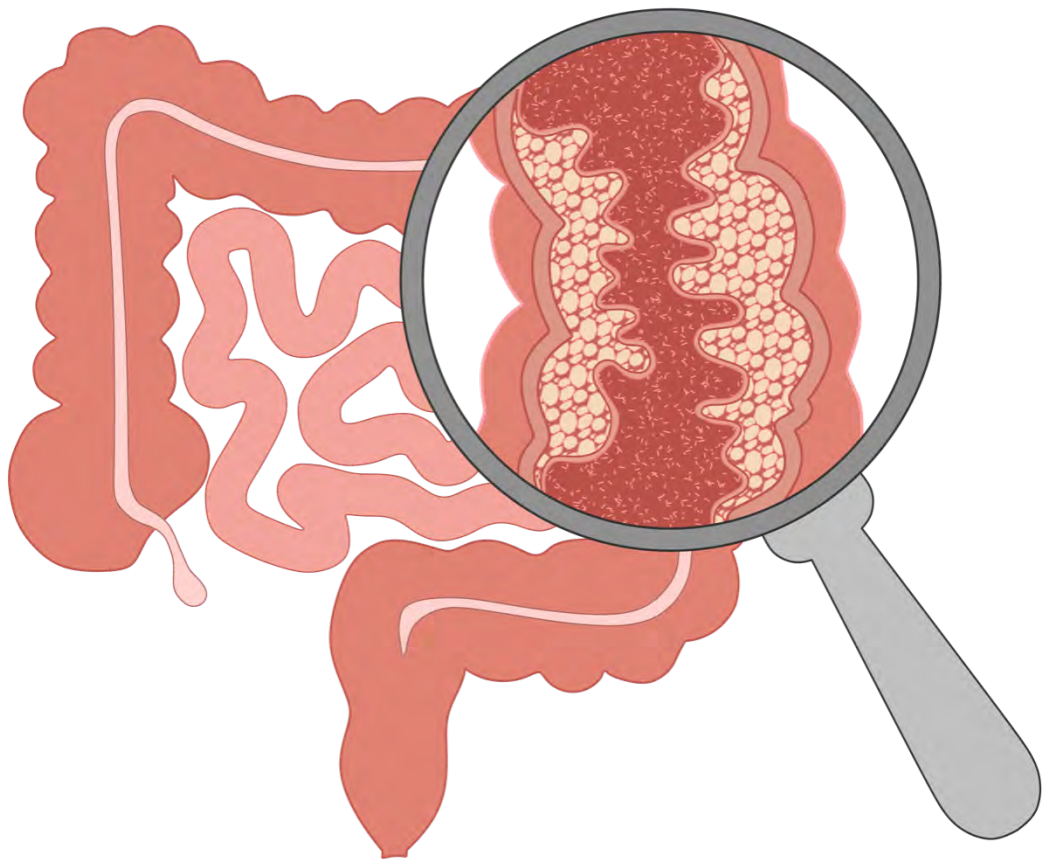
**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2023



# ADHERENCIA A TIOPURINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.



Escuela de Doctorado  
**Universidad** Zaragoza

Marina Solano Sánchez. 2022.



## **No es suerte. Se llama trabajo, esfuerzo y dedicación.**

Detrás de estas hojas existe constancia, sacrificio y muchísimas horas de desvelo.

Dolores de cabeza, lágrimas y miedo a no demostrar de lo que soy capaz.

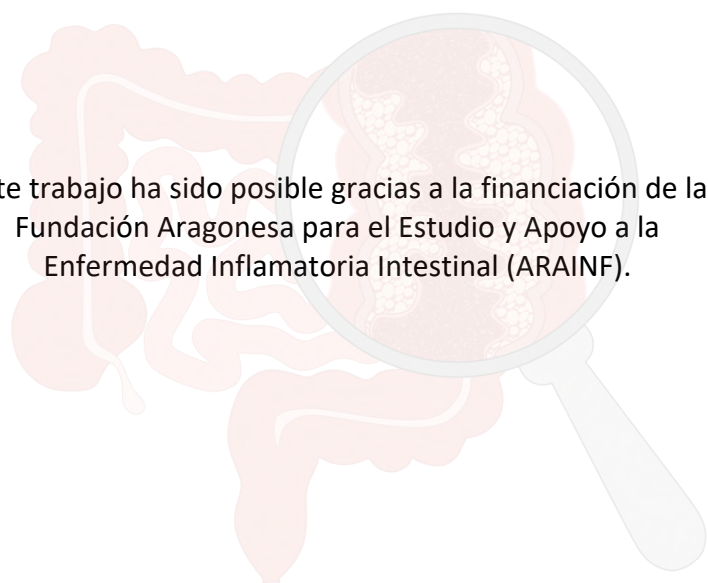
Pero también existe ilusión por conseguir la meta, por llegar donde muchos creyeron que no llegaría.

Y para eso estoy hoy aquí. Para recordarte que si otros lo han conseguido, tú no vas a ser menos. Que con esfuerzo y con corazón, tu día también llega. Y aunque unos escalones sean más difíciles de subir que otros, todos se acaban subiendo.

Llegará un día en el que el próximo escalón será trampolín y verás desde la cima lo que un día soñaste desde el suelo.

Marina Solano.

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Fundación Aragonesa para el Estudio y Apoyo a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (ARAINF).



# Agradecimientos...

- A mi director de tesis, el Dr. Fernando Gomollón, por darme la idea del estudio y animarme a hacer yo misma el diseño y por el sprint del último mes con las correcciones. Pero sobre todo, por todo el conocimiento transmitido desde que era una residente de primer año.
- A mi co-directora de tesis, la Dra. M<sup>a</sup> Teresa Arroyo, por hacer que la inclusión de pacientes de las consultas fuese mucho más llevadera y ayudarme a dar los primeros pasos realizando esta tesis.
- A mi tutor, el Dr. Ángel Lanás, por transmitirme su interés y compromiso con la investigación y por ayudarme a solucionar todos los problemas que han ido surgiendo durante la realización de esta tesis. Gracias por estar.
- Al Dr. Miguel Montoro, por convertir este proyecto en un estudio multicéntrico y abrirme de par en par las puertas del H. San Jorge. Un pedacito de mi corazón se ha quedado allí. Siempre será mi casa a la que volver.
- A los Drs. Miguel Ángel Simón y Julio Ducons, por ser mis mentores y convertirse en amigos.
- Al Dr. Santiago García. Por ser la enciclopedia donde consultar millones de dudas.
- A todo el equipo de Digestivo del H. San Jorge. Cada uno de ellos ha aportado su granito de arena.
- A todas las enfermeras de endoscopias digestivas. A las que me enseñaron a coger vías y a las que me ayudaron con las extracciones de sangre de mis pacientes. Pero sobre todo, a las que hicieron ambas cosas y siempre con una sonrisa.
- A los pacientes que han participado y han hecho posible la realización de este trabajo.
- A Alberto, por dejarse contratar para hacer el análisis estadístico y tener tanta paciencia.
- A mis compañeros de fatigas, Beatriz, Elena y Pedro. Gracias por toda la terapia que hemos hecho en el coche y en el trabajo. Me hacéis seguir creyendo en la Medicina.
- A Manuela, M<sup>a</sup> Carmen, Mónica y Carmen José. Hacéis de Alcañiz un lugar mejor y me hacéis creer que todo lo puedo.
- A mi madre, por creer en mí en todo momento y por ayudarme a levantarme siempre. Por ser un referente en mi vida.
- A mi padre. Porque a pesar de todo sé que también se siente orgulloso de mí.
- A Jaime y a Elena, por ser salvavidas en los periodos de crisis existencial.
- A Lara, por ser el ancla que me ha mantenido en el suelo cuándo más lo he necesitado.
- A ti. Simplemente gracias. Por todo y desde el principio. Has dejado huella ♥<sup>2</sup>.



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1. EFICACIA DE LA AZATIOPRINA Y MERCAPTOPURINA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL .....	10
1.1.1. <i>Eficacia de las tiopurinas en la Enfermedad de Crohn</i> .....	10
1.1.2. <i>Eficacia de las tiopurinas en la Colitis Ulcerosa</i> .....	11
1.2. DOSIS DE TIOPURINAS. ....	12
1.3. MOMENTO DE INTRODUCCIÓN DE TIOPURINAS.....	13
1.4. TRATAMIENTO COMBINADO. ....	14
1.5. MODO DE ADMINISTRACIÓN.....	15
1.6. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO TIOPURÍNICO Y DISMINUCIÓN PROGRESIVA DE DOSIS. ....	15
1.7. EVALUACIÓN PREVIA AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO CON TIOPURINAS. ....	17
1.8. METABOLISMO DE LAS TIOPURINAS.....	19
1.9. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS TIOPURINAS.....	21
1.10. PAPEL DE LA TIOPURIN-METIL-TRANSFERASA (TPMT) Y DE LA DETERMINACIÓN DE SU ACTIVIDAD. ....	22
1.11. PAPEL DE LA NUDIX HIDROXILASA 15 (NUDT15). ....	24
1.12. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE METABOLITOS (TGN Y MMP). ....	25
1.12.1. <i>Cuando medir los metabolitos</i> .....	30
1.13. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. ....	30
1.14. REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON TIOPURINAS.....	32
1.14.1. <i>Mielotoxicidad</i> .....	32
1.14.2. <i>Hepatotoxicidad</i> .....	33
1.14.3. <i>RAM a corto plazo (Idiosincrásicas o dosis-independiente)</i> .....	34
1.14.4. <i>RAM a largo plazo</i> .....	34
1.15. NEOPLASIAS ASOCIADAS A TIOPURINAS Y ACTITUD A SEGUIR.....	35
1.15.1. <i>Tumores de piel melanocíticos</i> .....	35
1.15.2. <i>Linfomas y síndromes linfoproliferativos</i> .....	36
1.15.3. <i>Cáncer colorrectal</i> .....	36
1.15.4. <i>Tumores tracto urinario</i> .....	36
1.15.5. <i>Tumores de cérvix</i> .....	36
1.16. REPRODUCCIÓN - CONCEPCIÓN - GESTACIÓN - LACTANCIA.....	37
1.17. ALGUNOS PUNTOS CLAVE DE LAS TIOPURINAS.....	38
1.18. CALIDAD EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON EII.....	39
1.19. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LA EII.....	40
1.19.1. <i>Definición de adherencia</i> .....	41
1.19.2. <i>Tipos de falta de adherencia y consecuencias de una mala adherencia</i> .....	41
1.19.3. <i>Factores que influyen en la adherencia</i> .....	42
1.19.4. <i>Medición de la adherencia</i> .....	45
1.19.5. <i>¿Cómo podemos mejorar la adherencia?</i> .....	47
1.20. IMPACTO DE LA PANDEMIA DE LA COVID19 EN LA ADHERENCIA.....	49
1.21. ENTREVISTA MOTIVACIONAL (EM).....	50
1.21.1. <i>Objetivo de la EM y empatía</i> .....	50
1.21.2. <i>Estructura de la entrevista motivacional</i> .....	51
1.21.3. <i>Eficacia de la entrevista motivacional (EM)</i> .....	52
1.21.4. <i>¿Por qué funciona la EM? ¿Cuál es la utilidad de la EM en el paciente con EII?</i> .....	53
1.21.5. <i>Aplicabilidad de estrategias de motivación sobre los factores que causan la falta de adherencia</i> .....	54
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>55</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>56</b>
OBJETIVO PRINCIPAL: .....	56
OBJETIVOS SECUNDARIOS: .....	56

<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	57
4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS.....	57
4.3. VARIABLES A ESTUDIO. ....	57
4.3.1. <i>Variables sociodemográficas</i> .....	57
4.3.2. <i>Variables clínicas</i> .....	58
4.3.3. <i>Datos analíticos</i> .....	59
4.4. CUESTIONARIOS UTILIZADOS.....	60
4.4.1. <i>Escala de adherencia a la mediación de Morisky (MMAS-4) (Morisky Medication Adherence Scale)</i> .....	60
4.4.2. <i>Escala Analógica Visual (EVA) (Escala Visual Analógica)</i> .....	62
4.4.3. <i>Cuestionario BIPQ-8 (Brief Illness Perceptions Questionnaire)</i> .....	64
4.4.4. <i>Cuestionario IBDQ-10 (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)</i> .....	66
4.4.5. <i>Cuestionario PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2)</i> .....	68
4.4.6. <i>Cuestionario BMQ-18 (Beliefs Medication Questionnaire)</i> .....	70
4.5. NIVELES DE METABOLITOS EN SANGRE (MMP Y TGN).....	76
4.6. METABOLITOS Y TOXICIDAD.....	77
4.6.1. <i>Relación entre niveles de TGN y niveles de hematíes, leucocitos y plaquetas (mielotoxicidad/mielosupresión):</i> .....	77
4.6.2. <i>Relación entre niveles de MMP y alteraciones hepatobiliares (AST, ALT, GGT, FA) y hepatotoxicidad:</i> .....	78
4.7. RELACIÓN ENTRE TMPT Y TGN.....	78
4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	78
4.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE INVESTIGACIÓN. ....	79
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>80</b>
5.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	80
5.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA. ....	81
5.3. TRATAMIENTO.....	82
5.4. DATOS BIOQUÍMICOS.....	83
5.5. CIRUGÍAS.....	84
5.6. HOSPITALIZACIONES.....	85
5.7. BROTES.....	85
5.8. ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO RESPECTO AL CUESTIONARIO MMAS-4.....	86
5.9. ANÁLISIS DE LA ADHERENCIA DE ACUERDO CON LA DETERMINACIÓN DE METABOLITOS.....	94
5.10. CUESTIONARIO EVA.....	95
5.11. CUESTIONARIO BIPQ-8.....	98
5.12. CUESTIONARIO IBDQ-10 (VERSIÓN CORTA).....	100
5.13. CUESTIONARIO PHQ-2.....	103
5.14. CUESTIONARIO BMQ-18.....	105
5.14.1. <i>Análisis del apartado del BMQ-18 referente a preocupaciones</i> .....	108
5.14.2. <i>Análisis del apartado del BMQ-18 referente a necesidades</i> .....	110
5.14.3. <i>Análisis del apartado del BMQ-18 referente a daños generales</i> .....	112
5.14.4. <i>Análisis del apartado del BMQ-18 referente a uso excesivo de medicación</i> .....	114
5.14.5. <i>Análisis del BMQ-18 referente a la relación necesidad-preocupación</i> .....	117
5.15. ANÁLISIS DE METABOLITOS Y EFECTOS ADVERSOS.....	118
5.16. ANÁLISIS DE TPMT Y NIVELES DE TGN EN SANGRE.....	120
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>121</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>139</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>140</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>162</b>
ANEXO 1: CLASIFICACIÓN DE MONTREAL.....	162
ANEXO 2: ÍNDICE DE TRUELOVE-WITTS.....	163
ANEXO 3: ESCALA MMAS-8 (MODIFIED MORISKY ADHERENCE SCALE) Y SU PUNTUACIÓN.....	164

ANEXO 4: ESCALA EVA.....	165
ANEXO 5: BIPQ-8.....	166
ANEXO 6: CUESTIONARIO IBDQ.....	167
ANEXO 7: CUESTIONARIO PHQ-2.....	169
ANEXO 8: FORMULARIO BMQ Y PUNTUACIONES DE CADA APARTADO.....	170
ANEXO 9: INFORME FAVORABLE DEL CEICA.....	172
ANEXO 10: INFORME CIENTÍFICO TÉCNICO DEL IIS-ARAGÓN.....	173
ANEXO 11: ANEXO DE TABLAS ADICIONALES.....	174
ANEXO 12: CARTA INFORMATIVA AL PACIENTE.....	234
ANEXO 13: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	235
ANEXO 14: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	236
ANEXO 15: PERMISOS POR ESCRITO DE LOS AUTORES PARA UTILIZAR LOS CUESTIONARIOS.....	239

## **ABREVIATURAS**

- 5-ASA: Ácido 5 Aminosalicílico.
- MMP: 6 - MetilMercaptoPurina.
- TGN: 6 - Tioguanina.
- AINES: AntiInflamatorios No Esteroideos.
- ALT: ALanina Aminotransferasa.
- AST: ASpartato Aminotransferasa.
- AZA: AZatioprina.
- BIPQ-8: Brief Illness Perceptions Questionnaire-8.
- BMQ-18: Beliefs Medication Questionnaire
- CU: Colitis Ulcerosa.
- CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- CyA: Ciclosporina.
- Dx: Diagnóstico.
- E: Especificidad.
- EC: Enfermedad de Crohn.
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.
- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- EM: Entrevista Motivacional.
- EVA: Escala Visual Analógica
- FA: Fosfatasa Alcalina.
- GGT: Gama Glutamil Transpeptidasa.
- Goli: Golimumab.
- Hb: Hemoglobina.
- HCU: Hospital Clínico Universitario.
- HSJ: Hospital San Jorge.
- IBDQ-10: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-10.
- IQ: Intervención Quirúrgica.
- LIN: Límite Inferior de la Normalidad.
- LIS: Límite Superior de la Normalidad.
- MCP: MerCaptoPurina.
- MMAS-4: Morisky Medication Adherence Scale-4.
- NUDT15: Nudix Hidrolasa 15.
- P: Precisión.
- PCR: Proteína C Reactiva.
- PHQ-2: Patient Health Questionnaire-2.
- PMN: PoliMorfoNucleares.
- RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.
- S: Sensibilidad.
- TPMT: TioPurin Metil Transferasa.
- Tto: Tratamiento.
- VCM: Volumen Corpuscular Medio.
- VPN: Valor Predictivo Negativo.
- VPP: Valor Predictivo Positivo.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye principalmente dos trastornos crónicos que afectan al tracto gastrointestinal, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Tiene una distribución mundial (1) y la etiología es multifactorial. Es una entidad sólo parcialmente conocida, que afecta principalmente al colon en el caso de la CU y puede afectar a todo el tracto digestivo en el caso de la EC. Tanto su extensión como su gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo.

No existe un criterio único patognomónico para su definición por lo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, histológicos y endoscópicos, así como en la exclusión de enfermedades infecciosas con manifestaciones similares (2,3).

Aunque hoy en día disponemos de una amplia variedad de nuevos fármacos para la terapia de la EII, no existe todavía un tratamiento curativo. El enfoque terapéutico más frecuente consiste en reducir la respuesta inflamatoria para inducir la remisión seguido de terapia de mantenimiento, siendo la mayor parte de ellos inmunosupresores.

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento de mantenimiento de por vida, ya que puede reducir de manera efectiva las tasas de recaída y mantener la remisión de la EII (4,5,6). Aparte de la capacidad de mantener remisión, se han sugerido propiedades quimioprotectoras contra el desarrollo de cáncer colorrectal en algunos medicamentos de mantenimiento especialmente para 5-ASA en CU (12).

Los agentes comúnmente utilizados como tratamiento a largo plazo incluyen sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina), metotrexato, y tratamientos biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab y nuevas moléculas como los inhibidores de JAK- Kinasa (tofacitinib) y de SP1 (7,8,9). Todos estos fármacos han demostrado ser eficaces en el mantenimiento de la remisión en la EII.

Los algoritmos tradicionales de tratamiento para EC sugieren un incremento gradual de los tratamientos (enfoque "step-up") comenzando 5-ASA (solo en casos seleccionados) para, en caso de necesidad añadir inmunomoduladores (tiopurinas, metotrexato) y/o agentes biológicos o nuevas moléculas.

Existe una creciente evidencia de que el tratamiento en sentido inverso, comenzando directamente con agentes biológicos e inmunomoduladores ("step-down") mejora los resultados del tratamiento (10,11).

La falta de adherencia al tratamiento en la EII supone un problema muy importante que se produce en el 30-50% de los casos resultando en un incremento del número de hospitalizaciones y de mortalidad (13). Aunque hay múltiples factores implicados, parece que la relación médico-paciente y las creencias del paciente sobre el tratamiento son los más importantes. Independientemente de los factores que puedan conducir a una mayor o menor adherencia al tratamiento, hay pocos instrumentos sencillos y reproducibles que puedan medir de manera objetiva el cumplimiento del tratamiento.

### 1.1. Eficacia de la azatioprina y mercaptopurina en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Los agentes antimetabolitos azatioprina y mercaptopurina son análogos de purina que interfieren con el metabolismo de los ácidos nucleicos y la proliferación celular y tienen propiedades inmunosupresoras.

La mercaptopurina, sintetizada por primera vez en 1951, se utilizó inicialmente para tratar la leucemia (14).

La azatioprina, se sintetizó en 1957 y tiene una vida media en suero más prolongada. Se utilizó inicialmente para prolongar la supervivencia de los aloinjertos renales, y su uso para la enfermedad de Crohn se informó por primera vez en 1969 (15). Es por ello, que la azatioprina es uno de los fármacos de mayor antigüedad en el arsenal terapéutico de la EII. Sin embargo, al igual que sucede con los corticoides y con los salicilatos parte de las pruebas sobre su eficacia proceden de estudios antiguos con metodología poco rigurosa con los estándares actuales.

Las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina) son fármacos que siguen utilizándose en el tratamiento de pacientes con EII porque, aunque no tienen un perfil de seguridad idóneo, en algunos pacientes son capaces de obtener una remisión duradera con un bajo coste económico (16).

#### 1.1.1. Eficacia de las tiopurinas en la Enfermedad de Crohn.

La evidencia disponible demuestra que, a pesar de que inicialmente se consideró efectiva, la monoterapia con tiopurinas no es útil para *inducir la remisión* en la EC luminal y por lo tanto, el uso de tiopurinas como único fármaco para conseguir la remisión no está recomendado (16).

En el metanálisis más reciente de Chande et al (17) se identificaron trece ECA que incluían un total de 1211 pacientes que analizaban el tratamiento con azatioprina y mercaptopurina: 9 de ellos incluyeron comparadores con placebo y 6 comparadores activos. En este metanálisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de remisión clínica entre azatioprina y placebo (48% vs. 37%, respectivamente). En este estudio, lo más efectivo es la utilización de un antiTNF (ADA o IFX) asociados a AZA. Dicha combinación también es más efectiva para el mantenimiento de la remisión.

Únicamente hay un estudio controlado publicado, el estudio SONIC (11), que analiza la eficacia de AZA en monoterapia frente a IFX en monoterapia y a la combinación de ambos: En dicho estudio, que incluyó 508 pacientes, se observó que los pacientes que recibieron terapia combinada (n=169, AZA + IFX) obtuvieron una remisión clínica libre de esteroides mayor que aquellos que recibieron IFX en monoterapia (n=169) (56.8% vs. 44.4%, p=0.02) y también mayor que aquellos que recibieron AZA en monoterapia (n=170) (56.8% vs 30%, p<0.001). IFX en monoterapia también resultó ser más eficaz que AZA en monoterapia (44.4% vs. 30%, p=0.006). Esta comparación, no obstante, debe ser interpretada con precaución por la escasa duración del seguimiento, de sólo 6 meses, algo que penaliza a la azatioprina; un fármaco de acción más lenta, frente al infliximab.

La principal indicación de las tiopurinas es en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC corticodependiente (18,19,20) y en general se considera que la dosis eficaz de azatioprina es de 2-3 mg/kg/día (21).

En la revisión sistemática de Prefontaine et al (19) se incluyeron 7 ensayos de terapia con AZA y 1 con MCP y se objetivó un efecto positivo a favor de AZA en el mantenimiento de la remisión con una OR 2.32 (95% IC 1.55-3.49) y una NNT 6. En el caso de la MCP fue de 3.32 (95% IC 1.40-7.87) con una NNT de 4, si bien es cierto que en el único estudio con MCP se utilizaron dosis bajas en comparación a AZA. En la revisión sistemática más reciente, se analizan 6 estudios (n=489) objetivándose remisión clínica en el 73% de los pacientes tratados con azatioprina frente al 62% de los que fueron tratados con placebo (20). Hay que tener en cuenta que este

metaanálisis contiene sesgos importantes, ya que incluye estudios con dosis infra-terapéuticas de azatioprina (1mg/kg/día) por lo que muy probablemente se esté infravalorando el efecto del fármaco.

Con respecto a la enfermedad perianal, las tiopurinas no son fármacos indicados para usarlos en monoterapia en sus formas complejas pero los 2 estudios más recientes al respecto coinciden en que el uso precoz de tiopurinas reduce la necesidad de cirugía relacionada con la enfermedad perianal (22,23).

El mayor consenso se alcanza en la utilización de tiopurinas en la recurrencia postquirúrgica de la EC. En la actualidad se acepta que el tratamiento profiláctico posquirúrgico ha de considerarse en todos los casos. A este respecto, se han publicaron en 2017 las recomendaciones de GETECCU en este escenario terapéutico (24)

La administración preventiva de tiopurinas se ha evaluado en diversos ensayos clínicos, pero con importantes diferencias metodológicas entre ellos, dificultando alcanzar conclusiones sólidas al respecto. A pesar de ello, el metanálisis de Peyrin-Biroulet y cols (25) apoya su eficacia en la prevención de la recurrencia postquirúrgica tanto clínica (RQPc) como endoscópica (RQPe). La tasa de RPQe a los 12 meses se sitúa en torno al 44% cuando se utilizan dosis convencionales de azatioprina (2-2,5mg/kg/día) asociadas a metronidazol durante los primeros 3 meses tras la cirugía (26,27).

Hasta el momento, solo un estudio ha comparado un agente anti-TNF frente a las tiopurinas. López-Sanromán et al. (28) , en un estudio promovido por GETECCU, no observaron diferencias en la tasa de RPQe a las 54 semanas entre adalimumab (inducción con 160mg, 80mg y mantenimiento con 40mg cada 2 semanas) y azatioprina (2-2.5mg/kg/día) asociados a un curso de metronidazol los primeros 3 meses tras la cirugía (29 frente a 33% según análisis por protocolo, P=0.76). No obstante, esta ausencia de diferencias significativas debe tomarse con cautela debido a la limitación del tamaño muestral.

Finalmente, el empleo de azatioprina en pacientes que presenten recurrencia endoscópica es capaz de hacerlas mejorar o incluso desaparecer, si bien disponemos solamente de evidencia en pacientes que desarrollaron dichas lesiones sin estar recibiendo tratamiento activo alguno (29).

### 1.1.2. Eficacia de las tiopurinas en la Colitis Ulcerosa.

La utilización de las tiopurinas como tratamiento de mantenimiento en la CU es controvertida, ya que son pocos los ensayos controlados de calidad que avalen su indicación en este supuesto. El metaanálisis de Gisbert et al. (30) describe un 60% de eficacia de azatioprina en ensayos controlados (NNT=5), un 76% en estudios no controlados, y una reducción del riesgo absoluto de recaída del 23% a favor de los pacientes en tratamiento con tiopurinas.

En la revisión Cochrane de Timmer et al. (31) se incluyeron siete estudios que incluían a 302 pacientes con colitis ulcerosa. A pesar de que la evidencia es de mala calidad por la presencia de múltiples sesgos, los autores concluyen que la azatioprina es significativamente superior al placebo para el mantenimiento de la remisión. Así, el 44% (51/115) de los pacientes con azatioprina no lograron mantener la remisión en comparación con el 65% (76/117) de los pacientes con placebo (4 estudios, 232 pacientes; RR 0.68; IC del 95%: 0.54-0.86).

Uno de los estudios de mayor calidad y metodología es el realizado por Ardizzone et al. (32), que es un ensayo controlado y aleatorizado que comparaba azatioprina y mesalazina en el tratamiento de CU dependiente de esteroides. En él los autores demostraron que la azatioprina es significativamente más efectiva que la mesalazina (53% vs. 21%; OR: 4.78; IC 95%: 1.57-14.5) para inducir la remisión clínica y endoscópica y evitar los requerimientos de esteroides en este grupo de pacientes.

Otro escenario en el que se utilizan las tiopurinas es el de los pacientes con brote grave de CU corticorrefractario controlado con ciclosporina.

Existen estudios observacionales en los que se analiza la eficacia de azatioprina y mercaptopurina como terapia de mantenimiento concluyéndose que es una terapia útil para mantener la remisión (16). A pesar de ello, el porcentaje de colectomías descrito en dichos estudios es elevado, de hasta dos tercios de los pacientes, por lo que se sugiere que lo adecuado es un seguimiento estrecho de estos pacientes a fin de identificar precozmente qué pacientes precisarán subir un escalón terapéutico.

La Guía de GETECCU en CU (2) recomienda administrar tratamiento de mantenimiento con azatioprina o mercaptopurina (asociada o no a ciclosporina oral los primeros 3 meses), tras la inducción de la remisión con ciclosporina en el paciente con brote grave de CU resistente a corticoide. En aquellos pacientes que experimentan una recaída grave estando en tratamiento con tiopurinas, el mantenimiento posterior con azatioprina en monoterapia tras la remisión es muy poco eficaz requiriendo tratamiento de mantenimiento combinado con infliximab y tiopurina (33).

En la tabla 1 se resumen los puntos más relevantes en relación con la eficacia del tratamiento con fármacos tiopurínicos en la EI.

<b>Tabla 1: Eficacia de las tiopurinas en la EI</b>
Las tiopurinas son eficaces en el mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica en un porcentaje de pacientes
Principal indicación de tiopurinas en monoterapia: Mantenimiento de la remisión de CU y EC corticodependiente
Utilidad de las tiopurinas en pacientes con brote grave de CU corticorresistente: Mantenimiento de la remisión tras la inducción con ciclosporina, siempre y cuando el brote no se haya producido estando el paciente en tratamiento con tiopurinas
Las tiopurinas son eficaces en la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC.
En la CU corticodependiente, la terapia combinada tiopurinas + 5ASA no ha mostrado superioridad frente a monoterapia con tiopurinas.
Como normal general, no se recomienda la retirada del tratamiento con tiopurinas en los pacientes con buen control de la EI con estos fármacos. Alto riesgo de recidiva tras su retirada
No se utilizan en el manejo de fístulas complejas a pesar de tener cierta eficacia en la enfermedad perianal.

## 1.2. Dosis de tiopurinas.

Las dosis de AZA de 2.0-3.0 mg/kg/día y de 1.5 mg/kg/día de MCP (equivalente a 2.7 mg/kg/día de AZA) son eficaces para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de acuerdo a los resultados del metaanálisis de Pearson et al (15) que incluyó 9 ensayos aleatorizados y controlados con placebo También demostró que la eficacia en el mantenimiento de la remisión dependía de la dosis (OR de la eficacia de la azatioprina frente al placebo fue de 4.13 con 2.5 mg/kg/día y de tan solo 1.2 con 1 mg/kg/día).

El mismo metanálisis demostró que, en comparación con placebo, la terapia con azatioprina o mercaptopurina tuvo una razón de probabilidad de respuesta de 3.09 (IC del 95%, 2.45-3.91) en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Cuando se excluyó del análisis el único ensayo que utilizó mercaptopurina en la enfermedad activa, la razón de posibilidades de respuesta fue de 1.45 (IC, 1.12-1.87). Ningún ensayo de enfermedad inactiva utilizó mercaptopurina; la razón de posibilidades de respuesta en estos ensayos de enfermedad inactiva fue de 2.27 (IC, 1.76 a 2.93). Para la enfermedad activa, la continuación de la terapia durante al menos 17 semanas mejoró



la respuesta ( $P = 0.03$ ). Para la enfermedad inactiva, una dosis más alta mejoró la respuesta ( $P = 0.008$ ). El aumento de la dosis acumulada mejoró la respuesta en ambos grupos ( $P < 0.001$  para la enfermedad activa y  $P = 0,01$  para la enfermedad inactiva). Se observó un efecto ahorrador de esteroides en la enfermedad activa (OR: 3.69; IC, 2.12-6.42) y en la enfermedad inactiva (OR: 4.64; IC, 1.00-21.54). Las fístulas mejoraron con el tratamiento (OR: 4.44; IC, 1.50-13.20). Los eventos adversos que requirieron la retirada de un ensayo, principalmente alergia, leucopenia, pancreatitis y náuseas, aumentaron con el tratamiento (OR: 5.26; IC, 2.20-12.60).

En la práctica clínica, muchos médicos comienzan el tratamiento con AZA 1 mg/kg/día o MP 50 mg/día ( $< 1$  mg/kg/día) por temor a la toxicidad, sin embargo, este enfoque conduce a una dosis insuficiente y no es racional (74) ya que esta estrategia no tendría ningún sentido para aquellos efectos adversos idiosincráticos o independientes de la dosis (los más comunes en los primeros meses de tratamiento), esta estrategia no tendría sentido alguno. Por otra parte, los efectos adversos dosis-dependientes suelen aparecer con dosis superiores a 50mg/día, por lo que la dosificación progresiva no parece aportar ventajas sino tan solo una demora en alcanzar las dosis terapéuticas (34).

### 1.3. Momento de introducción de tiopurinas.

Las tiopurinas no están indicadas en pacientes con un curso evolutivo leve, pero sí en pacientes corticodependientes con un curso intermedio y grave; asociados a biológicos en este último escenario (35), logrando mantener la remisión libre de esteroides en un 30-50% de los pacientes y la curación mucosa en un tercio de ellos. Sin embargo, todavía existe un 30-40% de pacientes no respondedores, incluyendo los casos que no toleran el fármaco (36), aunque no se conocen factores predictores de respuesta a estos fármacos.

Ante la presunción de que la introducción precoz de tiopurinas podía cambiar el curso evolutivo de la EC se llevó a cabo el estudio AZTEC en población adulta (37). En niños se había demostrado, o parecía haberse demostrado, la utilidad del uso precoz de la mercaptopurina en corticodependencia. El estudio AZTEC, se trata de un estudio prospectivo aleatorizado y con doble ciego en pacientes con un diagnóstico reciente de enfermedad de Crohn punto los pacientes fueron aleatorizados para recibir azatioprina a dosis de 2.5 mg/Kg/día ( $n=68$ ) o placebo ( $n=63$ ). Lo que se observó es que, tras 76 semanas de tratamiento, el 44.1% de los pacientes con AZA se mantuvieron en remisión clínica frente al 36.5% de los pacientes del grupo placebo (diferencia del 7.6%; IC95% -9.2-24.4%;  $P = 0.48$ ). Las tasas de recaída definidas como CDAIS  $> 175$  y la necesidad de corticoides fueron similares en ambos grupos. Si la recidiva se definía con un CDAIS  $> 220$  sí que se observaron tasas de recidiva estadísticamente menores en el grupo AZA con respecto al grupo placebo (11.8% vs 30.2%;  $P = 0.01$ ). Los autores concluyeron que el tratamiento precoz con azatioprina no era superior al placebo en pacientes adultos con EC no complicada de reciente diagnóstico, aunque podía ser más eficaz en la prevención de recaídas moderadas a graves según el análisis post hoc.

El estudio RAPID (22) tampoco demostró que el tratamiento precoz con azatioprina fuera superior al manejo convencional (administración de AZA sólo en casos de corticodependencia, enfermedad crónica activa con brotes frecuentes, corticorrefractoriedad o desarrollo de enfermedad perianal grave) en un grupo de pacientes con EC de reciente diagnóstico con alto riesgo de desarrollar enfermedad incapacitante. En el grupo de AZA se obtuvo una mediana del 67% de los trimestres en remisión (rango intercuartílico 11%-85%) en comparación con el 56% en el grupo de tratamiento convencional (rango intercuartílico 29%-73%) ( $p=0.69$ ). Entre los objetivos secundarios se objetivó una mayor proporción de pacientes libres de cirugía perianal con respecto al grupo convencional Por todo ello, el manejo convencional con rápida introducción de los inmunomoduladores cuando la enfermedad presenta criterios de corticodependencia parece resultar lo más adecuado (37,22).

Tanto la dosis como la duración del tratamiento son determinantes del éxito de este. La dosis recomendada es de 2-3 mg/kg de azatioprina o 1.5mg/kg de mercaptopurina (15). La azatioprina y la mercaptopurina no tienen una bioactividad relativa bien establecida. El cálculo de dosis-respuesta para el tratamiento de la enfermedad activa presupone una absorción igual y una conversión in vivo completa de azatioprina en mercaptopurina. Ello se traduce en una potencia relativa de 1.82 para la mercaptopurina en comparación con la azatioprina en función de sus pesos moleculares. Este cálculo predice que la dosis de mercaptopurina de 1.5 mg/kg de peso corporal por día, es equivalente a azatioprina, 2.7 mg/kg por día.

#### 1.4. Tratamiento combinado.

Existe controversia a cerca de la utilidad del tratamiento combinado con 5-aminosalicilatos y tiopurinas. En la CU corticodependiente, es frecuente asociar tiopurinas y 5-ASA en un intento de optimizar la eficacia del tratamiento (38). Esto se sustenta en la posible sinergia entre los 2 fármacos, que se debería a la inhibición de la actividad enzimática de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) por el 5-ASA (39) incrementándose con ello los niveles de los nucleótidos de la 6-tioguanina (TGN) (40). Sin embargo, estos resultados in vitro no han sido reproducidos en los estudios in vivo *que* han sido incapaces de demostrar cambios significativos en los niveles de TPMT asociados al tratamiento con 5-ASA (41).

Un estudio inicial realizado en España por Fernández-Bañares (42) introdujo la idea de que la AZA podría ser eficaz ya que en 10 pacientes que alcanzaron la remisión con CyA iv y se comenzó inmediatamente después con AZA + mesalazina, sólo 1 de ellos presentó una recidiva clínica tras una mediana de seguimiento de 16.3 meses (r, 6-48).

Unos años más tarde, Mantzaris et al. (43) publicaron los resultados de un estudio de pacientes con CU y corticodependientes que tras la inducción de la remisión fueron aleatorizados al grupo AZA (2.2 mg/kg) en monoterapia o al grupo combo AZA + 5ASA. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos respecto a recidiva de la colitis tras 2 años de seguimiento: 25% en el brazo de terapia combinada vs 26.5% en el brazo de monoterapia. Sin embargo, se observó una mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes con tratamiento combinado, así como una menor adherencia al tratamiento en ese mismo grupo. Los autores concluyen que no se precisa añadir compuestos de ácido 5-ASA en pacientes con CU corticodependiente que se mantienen en remisión con AZA

El papel protector potencial del 5-ASA contra el cáncer colorrectal puede resultar un argumento a favor de asociar 5-ASA y AZA (44); no obstante, las tiopurinas también parecen tener un papel protector frente a la displasia en colon (39), de manera que añadir 5-ASA con ese único fin no parece un argumento de peso.

Adicionalmente, diferentes autores han demostrado que la adición de 5-ASA no solo no aumenta la eficacia de azatioprina o mercaptopurina en la CU corticodependiente sino que además puede aumentar el riesgo de mielotoxicidad (45). Además, el aumento en el número de fármacos administrados como terapia de mantenimiento a largo plazo puede empeorar el cumplimiento terapéutico, y una buena adhesión es un factor clave para el éxito del tratamiento (46). Por ello, con los datos disponibles, podemos afirmar que la estrategia de co-prescripción no parece que sea superior a la monoterapia con azatioprina o mercaptopurina.

Las tiopurinas son fármacos eficaces para mantener la remisión clínica e inducción de la remisión endoscópica en un porcentaje de pacientes. Sin embargo, el tratamiento combinado con antiTNF y tiopurinas parece ser más eficaz a corto-medio plazo que cualquiera de estos fármacos en monoterapia. Cuando asociamos las tiopurinas al tratamiento biológico con IFX, aumentan los niveles de éste en sangre y se produce una disminución de la inmunogenicidad, es decir; disminuye la formación de anticuerpos antiinfluximab (antiIFX) (121,122). Este hecho hace que

esta terapia combinada sea más efectiva que la monoterapia con IFX en lo que a la curación mucosa y remisión clínica se refiere.

En el ensayo clínico SONIC (11) se incluyeron 508 pacientes con EC moderada/grave no expuestos previamente a estos fármacos. De los 169 pacientes que recibieron terapia combinada, el 44% presentaba curación mucosa frente al 30% del grupo de monoterapia con IFX o al 16.5% del grupo de AZA.

El estudio SUCCESS comparó las mismas 3 pautas que el estudio SONIC, pero en 239 pacientes con CU. La curación mucosa fue superior en los grupos con terapia combinada o en monoterapia con infliximab, con respecto al grupo de azatioprina en monoterapia, 62.8% vs. 54.6% vs. 36.8% (51).

Respecto a los niveles de metabolitos de tiopurinas necesarios para disminuir la inmunogenicidad de los biológicos, no es posible establecer unas recomendaciones definitivas (16). Se han sugerido niveles de TG > 125 pmol/8x10<sup>8</sup> para conseguir disminuir la inmunogenicidad. Sin embargo, parece que con una dosis de AZA inferior podría ser suficiente (123). Por el contrario, estudios más recientes con terapia combinada con adalimumab y tiopurina sugieren mayor beneficio terapéutico y menor desarrollo de anticuerpos cuando se consiguen niveles de TG > 222-235 pmol/8 x 10<sup>8</sup> hematíes (124,125).

### **1.5. Modo de administración.**

Otro aspecto que ha generado mucha controversia es la administración del fármaco en dosis única diaria o de forma fragmentada. La dosis fragmentada se ha descrito como un factor limitante de la adhesión a los tratamientos, lo que apoya su administración en toma única de la dosis completa desde el inicio del tratamiento. Únicamente en pacientes en quienes aparecen determinados efectos secundarios (intolerancia digestiva, elevación de transaminasas o leucopenia) puede plantearse fraccionar la dosis (47).

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 179 pacientes con EI tratadas en el Cedars-Sinai IBD Center con AZA o mercaptopurina (47). Se identificaron 20 pacientes con metabolismo preferencial de MMP con niveles de MMP mayores de 7000 pmol /8x10<sup>8</sup> hematíes que se sometieron a dosis fragmentadas y se evaluaron las respuestas bioquímicas y clínicas a estas modificaciones de dosis. La dosis fragmentada de tiopurina condujo a una reducción de los niveles de MMP (11785 frente a 5324 pmol/8x10<sup>8</sup>; P < 0.0001) sin afectar negativamente la actividad clínica de la enfermedad o los niveles de TGN (239 frente a 216 pmol /8x10<sup>8</sup>; P = NS) y condujo a la resolución de los efectos secundarios asociados con MMP (transaminasas elevadas, leucopenia y síntomas pseudogripales) en todos los pacientes menos en 2. Tras un seguimiento medio de 36 meses, 12 pacientes permanecieron en remisión clínica con MCP en dosis fragmentada. En 5 de los 8 pacientes restantes hubo que hacer una escalada a terapia anti-TNF, 2 progresaron a cirugía y uno cambió a terapia con tioguanina.

### **1.6. Duración del tratamiento tiopurínico y disminución progresiva de dosis.**

El riesgo de recaída tras suspensión de la terapia de mantenimiento con tiopurinas es alta, siendo del 37% al año y del 66% a los 3 años (21), sobre todo en el caso de pacientes con CU con respecto a EC (120).

Con respecto a cuál es la duración recomendable del tratamiento con tiopurinas, no existe una evidencia robusta que responda a esta pregunta.

En el estudio del grupo francés GETAID sobre la retirada de azatioprina en EC tras un periodo prolongado de tratamiento, el 80% de los pacientes que continuaron con el tratamiento mantuvieron remisión durante más de 5 años en comparación con el 40% de los pacientes que lo interrumpieron (48). Las duraciones medias de la terapia con AZA y de la remisión clínica

fueron 68.4 meses (rango intercuartílico, 52.8-85.2 meses) y 63.6 meses (rango intercuartílico, 48.0-55,7 meses) respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento después de la interrupción de la AZA fue de 54,5 meses; objetivándose recaída en 32 de los 66 pacientes. Las probabilidades acumuladas de recaída a 1, 3 y 5 años fueron  $14.0\pm 4.3\%$ ,  $52.8\pm 7.1\%$  y  $62.7\pm 7.2\%$ , respectivamente. Una PCR  $\geq 20$  mg/dL, un nivel de hemoglobina menor de 12 g/dL y el recuento de neutrófilos  $> 4000$  se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de recaída. Los resultados anteriores confirman que la abstinencia de AZA se asocia con un alto riesgo de recaída, sea cual sea la duración de la remisión con este tratamiento, y que si la AZA se tolera bien, no debería interrumpirse.

Este aspecto se analizó también en un ensayo clínico prospectivo frente a placebo en un grupo de pacientes con EC en remisión clínica tras 3.5 años bajo tratamiento con azatioprina. La recidiva clínica a los 18 meses en pacientes que mantuvieron tratamiento con azatioprina fue del  $8\pm 4\%$ , mientras que en el grupo placebo fue del  $21\pm 6\%$  (49). Concluye que el tratamiento con AZA debería prolongarse más allá de los 3,5 años tras la remisión.

En cuanto a la enfermedad de Crohn, AZA tiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad activa, ya que permite la reducción o cese de los corticoides. Una encuesta retrospectiva del tratamiento a largo plazo mostró que 2/3 de los pacientes con EC permanecían en remisión después de 5 años (15).

En CU, un estudio retrospectivo italiano demostró que la suspensión de azatioprina se asocia a un elevado riesgo de recaída de la enfermedad (un tercio a los 12 meses, la mitad a los 2 años y dos tercios a los 5 años) (50).

Candy et al. (119) concluyeron que AZA ofrece una ventaja terapéutica sobre el placebo en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn durante un período de solo 15 meses. Realizaron un estudio en el que 63 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2.5 mg / kg de AAZ o placebo, junto con disminución progresiva de prednisolona durante un período de 3 meses. Al final del estudio no encontraron diferencias significativas en las tasas de remisión (76% con AZA vs 66% con placebo). Sin embargo, tras 15 meses de tratamiento, el 42% de los que recibieron AZA y solo el 7% de los que recibieron placebo se mantuvieron en remisión.

En otro estudio, se compararon las tasas de recaída en 157 pacientes en remisión con terapia de mantenimiento con AZA o MCP, tras más de 6 meses de haber retirado los corticoides frente a 42 pacientes que habían interrumpido el tratamiento de mantenimiento con tiopurinas. Las tasas de recaída fueron de 27% en el grupo que había permanecido con terapia de mantenimiento frente al 75% que había suspendido los inmunosupresores (120).

De los datos anteriores se concluye que el cese del tratamiento de mantenimiento con tiopurinas podría considerarse en aquellos pacientes que han permanecido en remisión durante 5 años o más. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes seguidos durante un período de tiempo más largo, los datos deben interpretarse con precaución.

Aún no se ha probado en ensayos clínicos si una reducción lenta de la dosis cada  $6\pm 12$  meses es una alternativa a la interrupción brusca del tratamiento.

En resumen, cuándo nos planteemos retirar las tiopurinas, hay que valorar el riesgo de recidiva de los pacientes con EII, el bajo riesgo absoluto individual de desarrollar un linfoma y el hecho de que la presencia de signos de inflamación persistente aumenta más la probabilidad de recidiva (48,50). Si finalmente se opta por la retirada y se produce una recaída, se debe reiniciar el tratamiento con tiopurinas de manera precoz y mantenerlo ya de manera indefinida.

### 1.7. Evaluación previa al comienzo del tratamiento con tiopurinas.

En los pacientes con EII que vayan a requerir tratamientos inmunosupresores conviene revisar el cumplimiento del calendario vacunal y evaluar el estado de inmunización frente a determinadas infecciones (52,53,54) es muy importante tener en cuenta que la tasa de respuesta frente a vacunas en pacientes bajo tratamiento inmunomodulador es menor y que las vacunas con gérmenes vivos se consideran contraindicadas si el tratamiento se ha iniciado. En caso de requerir administración de vacunas con gérmenes vivos o atenuados una vez bajo tratamiento con tiopurinas, estas deben suspenderse al menos 3 meses antes de la vacunación y reiniciarse como pronto 3 semanas después.

Debemos considerar y evaluar las siguientes infecciones:

a) Virus de la hepatitis B (VHB).

- La prevalencia de infección por VHB en pacientes con EII en nuestro medio es similar a la descrita en la población general (55).
- Los pacientes con EII y VHB tratamiento inmunomodulador tienen una probabilidad de disfunción hepática mayor y de mayor gravedad que los pacientes infectados por el VHC.
- El tratamiento con 2 o más inmunosupresores es un factor predictivo independiente de reactivación del VHB en estos pacientes (55).
- Por todo ello, antes de iniciar el tratamiento con tiopurinas se recomienda determinar la serología del VHB.
  - o En caso de que el paciente no tenga títulos de anticuerpos anti-HBs se recomienda proceder a la vacunación con pautas intensificadas (protocolo de doble dosis acelerada parece más efectivo que el de 3 dosis ya que permite una inmunización más rápida en pacientes inmunodeprimidos. Convendría investigar en futuros estudios el papel de administrar una tercera dosis tardía, por ejemplo, tras 6 meses) (54,55,56). Debería medirse la respuesta serológica tras la vacunación completa (52).
  - o En caso de pacientes HBsAg+, debe iniciarse profilaxis antiviral 2 semanas antes de iniciar las tiopurinas independientemente del nivel de viremia, manteniéndose mientras el paciente siga bajo dicho tratamiento y hasta 6 meses tras la suspensión del inmunomodulador si se diera la circunstancia (52,54) para evitar la reactivación.

b) Virus de la hepatitis C (VHC).

- Respecto a la detección de la infección por el VHC, no existe consenso sobre la necesidad de su evaluación previa al inicio del tratamiento con tiopurinas. Sin embargo, ante la posibilidad de aparición de hepatotoxicidad y de hiperplasia nodular regenerativa inducidas por tiopurinas parece razonable su determinación basal (52).
- La presencia de una serología o carga viral positiva para el VHC (anti-VHC y RNA-VHC) no supone una contraindicación para el tratamiento con tiopurinas o inmunosupresores en general (52), de hecho, algunos estudios demuestran la capacidad antiviral de AZA frente a virus de la familia flaviviridae (incluido VHC) y se ha utilizado como inmunosupresor en pacientes con trasplante hepático (TOH) y VHC (57).
- En caso de infección aguda por VHC se debe valorar indicación de tratamiento antiviral sin necesidad de suspender los inmunosupresores (52).

## c) Virus varicela-zóster (VVZ).

- Tanto la primoinfección como la reactivación por el VVZ se han descrito con mayor frecuencia y gravedad en pacientes tratados con tiopurinas (58) de modo que si el historial médico de varicela, herpes zóster y vacunación contra VZV es negativo, el estudio de la serología e inmunización si resulta negativa; parece razonable, debiéndose realizar al menos 3 semanas antes del inicio de la terapia inmunomoduladora (ya que se trata de una vacuna con virus vivos atenuados) (52,54,58) y preferiblemente al momento del diagnóstico de EII. Se encuentra en las últimas fases de ensayo clínico una vacuna inactivada para el herpes zóster, que probablemente sea útil en estos pacientes. La infección previa por VVZ no es una contraindicación para la terapia inmunomoduladora, pero no debe iniciarse durante una infección activa con varicela o herpes zoster (52).
- En caso de infección por VZV durante la terapia inmunomoduladora, se debe iniciar el tratamiento antiviral y, si es posible, suspender la terapia inmunomoduladora en los casos graves (52).
- La reintroducción de la terapia inmunomoduladora (IM) es posible después de que se hayan resuelto las vesículas y la fiebre (52)
- Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de una nueva vacuna recombinante contra el HZ La eficacia global en la prevención del HZ fue del 97.2%

## d) Virus Epstein-Barr (VEB).

- La primoinfección por VEB en individuos bajo tratamiento inmunosupresor (y, particularmente, con tiopurinas y anti-TNF) puede conllevar un mayor riesgo de síndrome de activación hemofagocítica y de síndromes linfoproliferativos postinfección (59), por ello parece razonable determinar la serología del VEB inmediatamente antes de iniciar tiopurinas y considerar otras opciones terapéuticas si ésta es negativa.

Tabla 12: Evaluación previa al tratamiento con tiopurinas.

<b>Puntos más relevantes sobre la evaluación previa e inicio del tratamiento con tiopurinas</b>
Antes de iniciar el tratamiento con tiopurinas se recomienda revisar el cumplimiento del calendario vacunal y determinar la serología del VHB y varicela-zóster. En caso de que el paciente no tenga anticuerpos contra alguna de ellas, se recomienda proceder a la vacunación
En caso de pacientes HBsAg+, debe iniciarse tratamiento antiviral 2 semanas antes de iniciar las tiopurinas, manteniéndose mientras el paciente siga bajo dicho tratamiento y hasta 6 meses tras una eventual suspensión del inmunomodulador
La determinación de la actividad TPMT (fenotipo o genotipo) no es imprescindible para iniciar tratamiento con tiopurinas. En caso de que se disponga de esta posibilidad, esta permitirá una mayor seguridad inicial
La dosis adecuada en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal es de 2.0-3.0 mg/kg/día para azatioprina y de 1.5mg/kg/día para mercaptopurina, en toma única de la dosis completa desde el inicio

*HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; TPMT: tiopurina metiltransferasa; VHB: virus de la hepatitis B.*

### 1.8. Metabolismo de las tiopurinas.

Tanto la azatioprina como la mercaptopurina tienen metabolismo fundamentalmente hepático y son profármacos que necesitan ser bioactivados para realizar su función terapéutica (60). La AZA se convierte de manera no enzimática en mercaptopurina mediante la adición de un grupo imidazol (61). Dado que AZA representa el 55% de MCP por peso molecular y el 88% de AZA se transforma en MCP, debe tenerse en cuenta un factor conversor entre AZA y MCP de aproximadamente el 50%, asumiendo un 100% de biodisponibilidad oral (62,63,64). Es por ello, que las dosis recomendadas de AZA y de MCP son diferentes tal y como se ha ex(61). Los perfiles farmacocinéticos de la AZA o MCP no se han investigado de manera sistemática en los pacientes con EII, aunque sí que se ha analizado la diferencia de dosis equivalente en pacientes con EII en tratamiento crónico con AZA genérica vs AZA no genérica (Imurel®) vs MCP (65). Para ello, los autores midieron de los nucleótidos de TGN (TGNs) en los hematíes y comprobaron que los pacientes tomando Imurel® o MCP tenían una concentración media más alta que los pacientes tratados con AZA genérica, lo que sugiere que la formulación no genérica de AZA tiene una biodisponibilidad superior, lo que podría tener una relevancia clínica cuándo se monitoriza TGN en hematíes para la optimización de la terapia con tiopurinas.

Una ventaja que presenta la determinación de TGN respecto a los niveles del fármaco es por la vida media de ambos. Los enlaces proteicos de MCP son aproximadamente del 30% y la vida media de la AZA/MCP es corta (1-2 horas). Sin embargo, la TGN se acumula en los hematíes con una vida media entre 3-13 días (65).

Ya se ha comentado que el metabolismo de las tiopurinas es hepático y que por sí mismas no tienen actividad intrínseca. Es por ello, que precisan de ciertas transformaciones metabólicas para ejercer su acción terapéutica. Azatioprina mediante transformaciones no enzimáticas se transforma en mercaptopurina (MCP) que a su vez puede ser metabolizado por diferentes vías tanto en metabolitos activos como inactivos (69,70):

- a) MP también puede ser oxidada por la xantina oxidasa en ácido tiúrico (TUA), otro producto de degradación inactivo que se elimina a través de la orina.
- b) MP se puede convertir a través de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) en monofosfato de tiosina (TIMP), y ésta a su vez se puede transformar por medio de la 5-inosina monofosfato deshidrogenasa (5-IMPDH) en monofosfato de tioguanina (TGMP) y, luego, en difosfato de tioguanina (TGDP) y trifosfato (TGTP) (28). La tioguanina (TG) también es metabolizada por HPRT en TGMP.
- c) La enzima Tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT) metila MP en metilmercaptopurina (MMP), un metabolito inactivo asociado con algunos eventos adversos, principalmente hepatotoxicidad. La TPMT también actúa metilando TG, TIMP y TGMP; dando lugar a metabolitos inactivos disminuyendo así la síntesis de TGN (71).

TGMP, TGDP y TGTP son nucleótidos de tioguanina (TGN) y los metabolitos activos de AZA, responsables de la eficacia y mielotoxicidad de TP, de ahí la importancia de conseguir un equilibrio (71). De manera general, se puede decir que se producen fundamentalmente 2 metabolitos: Los derivados de la 6-metilmercaptopurina (MMP) responsables de buena parte de los efectos adversos, sobre todo de la hepatotoxicidad (vía TPMT); y los derivados de la TGN que determinan la acción terapéutica e influyen en la aparición de mielotoxicidad (vía HPRT) (figuras 2 y 3).

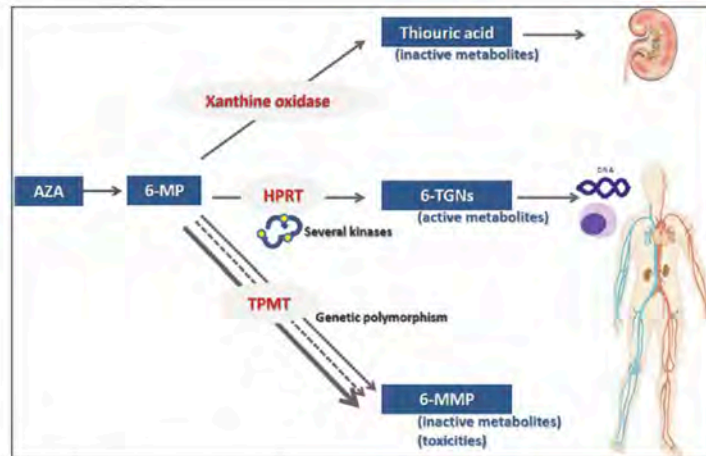


FIGURE 1. Thiopurine metabolism. AZA, Azathioprine; DNA, deoxyribonucleic acid; HPRT, hypoxanthine phosphoribyl transferase; 6-MMP, 6-methylmercaptopurine; 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TGN, 6-thioguanine nucleotids; TPMT, thiopurine S-methyltransferase.

Figura 11: Metabolismo de las tiopurinas. Figura Tomada de ref (16).

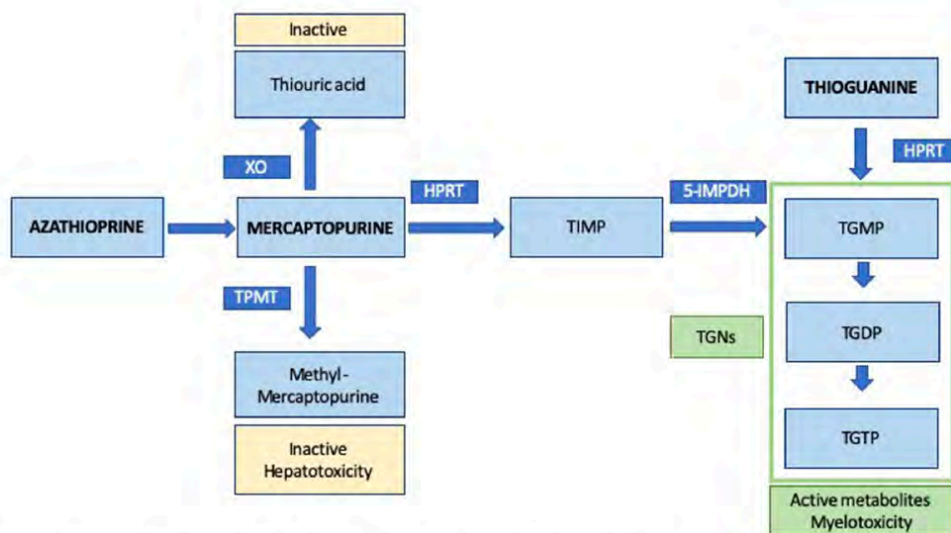


FIGURE 1 | Simplified metabolism of thiopurines. XO, xanthine oxidase; TPMT, thiopurine methyltransferase; HPRT, hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; 5-IMPDPH, 5- inosine monophosphate dehydrogenase; TIMP, thiosine monophosphate; TGNs, thioguanine nucleotides; TGMP, thioguanine monophosphate; TGDP, thioguanine diphosphate; TGTP, thioguanine triphosphate.

Figura 12: Metabolismo de las tiopurinas de manera simplificada. Figura tomada de Gargallo et al (1).

La mayoría de las personas metaboliza preferentemente hacia TGN. Sin embargo, algunos, a los que denominamos “shunters” o hipermetiladores, degradan las tiopurinas de manera preferencial por la otra vía, con acumulación de MMP y por lo tanto, menor eficacia y mayores efectos tóxicos potenciales (16).



### 1.9. Mecanismo de acción de las tiopurinas.

El principal mecanismo de acción de las tiopurinas en la EI todavía está en discusión, aunque ha habido avances en la comprensión del mecanismo de acción en los últimos años.

Molecularmente se conoce que los nucleótidos TGN antagonizan las purinas endógenas y se incorporan al ARN y DNA celular, inhibiendo con ello la proliferación celular. El metabolito intermedio, meTIMP inhibe la síntesis de novo de purina por lo tanto interfiere en la replicación (66).

Tiede et al (67) encontraron que la 6-tioguanin-trifosfato (6-tio-GTP) unido a la GTPasa Rac1 conduce a una vía mitocondrial de apoptosis de CD3 y Células T coestimuladas con CD28. Estos datos se fundamentan en el hallazgo de que los pacientes con EC que responden a azatioprina tuvieron una mayor tasa de apoptosis en las células de la lámina propia intestinal en contraste con no respondedores.

Poppe y cols. (68) encontraron que la 6-tio-GTP bloquea específicamente la activación de Rac1 y Rac2, pero no de miembros de la familia Rho, como Cdc42 y RhoA, en las células T tras la estimulación con alfaCD28 o fibronectina. Además, esta unión no suprime el acoplamiento del efector de Rac directamente, sino que bloquea la actividad de intercambio de Vav1 tras la hidrólisis de 6-tio-GTP. Por tanto, el 6-tio-GTP generado por azatioprina previene el desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz mediante el bloqueo de la actividad de Vav en las proteínas Rac.

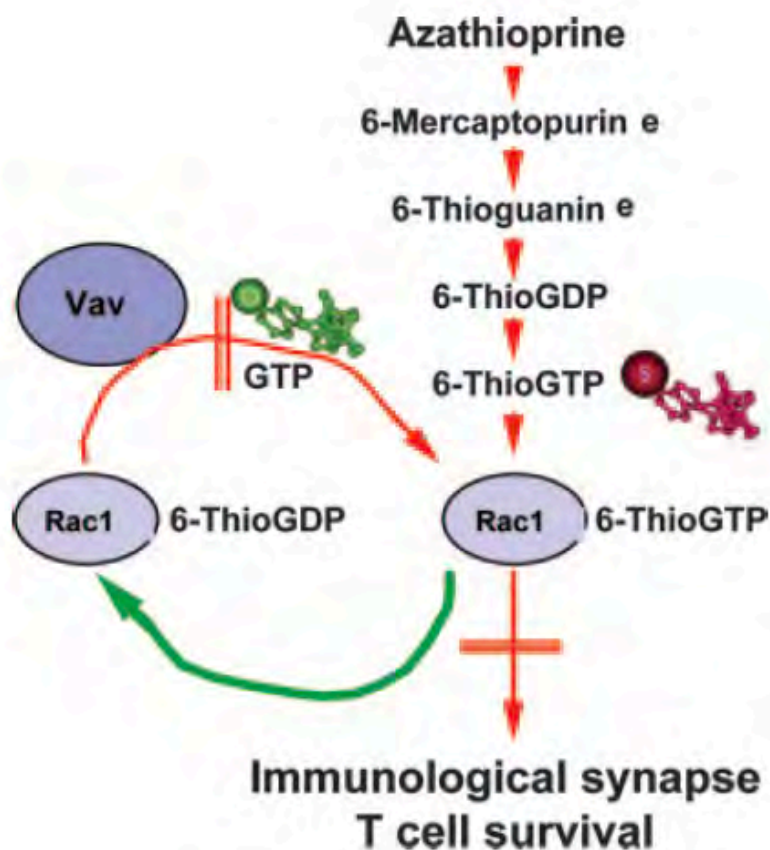


Figura 13: Modelo de inmunosupresión mediada por AZA según Poppe et al (68).

### 1.10. Papel de la Tiopurin-metil-transferasa (TPMT) y de la determinación de su actividad.

Existen polimorfismos de la enzima TPMT que dan lugar a una variabilidad en la respuesta clínica a las tiopurinas. Los alelos TPMT se pueden clasificar en funcionales (1) o no funcional (2, 3A, 3B, 3C, 4) (72). Los polimorfismos más importantes asociados con baja actividad de son TPMT 2, TPMT 3A y TPMT 3C, representando 60-95% de alelos deficientes en la mayoría de las poblaciones (73). Dependiendo del genotipo, los pacientes podrían clasificarse en homocigotos de alelos de alta actividad (dos o más alelos funcionales), heterocigotos con actividad intermedia (un alelo funcional y uno no funcional) y homocigotos con baja actividad (dos alelos no funcionales) (74)

En la población caucásica la actividad de esta enzima (determinada genéticamente) sigue una distribución trimodal. El 89% es homocigota para alelos de alta actividad. Los pacientes con una mayor actividad de TPMT se denominan "hipermetiladores" o "no respondedores" porque principalmente producen metabolitos inactivos de AZA con muy bajas cantidades de metabolitos activos (75). El 11% heterocigota y tan solo el 0.3% es homocigota para alelos de baja actividad. Este último grupo producirá fundamentalmente metabolitos activos aumentando la vía IMPDH y por ende tienen riesgo de sufrir efectos adversos graves, especialmente mielotoxicidad (aplasia medular), además de forma precoz, por lo que debe evitarse el tratamiento con tiopurinas en estos sujetos. Traducido a niveles de TGN, en los pacientes con actividad baja de la TPMT se observan elevadas concentraciones de TGN, mientras que en aquellos con actividad alta las concentraciones de los TGN son bajas.

La utilidad de determinar la actividad de la TPMT radica teóricamente, en poder prevenir la aplasia medular precoz en ese 0,3% de individuos que presenten actividad deficitaria. Existen dos maneras de determinar la actividad de TPMT, una es mediante la medición cuantitativa o fenotípica y otra es determinando el genotipo. Debe recordarse, sin embargo, que la determinación fenotípica de la actividad de TPMT se puede ver limitada si el paciente ha recibido transfusiones sanguíneas en los últimos 2-3 meses (al presentar una actividad TPMT en parte debida a la sangre del donante) y que la determinación del genotipo cuenta con un elevado número de polimorfismos que pueden encarecer el coste de la determinación. Asimismo, es importante tener en cuenta que una actividad intermedia o alta no excluye en modo alguno la posibilidad de mielotoxicidad. Por todo ello, la determinación de la actividad TPMT no es imprescindible para iniciar tratamiento con tiopurinas.

El estudio fenotípico mide la actividad de TPMT en los eritrocitos (76). Si se determinase así, quedaría contraindicado el tratamiento con tiopurinas en el caso de actividad TPMT eritrocitaria <5U/RBC (77). Sin embargo, no existen estudios que demuestren ventaja alguna (ni en eficacia ni en seguridad) de dosificar el fármaco según la actividad TPMT eritrocitaria (78). El grado de actividad eritrocitaria de TPMT parece guardar relación directa únicamente con el intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de mielotoxicidad, que sería corto (de aproximadamente 1.5 meses) en los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad, mientras que sería algo más prolongado en los heterocigotos y más aún en los homocigotos para el alelo de alta actividad.

Por su parte, el beneficio del uso rutinario de la actividad de la TPMT tampoco queda claro.

Así, un estudio determinó prospectivamente los genotipos de TPMT en 67 pacientes consecutivos con enfermedades reumatológicas que estaban iniciando la terapia con AZA en una dosis de 2-3 mg / kg / día (79). 6 de 67 pacientes (9%) eran heterocigotos para la actividad de TPMT, de los cuales 5 interrumpieron el tratamiento el primer mes debido a leucopenia y un paciente no se adhirió a la terapia. La duración media de la terapia fue de dos semanas (r, 2-4 semanas) en el grupo con actividad de TPMT heterocigótica y de 39 semanas (r, 6- 180 semanas) en el grupo con actividad de TPMT "wild-type".

En un segundo estudio se evaluó el genotipo de TPMT en 41 pacientes con enfermedad de Crohn que habían desarrollado mielosupresión grave (definido como una cifra de leucocitos  $<3000$  o de plaquetas  $<100.000$ ) durante el tratamiento con AZA o MP (80). Cuatro pacientes de 41 (10%) tenían baja actividad y 7 (17%) tenían actividad intermedia. Se observó leucopenia precoz en sujetos con actividad intermedia/baja de TPMT, mientras que los pacientes que desarrollaron leucopenia tardía tenían niveles normales de actividad TPMT.

Sin embargo, a pesar de la utilidad teórica del genotipado de TPMT, estudios más recientes como el ensayo TOPIC no encontró beneficio alguno de esta estrategia para reducir la incidencia de mielotoxicidad (81) excepto en heterocigotos con variantes de alto riesgo de TPMT, mientras que el ensayo TARGET no encontró un beneficio en este subgrupo de pacientes (82).

El manejo correcto de los heterocigotos también es controvertido. Los estudios sugieren que entre el 30 y el 60% de los pacientes con actividad intermedia de TPMT desarrollarán mielotoxicidad con la dosis completa de tiopurinas, por lo que las guías recomiendan reducir la dosis en heterocigotos; sin embargo, si guiamos el tratamiento solo por la actividad de TPMT, el 40% de los pacientes serán tratados de forma insuficiente (73,83). Además, solo el 25% de la mielosupresión puede explicarse por una deficiencia de TPMT (84). Distintos estudios han demostrado una elevada concordancia entre la determinación genotípica y la fenotípica, pero no existe consenso sobre cuál es preferible.

Respecto a los costes que supone solicitar la actividad de la TPMT de manera rutinaria, también existe controversia ya que mientras algunos autores consideran que es una estrategia coste-efectiva otros lo consideran coste neutral (1).

Dubinsky et al (85) realizaron un análisis de coste efectividad de medir la actividad de la TPMT y/o realizar la determinación de metabolitos en pacientes con EII tratados con tiopurinas. El análisis incluía los costes directos, así como la velocidad de respuesta al tratamiento y la respuesta sostenida. Cualquiera de las 3 estrategias (TPMT, determinación de metabolitos o ambas a la vez) fue coste-efectiva respecto a no hacer nada. Los autores concluyen que la realización de estas determinaciones puede mejorar los resultados de la AZA y reducir el coste total en pacientes con EC tratados con esteroides, siendo la determinación de TPMT más beneficiosa para la respuesta inicial al tratamiento y la de metabolitos para la respuesta sostenida al tratamiento. Resultados similares se encontraron tanto en el estudio de Winter et al. (86) como en el de Priest et al. (87) que demostraron que el estudio de la actividad de la TPMT antes de iniciar el tratamiento con azatioprina o mercaptopurina es una intervención aceptable y coste efectiva en el manejo de los pacientes con EII.

Un estudio prospectivo con dos estrategias diferentes de tratamiento con azatioprina (step up versus step in) en 29 pacientes con EII, demostró costes más altos en los pacientes en los que se había solicitado la actividad de la TPMT previa a iniciar el tratamiento. Dichos costes eran debidos fundamentalmente a la determinación de la actividad de la TPMT. Sin embargo, estos resultados deben tomarse con precaución ya que el tamaño de la muestra es pequeño y además 15 pacientes abandonaron el tratamiento con AZA.

En resumen, hay pruebas tanto a favor como en contra de la determinación de TPMT y/o metabolitos. Por ello, no es de extrañar, que las recomendaciones de diferentes sociedades no coincidan, aunque todas parecen apoyar la determinación de una manera u otra.

Así, la Asociación Americana de Gastroenterología (88) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (6), recomiendan solicitar la actividad de la TPMT de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con tiopurinas aunque enfatizan que la calidad de la evidencia es baja. Concretamente la AGA (89) considera que no queda todavía claro el beneficio que supone la monitorización rutinaria de la actividad TPMT para guiar la dosis inicial del tratamiento con tiopurinas frente a la estrategia tradicional de dosificar las tiopurinas en función del peso del

paciente. Sin embargo, podría evitar efectos adversos en una pequeña proporción de pacientes (baja calidad de evidencia)

Existen 3 ensayos clínicos (81,82,90) en los que se estudia la estrategia de monitorizar la actividad de la TPMT frente a no hacerlo. En el grupo intervención las recomendaciones de la dosis de tiopurina basaron en el genotipo de TPMT (2 EC) o de la actividad enzimática (1 C). Los pacientes con un genotipo wild-type o con una actividad enzimática normal se les aconsejó empezar con dosis ajustada al peso de 2-2.5 mg/kg/d de AZA o 1-1,5 mg/kg/d MP. A los pacientes heterocigotos o con una actividad enzimática intermedia se les aconsejó reducir la dosis al 50%, y a los pacientes homocigotos o con una actividad muy baja o ausencia total de la actividad enzimática se les aconsejó o bien empezar con dosis entre 0 - 10% de la dosis estándar o bien no tomar. Por el contrario, al grupo control se le aconsejó empezar con dosis ajustadas al peso plenas (1 EC) o graduales (2 EC). En todos los grupos se monitorizaron parámetros bioquímicos (hemograma y enzimas hepáticas). De los 1145 pacientes incluidos en los ensayos clínicos, 1032 90,1% tenían un genotipo salvaje o una actividad enzimática normal como 111 pacientes 9,7% eran heterocigotos como y dos pacientes 0,17% eran homocigotos. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de remisión clínica entre los brazos de tratamiento (RR, 1,03; IC del 95%, 0,84 1,27). Como conclusión, el beneficio de solicitar de manera rutinaria la TPMT es mínimo dada la baja prevalencia de genotipos homocigotos para alelos de baja actividad de la TPMT (91).

Por su parte, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) (2) o la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) (92) han apoyado dicha recomendación, aunque consideran que no es imprescindible antes iniciar el tratamiento.

Por ello, si la técnica está disponible, parece razonable solicitarla antes de iniciar el tratamiento en dependencia de la prevalencia de homocigotos y heterocigotos en cada población (93). Se recomienda que los pacientes con actividad normal de TPMT reciban dosis estándar de AZA o MP y que los pacientes con actividad enzimática de TPMT intermedia reduzcan su dosis de AZA a 1-1.5mg/kg/día o mercaptopurina a 0.5-0.75mg/kg/día (94,95). Los pacientes con actividad de TPMT baja no deberían recibir tratamiento con AZA o MP debido a una alta mortalidad por leucopenia y sepsis (34).

Independientemente de realizar o no la mediación de la actividad de la TPMT antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar análisis de sangre periódicos ya que el riesgo de mielotoxicidad no desaparece (88,91). Asimismo, se podría plantear la realización de controles analíticos habituales de manera que se les pudiese administrar dosis completas desde el inicio del tratamiento y reducir la dosis de azatioprina o mercaptopurina en caso de aparición de efectos adversos dosis-dependientes.

### **1.11. Papel de la Nudix Hidroxilasa 15 (NUDT15).**

En las cohortes asiáticas, las mutaciones TPMT son raras, solo están presentes en 2-5% en comparación con aproximadamente el 10% en poblaciones caucásicas (96). Sin embargo, la leucopenia inducida por tiopurina sigue siendo mayor en las cohortes asiáticas en comparación con las europeas (97). Esto se explica en parte por el reciente descubrimiento de la alta prevalencia de variantes de la Nudix hidroxilasa 15 (NUDT15) en poblaciones asiáticas. NUDT15 desempeña un papel en la desfosforilación de los metabolitos activos TGTP y difosfato de tioguanina (TGDP) en sus formas inactivas, evitando la incorporación de estos metabolitos activos en el ADN y ARN y su efecto en la inducción de apoptosis (98). Se han descritos polimorfismo genéticos asociados a una disminución función de la enzima NUDT15 y niveles elevados de metabolitos activos de tiopurina.

La deficiencia en NUDT15 se ha asociado con un menor tiempo de desarrollo de leucopenia desde el inicio del tratamiento (19 vs 465 días,  $p < 0,001$ ), leucopenia más grave y una menor

tolerancia a la dosis diaria de tiopurinas (0,86 vs 1,53 mg/kg,  $p < 0,001$ ) en comparación con pacientes con alelos normales (97). Varias variantes en el gen NUDT15 se han descubierto recientemente. En pacientes coreanos, la variante p.Arg139Cys se asoció de manera significativa a la leucopenia temprana inducida por tiopurina (OR 35,6,  $p < 0,001$ ) con una sensibilidad del 89,4% y una especificidad del 93,2% [24]. Una asociación menor pero también significativa se encontró en el mismo estudio en pacientes de ascendencia europea (OR 9,5,  $p < 0,001$ ). En pacientes chinos, otras variantes como lq c.415C>T ( $p < 0.001$ ), c.36\_37insGGA GTC ( $p < 0.001$ ), y c.52G> A ( $p=0.04$ ) se asociaron con leucopenia (99).

Los polimorfismos NUDT15 parecen ser predominantes en las poblaciones del sudeste asiático (9,8%) y mucho más raro en poblaciones europeas (0,2-3,5%) (100,101). Diferentes estudios en poblaciones asiáticas han descubierto que se producía alopecia grave en pacientes portadores de homocigotos variantes de NUDT15, algunas de las cuales también experimentaron leucopenia (102,103). Esta complicación puede tener un impacto psicológico significativo en la calidad de vida de los pacientes y como tal resultar en una mala adherencia a la medicación.

El estudio con mayor número de pacientes en población caucásica es el realizado por Walker y col. (101), que incluyó 1077 pacientes europeos de 89 centros. Se encontró que en pacientes con mielosupresión temprana (mediana de 7.7 semanas desde el inicio del tratamiento) había una sobrerrepresentación de variantes de NUDT15 en comparación con pacientes con mielosupresión tardía. Aquellos pacientes con ambas variantes de NUDT15 y TPMT desarrollaron mielosupresión incluso antes, con una mediana de 2.5 semanas. Cualquier paciente portador de una variante en NUDT15 tenía un incremento en el riesgo de mielosupresión independiente de TPMT o de la dosis de tiopurina (OR: 27,3; IC 95%: 9.3-116.7). Un metanálisis reciente que incluye el estudio comentado, encontró que las variantes de NUDT15 en pacientes con EII se asociaron con un riesgo significativamente mayor de padecer leucopenia, de manera similar a lo que se observa con las variantes de TPMT (104). Por ello, los autores recomiendan, que en los pacientes con una variante genética en un solo alelo NUDT15 (heterocigoto) se comience con una dosis de tiopurina entre 30 y 80% de la dosis habitual

Los pacientes con variantes genotípicas de NUDT15 no deberían comenzar tratamiento con tiopurinas [32]. En la actualidad hay estudios de validación de estos polimorfismos en población caucásica, pero la medición NUDT15 antes al comienzo de la tiopurina podría ser una alternativa de una importancia similar a la determinación de la TPMT (83).

### **1.12. Utilidad de la determinación de metabolitos (TGN y MMP).**

La evidencia disponible respecto a la utilidad de la determinación de metabolitos en pacientes en tratamiento con tiopurinas es muy escasa y de baja calidad. Los datos a favor de la rentabilidad de esta estrategia son muy limitados.

Niveles elevados de MMP se han visto asociados a hepatotoxicidad secundaria a tiopurinas.

En el estudio de Sousa et al se observó que los pacientes con niveles de MMP entre 3.615 y 5.700 pmol/ $8 \times 10^8$  tenían un riesgo de hepatotoxicidad cuatro veces mayor (105), aunque estudios posteriores no confirman esta asociación (108). De hecho, en un estudio casi el 90% de los pacientes con alta concentración de MMP no desarrollaron hepatotoxicidad y, en el 40% de los pacientes con hepatotoxicidad, los niveles de MMP estaban por debajo del límite de riesgo (108). Por ello parece que los niveles elevados de MMP deberían asociarse a otro tipo de alteraciones, como la hipertransaminasemia, para poder ser considerados marcadores de hepatotoxicidad (109).

Hay pocos estudios que hayan valorado cuáles son los niveles de TGN normales o asociados a toxicidad.

En un estudio de 2005 de Neurath et al. (110) los autores utilizaron un test altamente sensible que medía los niveles de TGTP y sus precursores monofosfatos de 6-tioguanosina y difosfatos de 6-tioguanosina (TGDP). Lo utilizaron en 50 pacientes con EC y pudieron comprobar que los niveles de TGN mostraron una correlación significativa con las concentraciones de TGDP más TGTP, lo que sugiere que el TGTP activo y su precursor inactivo TGDP son los principales metabolitos dentro del TGN.

Niveles de TGN por encima de  $230\text{-}235\text{ pmol}/8\times 10^8$  hematíes se han asociado con la respuesta clínica, y más de  $450\text{ pmol}$  se han asociado con un mayor riesgo de mielotoxicidad (105,16). En cuanto a la cicatrización de la mucosa, se propone un nivel de corte de  $397\text{ pmol}/8\times 10^8$  (alta especificidad, pero baja sensibilidad: 86,7 y 35,3%, respectivamente) (106). En pacientes chinos, un punto de corte entre  $180\text{ y }355\text{ pmol}/8\times 10^8$  se ha asociado con remisión (107).

Los pacientes con niveles de TGN  $> 100\text{ pmol}/8\times 10^8$  mostraron mejores tasas de respuesta, en promedio, que los pacientes con niveles más bajos. Además, el subgrupo de pacientes con mayores niveles de TGN y aumento de TGDP mostró un peor resultado, con tasas de respuesta más bajas, más brotes y mayor demanda de infliximab que los pacientes con alto TGN, bajo TGDP y niveles predominantemente detectables de TGTP. Los autores concluyen que la cuantificación de los niveles de TGTP podría ser útil para monitorizar la terapia con azatioprina en pacientes con EII. Además, sugieren que los niveles de TGDP de más del 15% de los niveles totales de TGN pueden ser un parámetro útil para predecir una respuesta deficiente en un subgrupo de pacientes tratados con azatioprina.

Moreau et al publicaron un meta-análisis (111) que incluyó 17 estudios con un total 2049 pacientes y estableció una asociación entre los niveles de nucleótidos de 6-tioguanina y las tasas de remisión clínica en pacientes con EII (12 cohortes de EII adultos y 5 pediátricas), 15 se diseñaron como estudios transversales para evaluar la distribución de los niveles de TGN en pacientes en diferentes etapas de la actividad de la enfermedad; solo 2 estudios fueron cohortes prospectivas. El 53,6% de los pacientes estaban en remisión clínica en el momento de la medición de TGN. La sensibilidad y especificidad de unos niveles de  $\text{TGN} > 230\text{ pmol}/8\times 10^8$  en la identificación de pacientes en remisión fue del 63% y 53% respectivamente (área bajo la curva  $n 0,63$ ). Entre los pacientes con enfermedad activa, el 66% tenían  $\text{TGN} < 230\text{ pmol} / 8 \times 10^8$  y el 34% tenía  $\text{TGN} > 230\text{ pmol}/8\times 10^8$ ; sin embargo, entre los pacientes en remisión, el 50% tenían niveles de  $\text{TGN} > 230\text{ pmol}/8\times 10^8$  y el 50% tenían niveles de  $\text{TGN} < 230\text{ pmol}/8\times 10^8$ . En resumen, la OR para la remisión clínica entre pacientes con niveles de nucleótidos de TGN en un valor de corte entre  $230\text{ y }260\text{ pmol}/8\times 10^8$  fue de 3.15 (IC 95%, 2.41-4.11;  $P = 0.0001$ )

Dos pequeños estudios aleatorizados, uno doble ciego en los Estados Unidos, y otro abierto alemán compararon la determinación de metabolitos de tiopurina para modificar la dosis de AZA, frente a dosis estándar de AZA basada en el peso (112,113).

En el ensayo de Dassapoulos et al., la intervención incluyó la determinación de TPMT para guiar la dosificación, seguida de una adaptación prospectiva de la dosis guiada por TGN y se comparó con la dosificación empírica basada en el peso con aumento gradual de la dosis si se toleraba bien (112). El ensayo alemán es algo diferente ya que a todos los pacientes se les inició inicialmente la dosificación guiada por niveles de TPMT, y se aleatorizaba a los pacientes a adaptar la dosis guiada por TGN o la dosificación continuada basada en el peso (113).

En el análisis agrupado de ambos ensayos, a las 16 semanas hubo una proporción numéricamente mayor de pacientes que lograron la remisión clínica con la adaptación de la dosis de rutina guiada por TPMT en comparación con la dosificación estándar basada en el peso (42% vs. 31,6%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR, 1,44; IC del 95%, 0,59 3,52).

Ambos estudios fueron finalizados de manera precoz por el reclutamiento lento de los pacientes y por la dificultad a la hora de concretar objetivos, existiendo una alta probabilidad de sesgos.

Hubo una alta tasa de abandono del estudio por parte de los pacientes en ambos ensayos (33% 46%).

Tabla 13: Monitorización del tratamiento con tiopurinas basada en la determinación de metabolitos. Tabla modificada de referencia (1).

TGN	MMP	Causa	Consecuencia	Recomendaciones
Alto o Normal	Bajo	Dosis terapéutica	Control de actividad	Continuar tratamiento
		Refractariedad (si no hay respuesta)	Refractariedad (si no hay respuesta)	Cambiar tratamiento
Alto	Alto	Sobredosis	Mielotoxicidad Hepatotoxicidad	Reducir dosis
		Refractariedad (si no hay respuesta)	No control de actividad	Cambiar tratamiento
Alto	Bajo	Baja actividad de TPMT	Riesgo de mielotoxicidad	Reducir dosis
		Refractariedad (si no hay respuesta)	No control de actividad	Cambiar tratamiento
		Respuesta	Control de actividad	Continuar monitorizando
Bajo	Alto	Hipermetiladores	No control de actividad Hepatotoxicidad	Reducir dosis (25-50%) Añadir alopurinol
Bajo	Bajo	Infradosificación	No control de actividad	Aumentar dosis
		No tratamiento		Evaluar la adherencia

Niveles de TGN: bajos (<230-235 pmol/8x10<sup>8</sup>), altos (>450 pmol/8x10<sup>8</sup>), normal (230-450 pmol/8x10<sup>8</sup>)  
Niveles de MMP: altos (>5700 pmol/8x10<sup>8</sup>), bajos (<<5700 pmol/8x10<sup>8</sup>)

Tabla 14: paciente en tratamiento con Tiopurinas y respuesta insuficiente o toxicidad. Interpretación de la determinación de niveles de metabolitos de tiopurinas. Modificado de referencia (16).

Causa	Falta de cumplimiento	Infradosificación	Hipermetilación	Refractariedad Auténtica	Actividad TPMT baja o nula
Nivel de TGN	Bajo o Indetectable	Bajo (<230)	Bajo (<230)	Terapéutico (230-400) o alto (>400)	Alto (>400)
Nivel de MMP	Bajo o Indetectable	Bajo o normal	Alto	Normal o alto	Bajo(<5700)
Riesgos	Mal control de la enfermedad	Mal control de la enfermedad	Hepatotoxicidad Mal control de la enfermedad	Hepatotoxicidad, mielotoxicidad, Mal control de la enfermedad	Mielotoxicidad
Recomendación	Educación	Aumento de dosis	Tratamiento con Alopurinol	Cambio de tratamiento	Reducir dosis al 50% o cambio de tratamiento

Unidades: pmol/8x10<sup>8</sup> GR

En los pacientes con EII activa tratados con tiopurinas, o reacciones adversas derivadas de dicho fármaco, La estrategia de guiar el tratamiento en base a los niveles de metabolitos en lugar de realizar cambios de manera empírica, puede resultar beneficiosa (91). Sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados ni estudios prospectivos que comparen modificaciones terapéuticas basadas en la manera tradicional (empírica) vs con medición de los metabolitos.

Existe un estudio observacional retrospectivo de un solo grupo que expone sus resultados en dependencia de que las modificaciones del tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII fuesen concordantes o discordantes a lo propuesto por un algoritmo (114). En este estudio 25 de 63 pacientes fueron considerados refractarios a terapia con tiopurina a pesar de la dosis adecuada (TGN, 230 450 pmol/8x10<sup>8</sup> hem; MMP normal o alta), 18 recibieron una dosis insuficiente (TGN <230 pmol/8x10<sup>8</sup>, normal MMP), 6 no tuvieron una adherencia adecuada, 8

sufrieron una sobredosis ( $TGN > 450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ ) y 6 se consideraron hipermetiladores (TGN bajo, MMP alto, con relación  $MMP/TGN > 11$ ). Entre los pacientes considerados refractarios; las modificaciones terapéuticas fueron concordantes con las sugerencias del algoritmo en 12 de 12 (100%) y solo en 1 de 13 de los pacientes (7,7%) mejoraron cuando se realizaron cambios de tratamiento discordantes al algoritmo sugerido. En 4 pacientes en los que la dosis de tiopurina se incrementó a pesar de los niveles estaban en "rango terapéutico", 3 no respondieron y 1 desarrolló toxicidad.

Entre pacientes infradosificados, en 13 de 15 pacientes (86,7%) en los que se optó por una escalada de dosis concordante con el algoritmo se logró remisión clínica. En uno de ellos se aumentó dosis de manera discordante con lo propuesto por el algoritmo, sin conseguir remisión clínica (1 de 1) mientras que si se hubiera añadido otra molécula terapéutica (antiTNF o esteroides) en lugar de aumentar la dosis de tiopurinas, la remisión clínica podría haberse alcanzado en 2 pacientes. De los 7 pacientes considerados como no respondedores a pesar de niveles supraterapéuticos de TGN, en 5 pacientes y de acuerdo con el algoritmo, se optó por cambiar a otra terapia alternativa independientemente de que se incrementase o no la dosis de tiopurinas. Se produjo remisión clínica en 100% (5 de 5). En 2 pacientes en los que la dosis se mantuvo igual o se redujo se produjo fracaso terapéutico. Entre los hipermetiladores de MMP, en 4 de 4 pacientes (100%) se disminuyó la dosis de tiopurina mediante la adición de Alopurinol u otras terapias alternativas, de acuerdo con el algoritmo, resultando en una remisión clínica en 4 de 4 pacientes (100%), mientras que disminuir únicamente la dosis del fármaco, resultó en ausencia de mejoría clínica en 2 de 2 pacientes.

En resumen y según este único estudio, se observaron diferencias en los resultados de los pacientes en dependencia de que las decisiones sobre las modificaciones del tratamiento concordasen o no con las propuestas por el algoritmo. En general, si los cambios se realizaban de manera concordante con el algoritmo, era estadísticamente más probable obtener respuesta clínica en comparación a la realización de estos, de manera discordante con el algoritmo (36 de 42 frente a 3 de 18; RR, 5,15; IC del 95%, 1,82 14,56). A pesar de las conclusiones, los resultados deben tomarse de manera muy cautelosa por el escaso tamaño muestral.

La estrategia seguida para establecer los puntos de corte terapéuticos de TGN es subóptima para discriminar qué pacientes pueden o no responder a las modificaciones de un tratamiento específico y con la evidencia disponible en la actualidad no es posible determinar si esos puntos de corte deberían ser diferentes en dependencia de tener EC o CU. Además, los límites establecidos de TGN no están bien establecidos cuando las tiopurinas se utilizan como terapia concomitante para disminuir los anticuerpos contra fármacos biológicos. Por otra parte, los hallazgos incidentales durante la medición de metabolitos pueden dar lugar a modificaciones de tratamiento injustificadas y no queda claro si niveles subóptimos de TGN deberían ser diferentes en dependencia de si el paciente está en tratamiento en monoterapia con tiopurinas o combinado con biológicos.

La monitorización de niveles en pacientes con EII activa o que han tenido reacciones adversas medicamentosas (RAM) permite ajustar la dosis del fármaco a las propuestas por el rango considerado como terapéutico de manera que mejore o incluso desaparezca el efecto adverso experimentado por el paciente. Sin embargo y como hemos expuesto anteriormente, el punto de corte de TGN comúnmente utilizado ( $> 230 \text{ pmol} / 810^8$  hematíes) puede ser subóptimo (16). Hay que considerar que es probable que exista un sesgo a la hora de tener en cuenta estos puntos de corte, ya que la mayoría de estudios que los evalúan son ensayos sin estandarización de la técnica utilizada (y por tanto no reproducibles).

Hay pocos estudios que evalúen si el obtener niveles de fármaco considerados en rango terapéutico realmente se asocian a tasas más altas de remisión. La evidencia disponible no informa si estos puntos de corte propuestos debieran o no ser diferentes en pacientes con CD y



UC. Tampoco está claro si los valores de corte considerados como óptimos de TGN, pueden ser diferentes en pacientes en monoterapia con tiopurinas (donde el objetivo es controlar la actividad de la enfermedad) y los pacientes en quienes se usan tiopurinas junto con anti-TNF u otros agentes biológicos (donde el objetivo principal puede ser disminuir la inmunogenicidad).

En un estudio transversal, Yarur et al (77) observaron una correlación moderada entre los niveles de TGN y anti-TNF; y un punto de corte de  $TGN > 125 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  hematíes se asoció con niveles altos de anti-TNF y curación de la mucosa en comparación con pacientes con  $TGN < 125 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ . El nivel de anti-TNF fue numéricamente mayor en pacientes con  $TGN > 252 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  en comparación con pacientes con TGN 125-176 pmol /  $8 \times 10^8$  hematíes (17,8 mg/mL frente a 13,4 mg/mL), aunque no supuso una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.12$ ).

Contradictoriamente a lo anterior, 2 estudios tumban el fundamento de dosificar las tiopurinas en base a niveles de metabolitos (88). En ambos estudios se lleva a cabo un incremento de la dosis de tiopurinas en dependencia de la sintomatología clínica de cada paciente en lugar de en base a los niveles de metabolitos, observándose un incremento significativo de las concentraciones de 6 tioguanina y remisión clínica. Los puntos de corte de los niveles de metabolitos considerados efectivos se establecieron retroactivamente. En muchos de los pacientes de ambos estudios no se siguió el algoritmo recomendado de ajuste de dosis de acuerdo con el peso (2-2.5 mg/kg de peso corporal para AZA y 1-1.5 mg/kg de peso corporal para MP).

Dubinsky et al (5) también observaron que, en algunos pacientes, el aumento de la dosis de tiopurina resultó en una desviación del metabolismo de las tiopurinas hacia la formación de MMP en lugar de TGN, de manera que estos pacientes no lograron alcanzar la remisión y además desarrollaron hepatotoxicidad derivada de la presencia de niveles elevados de MMP.

Cuatro estudios retrospectivos no comparativos, consideran eficaces la estrategia de medir niveles de metabolitos. Seleccionaron un grupo de pacientes con EII activa considerados no adherentes al tratamiento con tiopurinas o que había tenido RAM derivadas de dicho tratamiento (115,116,117,118) y para evaluar si los niveles de fármaco eran los adecuados se tuvo en cuenta de manera independiente en cada uno de los pacientes; modificación en el manejo (dosis de tiopurinas, cambio a otro fármaco diferente o cirugía), mejoría clínica o remisión (basada en el criterio médico o en la resolución de efectos adversos). Sin embargo, ninguno de los estudios anteriores publicó resultados derivados de cambios de tratamiento realizados de manera empírica en lugar de con niveles. Ninguno de los estudios utilizó scores de actividad de la EII (Mayo o Harvey Bradshaw) ni de curación mucosa.

Los datos sugieren que, en más de la mitad de los pacientes, la estrategia de ajuste de tratamiento basada en niveles de metabolitos obtuvo remisión o mejoría clínica, y que en más de un tercio de pacientes dio lugar a desaparición de los efectos adversos relacionados con las tiopurinas (91).

Como hemos explicado en apartados anteriores, el metabolismo de las tiopurinas es complejo y variable de unos individuos a otros. La mayoría de las personas metaboliza preferentemente hacia 6TG (acción terapéutica pero también mielotoxicidad). Sin embargo, algunas personas son hipermetiladores generando preferentemente MMP (menor eficacia y mayores efectos adversos) (16). Los pacientes con niveles de TG superiores a  $230 \text{ pmol}/x 10^8$  hematíes alcanzan respuesta clínica en un 84% frente a un 18% de los casos con niveles más bajos (OR: 3.27). Niveles elevados de TG ( $> 450 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  hematíes) se relacionan con la aparición de mielotoxicidad y citopenia. Niveles bajos de 6TG y niveles altos de MMP (sujetos hipermetiladores) obtienen menores tasas de respuesta terapéutica y una mayor hepatotoxicidad. Por tanto, la determinación de metabolitos podría resultar útil para identificar a pacientes hipermetiladores, a sujetos infradosificados y a los no adherentes al tratamiento (16).

### 1.12.1. Cuando medir los metabolitos.

Los niveles de metabolitos alcanzan su estabilidad en sangre a las 4 semanas del inicio del tratamiento. Sin embargo, no se ha demostrado que la optimización precoz aporte una evolución más favorable de la EII, por lo que esta estrategia no se recomienda (16).

Los resultados del estudio METAZA concluyeron en que la determinación de metabolitos al iniciar el tratamiento con tiopurinas (a las 4 semanas) no ayudaba a determinar la respuesta clínica al mismo (78).

Las circunstancias en las que podría plantearse la medición de niveles de metabolitos (16) podrían incluir:

- a) Pacientes con ausencia de respuesta o respuesta parcial tras 3-6 meses de tratamiento.
- b) Pacientes con sospecha de mala adherencia terapéutica.
- c) Aparición de efectos secundarios tales como citopenia o hepatotoxicidad.

En la siguiente tabla se resumen los puntos más relevantes en relación con el control del tratamiento mediante determinación de metabolitos de las tiopurinas.

*Tabla 15: Ajuste de tratamiento en dependencia de la determinación de metabolitos. Puntos principales.*

<b>Ajuste de tratamiento mediante la determinación de metabolitos.</b>
⇒ Útil ante la sospecha de falta de adherencia o pacientes infratratados
⇒ Útil en caso de hepatotoxicidad o mielotoxicidad.
⇒ El tratamiento combinado de tiopurinas + dosis bajas de alopurinol monitorizado mediante niveles de metabolitos puede ser una estrategia en pacientes hipermetiladores que desarrollan fallo de respuesta al tratamiento o hepatotoxicidad.
⇒ La asociación de tiopurinas + biológicos (antiTNF, especialmente infliximab) disminuye la inmunogenicidad y se asocia a mayor eficacia, aunque con mayor toxicidad.

### 1.13. Interacciones farmacológicas.

Algunos estudios realizados in vitro con una TPMT recombinante han podido objetivar una inhibición reversible de la misma a consecuencia de aminosalicilatos tales como mesalazina, sulfasalazina, olsalazina y balsalazida; fármacos de primera elección para la inducción y mantenimiento de la remisión en Enfermedad Inflamatoria Intestinal leve, sobre todo en la colitis ulcerosa (126,127,128).

Sulfasalazina, mesalazina y su principal metabolito, acetil 5-ASA (Ac-5-ASA), inhiben la actividad de TPMT en los glóbulos rojos de la EII pacientes con diferentes fenotipos de TPMT (intermedio, actividad normal, muy alta); siendo sulfasalazina el inhibidor más fuerte (produciendo 50% de inhibición [IC50] 9-17  $\mu\text{mol/L}$ ) con concentraciones plasmáticas equivalentes similares en pacientes con EII (15-77  $\mu\text{mol/L}$ ), lo que sugiere que tiene el potencial de inhibir la TPMT en condiciones in vivo (129).

En un estudio de interacción farmacológica; paralelo no aleatorizado de 8 semanas, la frecuencia de leucopenia clínicamente importante (recuento de leucocitos  $\leq 3,5 \times 10^9 / \text{L}$ ) aumentó un 50% en pacientes con EC con azatioprina / mercaptopurina durante la administración concomitante terapia con sulfasalazina o mesalazina (130). Sin embargo, los niveles de TGN sólo aumentaron

de manera significativa con sulfasalazina ( $p=0.013$ ), manteniéndose la actividad de la TPMT sin cambios.

Otro estudio monitorizó la actividad del ATP de manera prospectiva a lo largo de un año en 21 pacientes con enfermedad de Crohn que se asignaron de manera aleatorizada a tratamiento postquirúrgico con azatioprina o con mesalazina. Durante las visitas se midió la actividad de la TPMT que no mostró diferencias entre los dos grupos de pacientes (131). Estos datos demuestran que la actividad de la TPMT no se incrementa de manera significativa durante el tratamiento de mantenimiento con tiopurinas, hecho que también se ha objetivado en niños con LLA y tratamiento con MCP (132,133).

Como conclusión, la razón por la que los niveles de tioguanina se incrementan bajo el tratamiento con azatioprina/mercaptopurina y mesalazina concomitante no está clara. Algunos investigadores abogan por la relevancia clínica de un efecto sinérgico de la mesalazina sobre el tratamiento con tiopurinas (134,135).

También se han objetivado interacciones farmacológicas de azatioprina/mercaptopurina con diuréticos o AINES. Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estudios *in vivo* sugieren que solamente la furosemida tiene el potencial de inhibir la actividad de la TPMT en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (129).

Alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que cuando se suma a la tiopurina incrementa su metabolismo a 6 tioguanina mediante la vía de la 5-IMPHD. Es capaz de incrementar x5 la biodisponibilidad oral de la mercaptopurina (60), produciendo pancitopenia grave en los pacientes con polimorfismos compatibles con ausencia total de actividad de la TPMT (136), mientras que en los hipermetiladores los niveles de 6TG están por debajo de  $<230-400 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  y/o los niveles de MMP están por encima  $5,700-6,000 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  (137) lo que confiere alto riesgo de hepatotoxicidad y refractariedad al tratamiento con tiopurinas (138)

Existe un estudio en el que se administró alopurinol para mejorar la eficacia de la azatioprina en 15 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal no respondedores (139). Cómo se esperaba los niveles de 6 tioguanina se incrementaron de manera significativa de 186 a 385 pmol /  $8 \times 10^8$  hematíes ( $p < 0.001$ ) pero con una reducción inversa de la 6 mercaptopurina de 10380 a 1732 pmol /  $8 \times 10^8$  hematíes ( $p < 0.001$ ). Los investigadores concluyeron que la administración de alopurinol en pacientes no respondedores a tiopurinas parece ser efectiva porque se desvía la metabolización a la formación preferente de TGN, aunque el mecanismo por el que esto se produce es desconocido.

Esta combinación de alopurinol y tiopurinas puede emplearse en ciertas circunstancias, pero contando siempre con vigilancia estrecha y determinación de metabolitos. Quizás podría ser útil en casos de hepatotoxicidad en relación con el tratamiento tiopurínico, así como en la respuesta parcial en paciente hipermetiladores (140,141,142). La dosis de alopurinol que se suele utilizar en tratamiento combinado es baja (100 mg/día), asociándose a escasos efectos secundarios. El más frecuente es el exantema, generalmente autolimitado, pero pueden presentarse otros como dispepsia, cefalea, vértigo, alteraciones del gusto y de la vista, hipertensión, alopecia, hepatotoxicidad o ginecomastia; se han descrito casos puntuales de necrólisis epidérmica tóxica asiático (140). Respecto a la mercaptopurina se recomienda reducir la dosis al 25% de la dosis estándar en pacientes en tratamiento concomitante con alopurinol.

En un ensayo clínico aleatorizado reciente se objetivó respuesta clínica al tratamiento combinado de alopurinol y dosis bajas de tiopurinas a partir de la semana 2, lo que sugiere un inicio de acción más rápido, probablemente en relación con un incremento rápido de los niveles de TGN (141). Algunos autores sugieren ajustar la dosis de la terapia combinada basándose en los niveles de tioguanina cuatro semanas después de haber empezado el tratamiento coma cuatro semanas después de cualquier cambio en las dosis y cada 6-12 meses (140)

Existen series de casos que indican un descenso de la anticoagulación en pacientes con tratamiento concomitante con tiopurinas, siendo necesario un ajuste de dosis para evitar complicaciones de sangrado (143,144,145).

#### **1.14. Reacciones adversas asociadas al tratamiento con tiopurinas.**

La aparición de efectos adversos en el tratamiento con tiopurinas es relativamente frecuente con cifras muy variables entre unos estudios y otros ya que las definiciones utilizadas no son homogéneas entre los estudios. En un estudio sobre la base de datos ENEIDA (3.931 pacientes tratados) (146), los eventos adversos ocurrieron en una mediana de 1 mes después de comenzar el tratamiento y la incidencia acumulada de eventos adversos fue del 26%, con un riesgo anual del 7% por paciente-año de tratamiento. El 17% de los pacientes interrumpió el tratamiento con tiopurina debido a eventos adversos y de éstos el 37% reanudó las tiopurinas. Más de la mitad de los pacientes que reiniciaron el tratamiento con tiopurina después de su interrupción debido a eventos adversos lo toleraron y se produjeron nuevamente reacciones adversas en el 40%.

Fraiser et al (147) analizaron un total de 622 paciente tratados con azatioprina (272 enfermedad de Crohn, 346 colitis ulcerosa y 4 colitis indeterminada) de 2205 pacientes que acudieron a la clínica de EII de Oxford desde 1968 hasta 1999. Las tasas generales de remisión fueron del 45% para la EC y del 58% para la CU. De los 424 pacientes que recibieron tratamiento durante más de seis meses, las tasas de remisión fueron 64% y 87% respectivamente. La proporción de pacientes que permanecieron en remisión al año, tres y cinco años fue de 0.95, 0.69 y 0.55, respectivamente. Después de suspender la azatioprina, la proporción de pacientes que permanecieron en remisión a 1, 3 y 5 años fue de 0.63, 0.44 y 0.35 (222 pacientes). La duración del tratamiento con azatioprina no afectó la tasa de recaída después de suspender el tratamiento ( $p = 0.68$ ). Al final del periodo del estudio (20 años), 517 pacientes habían interrumpido el tratamiento, 203 pacientes lo suspendieron voluntariamente tras 2 años de tratamiento (39%) estando en remisión clínica. Un total de 152 pacientes, (28%) suspendieron la medicación por efectos adversos, siendo los más frecuentes las náuseas y vómitos (68 pacientes). Otras razones para la interrupción de la medicación fueron que se consideró que la medicación era ineficaz ( $n=46$ ), precisaron cirugía ( $n=68$ ), preocupación por los posibles efectos secundarios a pesar de no experimentarlos ( $n=41$ ), o deseo de gestación ( $n=7$ ).

Los efectos secundarios de AZA y MCP ocurren en aproximadamente en el 10 - 15% de pacientes con EII y clásicamente se han dividido en dosis dependientes, el más relevante es mielotoxicidad, que sucede hasta en un 2% de los pacientes, o idiosincrásicos que son generalmente más frecuentes e incluyen intolerancia digestiva, pancreatitis, fiebre, artralgias, mialgias, exantema y algunos casos de hepatotoxicidad (148)

Tanto la mielotoxicidad como la hepatotoxicidad pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Al inicio de este deben hacerse controles analíticos más frecuentes pudiendo espaciarse después, aunque sin interrumpirse nunca.

##### 1.14.1. Mielotoxicidad.

La tasa de mielotoxicidad (leucopenia, leucocitos  $<3 \times 10^9/L$ ; neutropenia, neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/L$ ; anemia, Hb  $<10\text{mg/dL}$ ; trombocitopenia  $<100 \times 10^9/L$ ) (149) es de aproximadamente el 3% por paciente y año de tratamiento, y la de mielotoxicidad grave alcanza el 0,9% (neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/L$ ) (93). Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, ya sea de manera súbita o progresiva (150) y parece que la probabilidad de aparición depende de la actividad de la TPMT. En pacientes homocigotos con baja o nula actividad de TPMT (0,3% de los pacientes) o en los heterocigotos (5-10% de los pacientes), el desarrollo de mielotoxicidad es significativamente más frecuente (151). No obstante, en la mayoría de los casos, la mielotoxicidad es independiente de la TPMT y puede deberse a razones como factores genéticos o a infecciones virales.

Se encontró leucopenia asintomática en 37 de 739 pacientes (5%) que generó una disminución de la dosis de tiopurinas (150). En 9 pacientes (1%) se identificó leucopenia grave ( $<2 \times 10^9/L$ ), 5 de los cuales desarrollaron sepsis, neumonía o infecciones de las vías respiratorias superiores y de éstos 2 fallecieron. Debe tenerse en cuenta que a pesar de que la leucopenia/neutropenia es el efecto adverso hematológico más frecuente, puede resolverse con la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (152).

El riesgo de mielotoxicidad significativa se relaciona con la cifra de neutrófilos. En pacientes con neutropenia leve (neutrófilos entre  $1.5-1 \times 10^9/L$ ) se recomienda reducir la dosis de azatioprina/mercaptopurina al 50%. Una vez que el recuento celular se ha normalizado es posible volver a administrar la dosis completa del fármaco en muchos casos (83,85,101).

En casos de neutropenia moderada (neutrófilos  $< 1 \times 10^9/L$ ) es necesaria la suspensión del tratamiento pudiendo intentarse nuevamente la tolerancia con dosis menores (50% de la dosis inicial) tras la normalización de los neutrófilos, y si se repite la neutropenia, suspender definitivamente el fármaco (102).

En caso de neutropenia grave (neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$ ) se suspende definitivamente el tratamiento. Otros efectos adversos hematológicos, como la linfopenia, trombocitopenia o anemia significativas, fueron menos frecuentes (93).

En los pacientes hipermetiladores con metabolismo preferente hacia MMP una posible estrategia (comentada en apartados anteriores de la tesis) es reducir al 50% la dosis de tiopurinas y asociar 100 mg de Alopurinol con el objetivo de conseguir aumentar los niveles de TGN en sangre. En caso de optarse por esta estrategia se aconseja una monitorización más estrecha por el mayor riesgo de mielotoxicidad.

#### 1.14.2. Hepatotoxicidad.

La hepatotoxicidad aparece en al menos el 1,4% de casos por paciente y año de tratamiento (156,157). Puede seguir un patrón idiosincrásico o dosis-dependiente y puede ser causa de la retirada de la terapia. El daño hepático es más frecuente en los primeros meses. Se define como incremento de transaminasas  $>2$  veces el límite superior de la normalidad, o de la fosfatasa alcalina  $>2$  veces el límite superior de la normalidad (93). No es infrecuente observar un aumento leve de bilirrubina indirecta, por mielopoyesis ineficaz. Las elevaciones leves y transitorias de transaminasas se observan con cierta frecuencia y carecen de consecuencias clínicas.

Pueden presentarse 3 tipos fundamentales de hepatotoxicidad (16):

- 1) Síndrome de hipersensibilidad. Aparece en las primeras 2-3 semanas de tratamiento y puede controlarse con la disminución de la dosis en algunos pacientes.
- 2) Reacción colestásica idiosincrásica, en la que aumentan de forma llamativa la bilirrubina y la fosfatasa alcalina junto a las transaminasas y obliga a la suspensión del tratamiento.
- 3) Lesión endotelial dosis-dependiente tardía. Engloba la hiperplasia nodular regenerativa que se manifiesta predominantemente por hipertensión portal con trombocitopenia pudiendo presentar una bioquímica hepática normal; la enfermedad venooclusiva y la peliosis hepática y que obligan a la suspensión del tratamiento. Hay diversos factores de riesgo para hiperplasia nodular regenerativa, como son el sexo masculino, tener una EC y la resección del intestino delgado  $>50$ cm.

En pacientes con hepatotoxicidad puede ser suficiente con el descenso de dosis (al 50%) con controles estrechos en las semanas posteriores para intentar luego la tolerancia de la dosis

inicial. Otra estrategia es la administración de dosis fragmentada (cada 12 h). En los casos en los que desarrollan hepatotoxicidad de mayor intensidad (no existe un límite definido) o ictericia, y en aquellos en los que no se normalizan los enzimas hepáticos tras la reducción de dosis de tiopurinas, precisarán la retirada del fármaco. Lo mismo sucede en el caso de la hiperplasia nodular regenerativa.

Si la hepatotoxicidad se ha producido en el contexto del uso de azatioprina, se puede emplear en su lugar mercaptopurina antes de descartar las tiopurinas, con éxito en un elevado porcentaje de casos (158,153,159)

#### 1.14.3. RAM a corto plazo (Idiosincrásicas o dosis-independiente).

Los efectos adversos idiosincrásicos suelen aparecer a corto plazo, al inicio del tratamiento, antes de 3 meses y fundamentalmente las primeras semanas tras inicio del tratamiento. Suelen ocurrir con dosis bajas del fármaco y cesan rápidamente (48-72h) tras la suspensión del fármaco (153), hecho que facilita su diagnóstico en caso de duda.

Dentro de las RAM idiosincrásicas destacan las siguientes (154,155):

- 1) Pancreatitis (3,3%) definida como dolor y elevación de lipasa  $\times$  3 veces el límite superior de la normalidad. Generalmente son leves y se resuelven tras la supresión de AZA o MCP, que debe ser definitiva.
  - En algunos pacientes pueden producirse elevaciones de enzimas pancreáticas de bajo rango no asociadas a síntomas y que no precisan modificaciones terapéuticas; por ello no deben realizarse estas determinaciones si no existe sospecha clínica de pancreatitis, ya que podrían resultar en una suspensión inadecuada del tratamiento.
- 2) Reacciones alérgicas incluida la erupción cutánea (2,0%)
- 3) Infecciones (7,4%)
- 4) Náuseas, vómitos y malestar (hasta el 8% de los casos).
  - En los pacientes con intolerancia digestiva a azatioprina pueden probarse alternativas como fraccionar la dosis en 2 tomas, administrar el fármaco tras la comida, y/o tomar parte de la dosis al acostarse. En caso de mantenerse el efecto adverso, existe la opción de cambiar a mercaptopurina a dos equivalentes, con éxito en aproximadamente la mitad de los pacientes (148)
- 5) Artralgias
- 6) Diarrea (que se puede confundir con un brote de la enfermedad)
- 7) Hipersensibilidad (en casos de gravedad puede manifestarse con erupción, fiebre, hipotensión y disfunción hepática)

Existen una serie de síntomas mal definidos, como fiebre y cuadro pseudogripal, artralgias, eritema nudoso y dermatitis neutrofílica, que pueden aparecer como efecto adverso y que a veces cuesta reconocer como tal. Estas reacciones pueden aparecer hasta en el 1% de los pacientes, también al principio del tratamiento.

#### 1.14.4. RAM a largo plazo.

Las infecciones son un riesgo teórico del tratamiento a largo plazo como resultado de la inmunosupresión general, incluyendo infecciones virales como herpes zóster, herpes simple, citomegalovirus, VEB, virus del papiloma (158,160) hepatitis A y B e infecciones bacterianas tales como absceso hepático, neumonía y flebitis séptica (161,162)

Parece que el riesgo se incrementa cuando las cifras de neutrófilos son menores de  $1 \times 10^9/L$ , sin embargo, estas infecciones también se han reportado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que no reciben inmunosupresores, y no parece que los pacientes

inmunodeprimidos con tiopurinas tengan un riesgo mayor de padecerlas que aquellos bajo tratamiento corticoideo (163). De hecho, el riesgo de infecciones oportunistas potencialmente letales es mayor en pacientes en tratamiento con corticoides que aquellos en tratamiento con tiopurinas (164)

GETECCU sugiere realizar un primer control clínico-analítico a los 15 días del inicio del tratamiento, un segundo control al mes y el tercero a los 2 meses. Posteriormente se pueden espaciar los controles de manera trimestral. En pacientes estables sin efectos adversos, pasado el año de tratamiento con azatioprina/mercaptopurina, sería suficiente realizar controles analíticos cada 4-6 meses (16).

Se adjunta una tabla (i6) en la que se resumen los puntos más relevantes en relación con los efectos adversos del tratamiento con tiopurinas.

*Tabla 16: Puntos más relevantes sobre los efectos adversos del tratamiento con tiopurinas.*

<b>Puntos más relevantes sobre los efectos adversos del tratamiento con tiopurinas.</b>
⇒ Los efectos adversos idiosincrásicos suelen aparecer al inicio del tratamiento con tiopurinas, siendo la intolerancia digestiva el más frecuente.
⇒ Las pancreatitis agudas suelen ser leves.
⇒ Algunos efectos adversos dosis-dependientes, como la mielotoxicidad o la hepatotoxicidad, pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, lo que obliga a realizar controles analíticos periódicos durante el mismo, que deben incluir un hemograma y una bioquímica con perfil hepático.
⇒ Otros efectos adversos potenciales del tratamiento con tiopurinas son las infecciones, en ocasiones graves.
⇒ Algunos efectos adversos pueden manejarse con medidas como la reducción de la dosis, el fraccionamiento de la misma, o el cambio de azatioprina por mercaptopurina. Los cuadros de pancreatitis y el síndrome febril precisan la suspensión definitiva del tratamiento con tiopurinas

### **1.15. Neoplasias asociadas a tiopurinas y actitud a seguir.**

El tratamiento con tiopurinas se asocia a la aparición de algunos tipos de tumores. Se desconoce si hay otros factores de riesgo asociados. Por ejemplo, no existen datos concluyentes sobre un efecto sinérgico del consumo de tabaco junto con el tratamiento con tiopurinas en el riesgo de tumores, sin embargo, datos del registro Eneida han mostrado un incremento del riesgo de tumores extracólicos en pacientes fumadores, por lo que se recomienda evitar el tabaco en todos los pacientes (165)

#### 1.15.1. Tumores de piel melanocíticos.

Los tumores de piel diferentes al melanoma se han relacionado con el tratamiento con tiopurinas en diferentes estudios. Así, en un metaanálisis (166) de 60.351 pacientes, se observó un hazard ratio de 2,28 (IC 95%: 1,50-3,45) para el desarrollo de cáncer de piel no melanocítico en pacientes expuestos a tiopurinas. Con respecto al melanoma, aunque se ha observado un aumento en el riesgo de melanoma en pacientes con EI, no parece estar asociado al tratamiento con tiopurinas (167).

Se recomienda limitar la exposición solar y utilizar protección solar de forma rutinaria. Podría ser útil incluir en un programa de seguimiento periódico por Dermatología (168) a los pacientes con otros factores de riesgo añadidos, como los que tienen mayor exposición solar por su profesión, pacientes con efélides múltiples o aquellos individuos con el tipo cutáneo de riesgo (fototipos 1 y 2).

### 1.15.2. Linfomas y síndromes linfoproliferativos.

Los pacientes que reciben tiopurinas para la EII tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos, fundamentalmente linfomas no Hodgkin (LNH) (16). De hecho, son una complicación conocida de las tiopurinas en los trasplantados renales, cuadros en los que se ha descrito incluso la remisión del tumor al retirar el fármaco. Asimismo, hay una mayor incidencia de linfoma en receptores de trasplantes que reciben AZA o MP (58) con un porcentaje de linfomas cerebrales mayor de lo esperado (169). Un estudio prospectivo de 1349 pacientes no trasplantados, en tratamiento AZA, de los cuales 280 tenían EII tuvieron un aumento significativo de LNH, carcinoma de células escamosas y otros tumores ( $P < 0.03$ ) (170)

En el estudio de la cohorte francesa CESAME se observó un incremento del riesgo de linfomas en pacientes en tratamiento con tiopurinas frente a aquellos que no las recibían (hazard ratio: 5,08; IC 95%: 2,01-13,9) (171). Por otra parte, un reciente metaanálisis observó un aumento del riesgo de linfomas en pacientes tratados con tiopurinas (razón de incidencia estandarizada: 4,9; IC 95% 3,1-7,8), que aumentaba a partir del primer año de tratamiento, aunque desaparecía tras la retirada del fármaco (172). En este trabajo se describe que el riesgo absoluto es más alto en los pacientes mayores de 50 años, siendo el riesgo relativo significativamente mayor en hombres menores de 30 años. En el caso de pacientes que desarrollan un linfoma se recomienda la suspensión definitiva del tratamiento con tiopurinas. De todas formas, en otro estudio en el que se analizó pacientes con EII en tratamiento con tiopurinas y el riesgo de desarrollar LNH se concluyó que los beneficios superan con creces el riesgo potencial de neoplasia (148).

La primoinfección o reactivación por el VEB se ha relacionado con este incremento del riesgo de linfomas en pacientes expuestos a tiopurinas, habiéndose descrito un riesgo de 1/10.000 de desarrollo de un síndrome linfoproliferativo post-mononucleosis fatal en varones menores de 35 años en tratamiento con tiopurinas (171).

También se ha asociado a otras enfermedades hematológicas. Así, se ha observado también un aumento del riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con exposición previa a tiopurinas.

### 1.15.3. Cáncer colorrectal.

La incidencia de cáncer colorrectal es mayor en pacientes con colitis respecto a la población general y se correlaciona con la duración de la enfermedad, pero no con las tiopurinas ya que el aumento del riesgo parece deberse al proceso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, El control de la actividad inflamatoria inducido por las tiopurinas se ha relacionado con un menor riesgo de cáncer colorrectal (16)

### 1.15.4. Tumores tracto urinario.

En un reciente estudio de la cohorte francesa CESAME se ha observado un incremento significativo del riesgo de tumores del tracto urinario en pacientes en tratamiento con tiopurinas frente a aquellos que no las reciben (hazard ratio: 2,82; IC 95%: 1,04-7,68), especialmente en varones mayores de 65 años (16).

### 1.15.5. Tumores de cérvix.

Si bien algunos datos sugieren un aumento del riesgo de tumores de cérvix en mujeres con EII tratadas con tiopurinas, estos no son concluyentes (112). Se recomienda que las mujeres con EII sigan un programa de cribado de cáncer de cérvix anual y sean vacunadas contra el virus del papiloma humano cuando proceda (16).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto:



- Hay que valorar el riesgo de linfomas y de tumores urinarios cuando se prescribe tratamiento con tiopurinas en pacientes de edad avanzada.
- A pesar de que con la evidencia científica disponible en la actualidad no parece que haya un aumento del riesgo de tumores en pacientes con un cáncer previo tratados con tiopurinas frente a aquellos no tratados con tiopurinas, es recomendable manejo multidisciplinar con oncología dado el potencial impacto que las tiopurinas pudieran tener sobre el curso evolutivo del tumor. Hay que valorar riesgo de recurrencia del tumor y las alternativas de tratamiento de la EII.
  - o Se recomienda la retirada temporal de las tiopurinas durante el tratamiento de un cáncer invasivo, con la salvedad de la terapia hormonal adyuvante a largo plazo a la que se podría asociar el tratamiento con tiopurinas según la recomendación individualizada de Oncología (173).
  - o En pacientes con tumores con buen pronóstico o sin clara relación con tiopurinas, el mantenimiento de la terapia con tiopurinas puede ser una opción, que se debe consensuar junto con Oncología y el paciente.
  - o En aquellos pacientes en los que se retiran las tiopurinas tras el diagnóstico de un tumor no está definido un tiempo específico para la reintroducción de las tiopurinas. Basándose en datos de pacientes post trasplantados se ha propuesto un periodo de entre 2 y 5 años para el reinicio de este tratamiento (173).

En la siguiente tabla (17) se resumen los puntos más relevantes con relación al riesgo de tumores y actitud con el tratamiento tiopurínico:

*Tabla 17: Riesgo de tumores y actitud con el tratamiento con tiopurinas.*

<b>Puntos más relevantes sobre el riesgo de tumores y actitud con el tratamiento tiopurínico.</b>
⇒ Existe asociación entre las tiopurinas y el incremento del riesgo de tumores de piel no melanocítico, linfomas y tumores del tracto urinario.
⇒ VEB se ha relacionado con aparición de linfomas en pacientes expuestos a tiopurinas.
⇒ Si se diagnostica un linfoma, el tratamiento con tiopurinas debe suspenderse de manera definitiva.
⇒ En caso de aparición de cualquier tipo de cáncer invasivo, las tiopurinas deben ser suspendidas temporalmente y la posible reintroducción de las mismas pasados entre 2 y 5 años, debe consensuarse con Oncología valorando el riesgo de recurrencia del tumor y posibles alternativas terapéuticas.

### **1.16. Reproducción - Concepción - Gestación - Lactancia.**

Existen numerosos estudios realizados en mujeres estando en tratamiento con tiopurinas tras trasplante de órganos sólidos. En ellas, las guías recomiendan continuar el tratamiento con tiopurinas durante la concepción y gestación (174).

De una base de datos de más de 2800 pacientes con EII, 155 se quedaron embarazadas estando en tratamiento con tiopurinas. Los resultados del embarazo (medidos como partos a término, partos prematuros, abortos espontáneos, anomalías congénitas e infecciones neonatales) no fueron diferentes de los obtenidos en las mujeres con EII que no recibieron AZA o MCP (148). El riesgo de teratogenicidad asociado al uso específico de tiopurinas (175), a pesar de que tanto AZA como MCP atraviesan la placenta (66); es idéntico al del resto de la población general (4%) (148).

El riesgo derivado del abandono de tiopurinas en este periodo y su asociación con recaída de la enfermedad se relacionan con un aumento del riesgo de parto prematuro o aborto, por lo que si estos fármacos resultan necesarios para el buen control de la EII no deben abandonarse. En

el caso de las pacientes que no lo estuvieran tomando y se plantee su inicio, dado que la mayoría de los efectos adversos se presentan al inicio del tratamiento, se recomienda diferir su inicio en la medida de lo posible.

Asimismo, no se ha descrito una tasa de infecciones incrementada en el primer año de vida de niños nacidos de madres tratadas con tiopurina (174). De todo lo anterior se concluye que no hay ningún fundamento científico para que los médicos aconsejen discontinuar el tratamiento de mantenimiento con tiopurinas a las pacientes con EII en edad fértil (176).

Los datos existentes relativos a la potencial influencia de estos fármacos en la gametogénesis masculina y posibles casos de teratogenicidad son escasos y algunos de ellos contradictorios.

Algunos estudios demuestran una disminución de la fertilidad masculina y una mayor probabilidad de aborto espontáneo y anomalías congénitas en embarazos en los que el padre estaba en tratamiento con AZA o MCP. Hecho que se contradice con los resultados de otros estudios que niegan dicha asociación y concluyen que en tratamiento con tiopurinas no afecta a la fertilidad masculina (148).

En una serie nacional (177) sobre gestaciones en las que los padres estaban expuestos a tiopurinas, no se detectó efecto adverso alguno sobre los recién nacidos. De forma similar, en otro estudio (178), no se observó que el tratamiento con tiopurinas se asociara a una peor calidad del espermatozoides, ni a una disminución de la fertilidad.

Con respecto al uso de tiopurinas durante la lactancia materna, es bien conocido que se excretan en la leche materna. Sin embargo, el paso a leche materna se produce tras 4h de su administración oral y en cantidades muy pequeñas, por lo que hoy en día se consideran fármacos probablemente seguros y no se recomienda su suspensión (174,179).

Tabla 18: Seguridad de tiopurinas y reproducción.

<b>Puntos más relevantes sobre la seguridad de las tiopurinas en la reproducción.</b>	
⇒	Las tiopurinas son fármacos seguros en la concepción, gestación y lactancia.
⇒	Las tiopurinas no se asocian a una peor calidad del espermatozoides ni a efectos adversos en el recién nacido.

### 1.17. Algunos puntos clave de las tiopurinas.

Tabla 19. Puntos clave de las tiopurinas.

<b>Dosis</b>	⇒ AZA 2.0-3.0 mg/kg/d ⇒ MP 1.5 mg/kg/d
<b>Monitorización</b>	⇒ El primer año: - A los 15 días del inicio del tratamiento - Al mes. - Bimensual. - Trimestral. ⇒ Pasado el primer año, cada 4-6 meses.
<b>Efecto</b>	⇒ Tardío, a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento.
<b>Indicaciones</b>	⇒ Para el mantenimiento de la EII (CU y EC) con recaídas frecuentes o corticodependiente.
<b>Interacciones farmacológicas</b>	⇒ Alopurinol requiere disminuir la dosis de tiopurinas al 50%.
<b>Duración del tratamiento</b>	⇒ Alrededor de los 5 años.
<b>Embarazo y lactancia</b>	⇒ Seguras.

### 1.18. Calidad en el manejo de los pacientes con EII.

A pesar de los avances que se han producido en los últimos años en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, no siempre se consigue un manejo de calidad en estos pacientes.

Miguel Regueiro et al. (180) seleccionaron 105 pacientes con EC que habían estado en tratamiento con anti-TNF durante al menos 3 años en los últimos 5 años. Se analizó el daño medido con el índice de Lémann (37), la calidad de vida (Short – IBDQ) y la actividad de la EII; considerándose activa si el índice de Harvey (38) era  $> 4$ . En el 56% se observó una progresión en el índice de Lémann a lo largo del tiempo, un 40% de los pacientes tuvieron un índice de Harvey  $> 4$  la mayor parte del tiempo y un 52% mostró un índice medio de calidad de vida por debajo del estándar. El 42% requirió cirugía.

Tanto el estudio anterior como el de Feuerstein et al (181) se expone la gran variabilidad existente en el manejo de los pacientes con EII a la hora de intentar mejorar su calidad de vida, lo que plantea la importante pregunta de si los pacientes con EII estarían mejor atendidos en una clínica especializada en EII con médicos con un interés especial en esta patología.

En un estudio publicado en forma de abstract, Winter et al. estudiaron 1118 pacientes con EII y consideraron fracaso del tratamiento médico a la necesidad de colectomía, la ausencia de respuesta tras 14 semanas de tratamiento de rescate con Vedolizumab o a la necesidad de tratamiento con Ustekinumab, Talidomida o Natalizumab para el control de los síntomas. Únicamente 137 pacientes estaban dentro de este grupo (12%). Este tipo de pacientes, además de no alcanzar respuesta con los tratamientos convencionales; requieren más dedicación, más tiempo y los costes de su manejo son mayores. Los pacientes con EC con afectación perianal y/o dolor crónico están más representados en el grupo de manejo difícil (13).

Un estudio transversal retrospectivo estudió pacientes hospitalizados con EII y suicidio y riesgo de suicidio, observando una mayor frecuencia de ideaciones suicidas en paciente con enfermedades crónicas (13). Se identificaron 331,777 hospitalizaciones relacionadas con la EII (aproximadamente 1,64 millones) (64% EC, 36% UC). Entre las hospitalizaciones relacionadas con EII, 2502 se asociaron con ideación suicida (prevalencia 0,76%) y 1104 con autolesiones (prevalencia 0,33%), siendo significativamente mayores en la EC que en la UC ( $P < 0,001$ ). El comportamiento suicida fue menor en la EII en comparación con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Para mejorar la calidad en el manejo de los pacientes con EII sería necesario identificar a los pacientes con mayor probabilidad de peor evolución para implementar medidas de seguimiento más estrechas.

Por ejemplo, Limsrivilai et al. presentaron un estudio en el que analizaban el subgrupo del 20% de pacientes que consumían el 80% de los recursos, y que estaba constituido por los pacientes con mayor riesgo, pero evolución: eran los más jóvenes, aquellos con hemoglobina baja, los que más utilizaban el contacto vía telefónica y los que estaban en tratamiento con anti-TNF (13).

Regueiro et al. propone la utilización de todos los recursos disponibles como una de las estrategias más innovadoras (182).

Es una revisión sistemática de Medline, Embase y Web of Science en la que se recopila la evidencia disponible sobre intervenciones de mejora de la calidad en la EII hasta Mayo de 2021, e identifica aquellas estrategias verdaderamente exitosas (182). Los estudios analizados utilizaban estrategias tales como la atención inmediata del paciente agudo, la vacunación o los indicadores de calidad de la Crohn's and Colitis Foundation (pruebas realizadas antes del inicio del tratamiento como el abandono del tabaco, el cribado de cáncer colorrectal, el despistaje de infección por *Clostridium difficile* en los brotes, la rectosigmoidoscopia en pacientes hospitalizados con CU y el uso de terapia libre de esteroides) (182).

En los 46 estudios que cumplían los criterios de inclusión, la vacunación antigripal y neumocócica fueron los indicadores más estudiados (24 estudios), seguidos de la utilización de urgencias y/o necesidad de hospitalización, el abandono del tabaco y las pruebas previas al inicio del tratamiento (17, 11 y 10 estudios, respectivamente). Las estrategias digitales basadas en registros médicos electrónicos fueron las más frecuentes, mientras que otras iniciativas utilizaron estrategias basadas en modificar la manera en la que se atendía a los pacientes, en protocolos de vacunación o en educar tanto a médicos como a pacientes. Las intervenciones exitosas fueron aquellas basadas en la realización de modificaciones en la estructura o la prestación de la atención, en el empoderamiento del personal no médico y en la utilización de recursos digitales. Por tanto, la calidad de la atención de la EII se puede mejorar con diversas intervenciones que van desde simples hasta complejas. Sin embargo, estas estrategias no tienen un éxito universal (182).

Una opción para mejorar la calidad en la práctica clínica habitual sería implantar las estrategias aceptadas como exitosas e intentar diseñar otras nuevas, por ejemplo, basadas en la detección precoz de la ansiedad y la depresión, ya que tal y como muestra el estudio de Korzenik et. al se relacionan con una peor evolución del curso clínico de la EII y tienen alto riesgo de pasar desapercibidas (183).

Tabla 110: Puntos clave en relación a la calidad en la EII.

Puntos clave
⇒ Los brotes de la EII son frecuentes en una fracción no desdeñable de pacientes
⇒ En el grupo más complejo de pacientes (20%) el daño a largo plazo, la necesidad de hospitalización, la necesidad de cirugía y el daño psicológico (depresión, ansiedad) siguen siendo problemas pendientes de resolver.
⇒ La falta de adherencia afecta a un 20% de los pacientes con EII.
⇒ Es necesario realizar más estudios sobre cómo mejorar la adherencia de estos pacientes.
⇒ Los trastornos psicológicos (ansiedad, depresión) deben formar parte de la atención integral del paciente con EII

Podemos resumirlo con la siguiente frase: “Para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII, es imprescindible conocer a nuestros pacientes, pasar tiempo con ellos y aprender de ellos”

### 1.19. Adherencia al tratamiento en la EII.

No hace falta que descubramos que no existe ningún tratamiento en medicina que sea cien por cien efectivo. Los tratamientos que forman parte del arsenal terapéutico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal no son una excepción. Sin embargo, que parte de la falta de eficacia, a menudo se debe a una mala adherencia terapéutica hasta en el 30-50% de los pacientes crónicos (entre los que se incluyen los que tienen EII) (13). Según un informe publicado por la OMS, la tasa de adherencia a las medicaciones en pacientes con enfermedades crónicas en los países desarrollados es aproximadamente el 50% (185).

La adherencia al tratamiento es un tema bien estudiado, pero no bien entendido. La baja adherencia al tratamiento es un problema importante que limita el manejo y el tratamiento efectivos de las condiciones crónicas, generando una carga de atención médica significativa, así como costos y resultados deficientes para los pacientes.

A pesar de los elevados costes que supone la adherencia farmacológica de los pacientes, el global de los costes sanitarios es significativamente mayor en los pacientes no adherentes. Un

estudio realizado con la población estadounidense demostró un gasto sanitario dos veces mayor en los pacientes no adherentes con respecto a los adherentes ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con buena adherencia farmacológica tuvieron unos costes sanitarios derivados de visitas ambulatorias (13%,  $p < 0.05$ ), visitas a urgencias (45%,  $p < 0.001$ ) e ingresos hospitalarios (62%,  $p < 0.001$ ) significativamente más bajos que los pacientes con peor adherencia (184).

El término “cumplimiento”, definido como la medida en que el comportamiento del paciente se relaciona con las recomendaciones del médico prescriptor; está siendo reemplazado por el término “adherencia”, definido como la medida en que el comportamiento del paciente se relacionada con las recomendaciones acordadas entre el médico prescriptor y el paciente. Este hecho refleja el cambio natural de la relación médico paciente desde una perspectiva paternalista hacia una perspectiva compartida en la que las elecciones de tratamiento son discutidas y acordadas entre ambos sujetos.

#### 1.19.1. Definición de adherencia.

La definición en la práctica es un desafío, ya que ejemplo, los pacientes pueden sentirse juzgados y pueden mostrar una "adherencia de bata blanca" que es mejor que la adherencia real (186). Si bien puede ser fácil definir el concepto de "adherencia", definir "no adherencia" puede ser complicado.

La no adherencia puede ser definida como cualquier desviación del plan de tratamiento acordado (187).

Se ha aceptado que el cumplimiento en al menos el 80% de la mediación sea considerado como el estándar para una buena adherencia. Sin embargo, esto choca con la dificultad que existe para medir la adherencia, de hecho, no existe un método eficaz por sí sólo.

Dependiendo de la definición utilizada al respecto, los criterios de inclusión de los estudios en cuestión y de los fármacos objeto de análisis, varía entre el 7-72% (188,189). La inmensa mayoría de los estudios, sobre todo aquellos con una metodología robusta y menor sesgo de selección obtienen unos porcentajes de no adherencia de entre el 30-45% (4,190,191).

#### 1.19.2. Tipos de falta de adherencia y consecuencias de una mala adherencia.

Si partimos de la base de que la mayoría de los pacientes tienen mala adherencia (al menos todos durante un periodo de su enfermedad) es importante diferenciar entre la falta de adherencia parcial y la completa ya que los factores son distintos (192,193).

También está claro que los pacientes adherentes tienen un curso clínico de la EII mucho mejor que los pacientes no adherentes (194).

Un elevado número de brotes pueden ser consecuencia de la falta de adherencia más que de la falta de efectividad del tratamiento de mantenimiento. La no adherencia se asocia a un incremento de recaídas, según demuestra el estudio de referencia de Kane et al (194) en Colitis Ulcerosa, el que se demostró que la no adherencia dio lugar a recaídas en un 61% de los pacientes a lo largo de 2 años, comparado con tan solo un 11% de pacientes con buena adherencia al tratamiento con 5-ASA ( $p < 0.001$ ). Un análisis sistemático de los datos extraídos de ensayos clínicos aleatorizados que estudiaban la tasa de brotes en pacientes no adherentes al tratamiento con 5-ASA comparados con pacientes con buena adherencia, encontró odds ratios que variaban desde 3.65 hasta el infinito (195).

La falta de adherencia reduce la eficacia del tratamiento de mantenimiento, empeora la calidad de vida e incrementa los gastos sanitarios. Por todo ello, mejorar la adherencia de los pacientes puede tener un impacto muy significativo.

### 1.19.3. Factores que influyen en la adherencia.

La falta de adherencia parcial sucede por olvidos, mal entendimiento de las indicaciones de su prescriptor o escasez de recursos económicos, mientras que la completa es intencionada y se produce cuando el paciente decide no tomarse la medicación prescrita (188,189). Una intervención que mejore la memoria, por ejemplo, es más probable que mejore la falta de adherencia involuntaria que la intencional. Hay pocos estudios que analicen las diferencias existentes en los factores de adherencia intencional frente a no intencional en EII (193,192).

Se han analizado factores que incluyen variables demográficas, socioeconómicas, clínicas, referentes al tratamiento y psicológicas. De ellos, las investigaciones más recientes se han dirigido a los factores psicológicos que son los verdaderamente modificables

Existen factores demográficos (edad, estado civil, trabajo a tiempo completo) y clínicos (diagnóstico, duración de la enfermedad) no modificables, por lo que no son dianas sobre las que intervenir para mejorar la adherencia.

Factores como el conocimiento, el pertenecer a una asociación de pacientes, la actitud, la dosificación, la ansiedad o la depresión, son, sin embargo, factores modificables sobre los que deberían focalizarse las actuaciones que pretenden mejorar la adherencia terapéutica.

#### *1.19.3.1. Demográficos.*

Hay numerosos estudios que analizan la influencia de la edad, el sexo, el estado civil, el trabajo a tiempo completo, el hábito tabáquico o la historia familiar de EII. Lo común en todas estas variables es la inconsistencia en los resultados, con estudios arrojando asociación entre las variables y la no adherencia y otros sugiriendo que dicha asociación no existe (189). Estas inconsistencias pueden reflejar factores de confusión de variables en las técnicas de asesoramiento farmacológico, actividad de la enfermedad, limitaciones en la definición de variables dependientes, selección de pacientes o efectos aleatorios.

En el estudio ALIGN (196) se incluyeron más de 7000 pacientes con enfermedades crónicas. De ellos 1146 tenían EC y 613 CU. A través de cuestionarios (MMAS-4) y BMQ se correlacionó la adherencia con cualquier factor potencialmente asociado a ésta.

La edad fue el factor más importante asociado con la adherencia, siendo los jóvenes lo que peores resultados obtuvieron, sobre todo los adolescentes que pasan de atención pediátrica a atención en adultos (220).

En el análisis multivariante [OR, (95% IC)] de Goodhand y Cols (209) se confirmó que ser adulto joven [6.1 (1.7-22.5), 0.001] y se asociaba a una peor adherencia.

En un estudio prospectivo realizado sobre una cohorte completa de 1558 pacientes con EC y 1054 con CU (198) la tasa de no adherencia fue más común entre los pacientes más jóvenes. La adherencia fue aceptable en el 49% de los menores de 27 años frente al 74% de los mayores de 46 años ( $p < 0,001$ ) (27).

#### *1.19.3.2. Clínicos.*

El diagnóstico de EC o UC no es un factor asociado a la no adherencia en la mayoría de los estudios (189) y aquellos que reportan significancia muestran resultados controvertidos (197).

En algunos estudios una duración más corta de la enfermedad se ha asociado con falta de adherencia, otros no han encontrado asociación y en uno solo estudio la falta de adherencia (197) se asoció con una mayor duración de la enfermedad.

Los estudios que han examinado si la actividad de la enfermedad (clínica remisión vs enfermedad activa) se asocia a la adherencia también han encontrado resultados conflictivos o no asociación (189).

#### 1.19.3.3. *Propios del tratamiento.*

En algunos estudios parece ser que el tipo de fármaco influye en la adherencia. Sin embargo, existen otros estudios demostrando ausencia de relación entre la adherencia y el tipo de medicación prescrita (189).

Los pacientes a los que se les prescribieron inmunomoduladores tuvieron una mejor adherencia en estudios mientras que en otro estudio hubo mayor adherencia en la terapia combinada con esteroides. En un estudio francés hubo mejor adherencia en los pacientes tratados con Infliximab, pero incluso en un número elevado de pacientes con enfermedad grave que requerían ser tratados con Infliximab hubo un 34% de pacientes no adherentes (189)

Los regímenes terapéuticos complejos utilizando 3 o más dosis de fármaco se han relacionado con no adherencia en 6 estudios. Sin embargo, no es un hallazgo demasiado consistente existiendo 4 estudios que no muestran dicha asociación. La prescripción de múltiples fármacos se asoció a no adherencia en 4 estudios pero el mismo número de estudios no encontraron asociación a este hecho (189).

A pesar de que el tratamiento de mantenimiento de la EII puede tener efectos secundarios desagradables y a veces graves, el papel de dichos efectos secundarios en la no adherencia todavía no se conoce completamente.

#### 1.19.3.4. *Citas ambulatorias.*

Las diferencias existentes entre la manera de proporcionar cuidados sanitarios pueden influir en la adherencia, pero existe controversia en la evidencia existente.

Los datos existentes relacionados con visitas al médico de Atención Primaria (AP) y al médico especialista ambulatorio, reportados en diversos formatos (N.º de visitas al año, tiempo transcurrido desde la última visita, frecuencia de las visitas) hacen que el poder hacer comparaciones al respecto sea complicado. La duración de las visitas (202) y el tiempo transcurrido desde la última cita (203) no se relacionaron de manera significativa con la adherencia en 2 estudios. Un elevado número de visitas a cualquier médico (204), el tiempo transcurrido desde la última consulta de seguimiento (199) y un bajo número de visitas ambulatorias a la consulta monográfica de EII en el último año se reportaron como factores asociados a no adherencia en 3 estudios (201).

El ingreso hospitalario no se asoció claramente con la falta de adherencia (4,201).

Respecto al seguimiento endoscópico de los pacientes, un único estudio reporta niveles de adherencia mejores en aquellos pacientes a los que se les realizó colonoscopia en los siguientes 2 años (205).

#### 1.19.3.5 *Socioeconómicos.*

Dos estudios analizan de manera detallada y utilizando escaladas validadas la relación entre nivel socioeconómico bajo y la adherencia farmacológica sin encontrar relación alguna (187).

En el estudio de Goodhand y Cols (209) se confirmó que ser de un nivel socioeconómico bajo [1.1 (1.0–1.1), <0.01] se asoció a una peor adherencia.

#### 1.19.3.6 *Psicológicos.*

Los factores psicológicos se han convertido en el centro de atención de las investigaciones sobre la adherencia, ya que no sólo ofrecen explicaciones científicas a la falta de adherencia terapéutica, sino que ofrecen la posibilidad de hacer intervenciones para mejorarla.

Cierto número de estados psicológicos están asociados de una manera significativamente estadística con la no adherencia en las terapias utilizadas en la EII.

El diagnóstico formal de patología psiquiátrica se asoció a no adherencia en un único estudio (206).

La ansiedad y la depresión se han estudiado utilizando una escala validada de depresión: La escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS). Shale y Riley encontraron que tanto la ansiedad como la depresión se asociaban a peor adherencia (203). Los mismos resultados se encontraron en el estudio de Goodhand y Cols (209). Por el contrario, Bermejo et al. encontraron asociación con la ansiedad, pero no así con la depresión (193). Otro estudio reportó que los pacientes con depresión mayor tuvieron una menor adherencia (46).

El estrés percibido sin la existencia real eventos estresantes tuvo asociación estadística, aunque débil, con la falta de adherencia (odds ratio 1.04, 95% CI 1.01-1.08) en un único estudio (202).

La discordancia existente entre médico y paciente también ha sido estudiada, utilizando cuestionarios validados. Los pacientes con malestar psicológico con una percepción de los síntomas peor que sus médicos (discordancia alta en la subescala del bienestar) tuvieron mayor adherencia al tratamiento (202). Este hecho contrasta con el hallazgo de que una discordancia mayor se relacionó con una no adherencia intencionada (subgrupo) (202). En otras palabras, los pacientes con niveles altos de discordancia sólo fueron no adherentes si percibían un poco de malestar psicológico.

La calidad de vida según el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) se asoció en dos estudios con no adherencia de manera que los pacientes con peor adherencia tenían una puntuación total en el cuestionario IBDQ más baja (46,203).

La percepción que tienen los pacientes sobre su enfermedad y sobre el tratamiento puede influir en la adherencia de una manera significativa.

La sensación de tener información inadecuada sobre su enfermedad o sobre la medicación se relacionó con falta de adherencia (46,193). Otros estudios, sin embargo, no han encontrado relación existente entre la falta de adherencia y la sensación de información incompleta procedente de su médico responsable (207) ni tampoco entre el conocimiento del fármaco y la adherencia (203). La relevancia de las creencias sobre la enfermedad todavía no se conoce con claridad en la literatura (201). Tener preocupaciones sobre la salud no se han asociado con la adherencia (197).

Las creencias y preocupaciones de los pacientes con respecto a los fármacos utilizados en la EII se han analizado en unos cuantos estudios.

En un estudio prospectivo realizado sobre una cohorte completa de 1558 pacientes con EC y 1054 con CU (198) la tasa de no adherencia fue más común entre los pacientes con una percepción negativa sobre los beneficios de la terapia médica (21).

Las preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios se estudiaron en varios estudios. En algunos de ellos se encontró relación estadísticamente significativa entre preocupación y no adherencia (201,207,208) (199). Otro estudio con un número elevado de pacientes no encontró relación alguna (200).

Dos estudios examinaron la creencia de necesidad de tratamiento para su EII y encontraron que aquellos pacientes que tenían dudas acerca de la necesidad del fármaco para mantener su EII en remisión, fueron menos adherentes (201,208). Dudas sobre la eficacia de los fármacos se relacionaron con falta de adherencia en 2 estudios (203,202).

Las creencias y preocupaciones se pueden analizar utilizando un marco de necesidad/preocupación permitiéndonos agrupar los pacientes en

- a) "Aceptan" (alta necesidad, baja preocupación).
- b) "Son ambivalentes" (alta necesidad, alta preocupación).



- c) “Son escépticos” (baja necesidad, alta preocupación).
- d) “Son indiferentes” (baja necesidad, baja preocupación).

Dos estudios que utilizaron esta clasificación en pacientes británicos encontraron que los pacientes del grupo “aceptan” eran menos propensos a tener baja adherencia con respecto a los pacientes de los otros 3 grupos (201,208).

Por lo tanto, la detección de la falta de adherencia y su mejora; son fundamentales para potenciar la efectividad de cualquiera de las opciones terapéuticas actuales. Un análisis Cochrane concluyó que las intervenciones actuales que tienen como objetivo mejorar la adherencia son demasiado complejas y poco efectivas (210). Por lo tanto, se necesitan medidas más sencillas y efectivas para mejorar la adherencia en general pero sobre todo en los pacientes con EII.

#### 1.19.4. Medición de la adherencia.

La adherencia, definida como cumplimiento terapéutico (186), puede evaluarse mediante métodos directos tales como la observación directa de la ingesta real del fármaco, la determinación de los niveles en sangre y el estudio de marcadores biológicos que indican exposición al fármaco. También se han implementado y utilizado métodos indirectos tales como cuestionarios, recuento de pastillas, respuesta clínica, diarios y monitores electrónicos.

Sabemos que la autoevaluación es inexacta ya que algunos estudios han demostrado que cuándo los pacientes informan el 100% de adherencia, en el 10-12% de los pacientes se detectó ausencia total de metabolitos (203,46).

La medición de fármacos, metabolitos o ambos es una forma sencilla de detectar la adherencia.

En un estudio realizado en pacientes con EII tratados con mesalazina, se objetivó una estrecha correlación entre el ácido 5-aminosalicílico y los niveles de salicilato que ofrecía un método simple para evaluar el cumplimiento de la terapia con ácido 5-aminosalicílico (211). En los pacientes en tratamiento con azatioprina o mercaptopurina, se puede optar por la medición de niveles de metabolitos (187).

También se han utilizado otras herramientas biológicas para detectar la impregnación de fármacos, como aumentos en el volumen corpuscular medio o bilirrubina indirecta y disminuciones en el recuento de leucocitos (46).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, podemos concluir que hay 4 opciones principales para detectar la falta de adherencia: autoinforme, investigación sistemática, focalización en pacientes considerados de alto riesgo de no adherencia (de acuerdo a sus características individuales y de la enfermedad así como a la relación médico-paciente) y focalización en no respondedores.

Se han utilizado cuestionarios para intentar evaluar la adherencia a los tratamientos y los factores que pudieran influir en ella

El cuestionario de adhesión a medicamentos de Morisky de ocho preguntas (MMAS-8) es una herramienta recientemente desarrollada a partir de la encuesta original de cuatro preguntas (221), al considerar la previa acusatoria provocando una actitud defensiva en los pacientes. En algunas enfermedades crónicas, MMAS-8 ha demostrado detectar falta de adhesión terapéutica con sensibilidad y especificidad adecuadas y poseer una buena correlación con algunos índices farmacéuticos (222,223). No obstante, sus resultados en la EII no son tan satisfactorios, y aunque los escasos estudios publicados han mostrado una correlación entre MMAS-8 y los registros de dispensación de medicación bastante buena (224,225), esta parece estar limitada por el tipo de fármaco utilizado (225,209).

El cuestionario de creencias sobre la medicación BMQ (Beliefs About Medication Questionnaire) es una escala estandarizada que evalúa las preocupaciones específicas sobre la medicación que una persona consume y sus opiniones sobre la importancia de los medicamentos en general (226,227)

De Castro y cols (228) realizaron un estudio para comparar una escala de autoevaluación con un índice de posesión de medicación, e identificar los factores relacionados con falta de adhesión. Para ello, solicitaron a pacientes ambulatorios con EII inactiva que rellenasen los cuestionarios de adhesión MMAS-8 y de opiniones sobre medicación BMQ. Revisaron los registros de dispensación farmacéutica en los 3-6 meses anteriores calculando el índice de posesión de medicación (MPR). En su estudio, consideraron no adhesión terapéutica valores de MMAS-8 < 6 y MPR < 0,8, respectivamente. Incluyeron a 203 pacientes (60% colitis ulcerosa, 40% enfermedad de Crohn), 51% varones, edad 46,3 (14) años. La no adhesión fue 37% evaluada con MPR y 22,4% con MMAS-8. El área bajo la curva ROC del valor 6 de MMAS-8 fue 0,6 (IC 95%: 0,5-0,7,  $p = 0,001$ ). Esta puntuación mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 34% para predecir no adhesión terapéutica, con valores predictivos negativos y positivos del 57 y 70% respectivamente. Las puntuaciones altas en la subescala de daño del cuestionario BMQ se asociaron a no adhesión en MPR ( $p = 0,01$ ). Los autores concluyen que la precisión de MMAS-8 para identificar falta de adhesión en pacientes con EII inactiva en nuestro entorno es pobre dada su baja especificidad y valor predictivo negativo. Las opiniones sobre la medicación parecen estar relacionadas con la adhesión terapéutica en EII.

Selinger CP et al (229) ha publicado recientemente un estudio reciente en el que estudiaron si era útil la implementación de herramientas de auto evaluación del cumplimiento del tratamiento validándolos con los niveles de metabolitos de los medicamentos y el consumo de los mismos. Para ello incluyeron 96 pacientes (58 Crohn y 33 Colitis ulcerosa, 5 no clasificados) en tratamiento de mantenimiento con tiopurínicos durante más de 3 meses. Los pacientes informaron de la adherencia utilizando una Escala analógica visual (VAS) y Escala de informe de adherencia a la medicación (MARS). Los niveles de metabolitos de tiopurina se evaluaron usando test sanguíneos y cuestionarios de posesión de fármacos (MPR). En el estudio se clasificaron un 16.6% como no adherentes según los metabolitos de tiopurina, 14.9% según el VAS, 13.2% basado en MARS y 22.9% basado en MPR. VAS y MARS fueron consistentes con los metabolitos de tiopurina (prueba de McNemar  $P = 0.79$ ,  $P = 0.45$ ). Los 4 métodos fueron consistentes entre sí cuando se compararon directamente de 1 en 1. Los 4 métodos se correlacionaron significativamente entre sí: (correlación entre VAS y metabolitos de tiopurina:  $\rho = 0.435$ ;  $P < 0.001$ ; metabolitos:  $\rho = 0.29$ ;  $P = 0.005$ ). Los autores concluyeron que las herramientas utilizadas para comprobar la adherencia se correlacionaban con la determinación de metabolitos de las tiopurinas. La ventaja de las escalas de autoinforme es obvia y radica en la disponibilidad inmediata de los resultados, su fácil implementación y bajo coste.

En la tabla I11 se han englobado diferentes métodos de medición de la adherencia terapéutica.

Tabla 111: Métodos de detección de adherencia a medicación. Modificado de ref (187).

Método	Ventajas	Desventajas
<b>Observación directa</b>	El método más preciso y mejor para infusiones intravenosas u otras inyecciones administradas en el hospital	No se puede usar en la vida real para ningún medicamento que se tome en casa
<b>Entrevista no estructurada</b>	Permite preguntas cualitativas, parte integral de la relación médico-paciente, puede medir la adherencia parcial	Abierto al sesgo de recuerdo, consume mucho tiempo, se basa en habilidades de comunicación, efecto de adherencia de "bata blanca"
<b>Cuestionarios, escalas analógicas visuales</b>	Útil para cohortes grandes, herramientas validadas disponibles, puede medir la adherencia parcial	Abierto al sesgo de recuerdo, altamente dependiente de la interpretación del paciente
<b>Diarios</b>	Simple, barato, podría ser útil para factores no intencionales asociados a la no adherencia	Fuertemente influido por el juicio personal
<b>Recuentos de tabletas, recargas de farmacia</b>	Medible, puede medir la adherencia parcial	Consume mucho tiempo, no hay garantía de que se haya tomado la medicación
<b>Muestras biológicas (orina, sangre) para la medición de los niveles del fármaco o sus metabolitos</b>	Medible, reproducible	Costoso, parcialmente invasivo, variabilidad interpaciente, efecto de adherencia de "bata blanca"
<b>Tecnologías electrónico-sanitarias</b>	Permitir la monitorización remota y el acceso rápido a los proveedores de atención médica, atractivo para los pacientes más jóvenes	Costoso, los pacientes pueden tener dificultades de usar, probablemente menos factible para los pacientes de edad avanzada, poca evidencia
<b>Frascos electrónicos de medicamentos</b>	Registro medible y preciso	Caro, sin garantía de que se haya tomado la medicación, sin evidencias en la práctica clínica

#### 1.19.5. ¿Cómo podemos mejorar la adherencia?

Por lo general, si un paciente está respondiendo, no es necesario verificar la adherencia. Si un paciente no responde o pierde la respuesta, siempre se debe considerar la falta de adherencia como una posible causa.

Pero la pregunta clave es: ¿cómo podemos mejorar la adherencia? Pocas recomendaciones propuestas por la literatura han sido fundamentadas por investigaciones sistemáticas (212,213,202).

El paso previo a todas las medidas propuestas; es considerar a los pacientes de manera individual. Algunas consideraciones a tener en cuenta:

- a) Conviene preguntar a los pacientes por dudas e inquietudes que tengan relacionadas con la enfermedad, con la medicación, y con el impacto que ambas generan sobre su estilo de vida (212,46); y explicarles la utilidad del tratamiento (212).
- b) Internet brinda a los pacientes acceso a una cantidad abrumadora de opiniones médicas, no todas sólidas o fundamentadas. Los pacientes con enfermedades crónicas son más propensos a realizar búsquedas en internet a cerca de su patología (214,215) y a cuestionar a su médico, hecho conocido como "Síndrome de la impresión de internet" (internet printout syndrome). A veces esto conlleva al abandono del tratamiento médico y ser víctimas de terapias alternativas no verificadas científicamente. Es importante advertir a

nuestros pacientes que las únicas fuentes digitales con información fiable son aquellas que siguen las regulaciones específicas de HonCode (<http://www.hon.ch>).

- c) Las asociaciones de pacientes son un punto de apoyo importante a la hora de ofrecer apoyo personal e información de buena calidad.
- d) Detectar la depresión de manera precoz y ofrecer ayuda, ya que la depresión es un determinante importante de la falta de adherencia (202). Es muy frecuente que los pacientes con EI tengan preocupaciones que rara vez comparten con su médico (19, 20); tales como baja autoestima, una imagen corporal alterada de sí mismos, sensación de soledad e incertidumbre sobre la propia enfermedad y sobre la posibilidad de una ostomía. Todo ello les genera un sentimiento de pérdida de autosuficiencia (202,216). Una entrevista médica dirigida puede identificar estos problemas, verificar su posible influencia en la adherencia y mejorar las tasas de adherencia (217) obteniendo menores recaídas clínicas (194).
- e) Discutir con el paciente las distintas opciones de tratamiento, así como la dosificación, y ofrecer unas instrucciones sencillas, ya que cuánto más simplifiquemos, mayor será la tasa de cumplimiento (213). Se ha demostrado (213) que la mesalazina en dosis única da como resultado una adherencia significativamente mayor a los 3 meses sin aumentar las tasas de recaída.
- f) Una posibilidad interesante, que puede resultar gratificante tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios, es la educación del paciente. En una investigación sistemática (212) se estudiaron pacientes con CU que fueron educados en el manejo de sus brotes; respondieron de manera más rápida al tratamiento, tuvieron menos visitas ambulatorias y no perdieron las citas programadas.

Los pacientes con EI, como muchos otros con enfermedades crónicas, se someten a un seguimiento especializado a largo plazo y rara vez son dados de alta.

Históricamente, la mayoría de los médicos se han centrado en el manejo de la enfermedad del paciente sin tener especial consideración en la calidad de vida del paciente. Desde la perspectiva del paciente, tener una enfermedad crónica tiene un impacto en el bienestar físico, social y mental y está asociado con una pérdida inherente de control (212).

El autocuidado guiado implica ofrecer a los pacientes un conjunto de pautas que les permitan desempeñar un papel más importante en el seguimiento y tratamiento de su enfermedad y ser más autosuficientes en caso de recaída. La mayoría de los pacientes son conscientes de los síntomas de una recaída, pero es importante enfatizar que, en caso de dudas o síntomas inusuales, deben consultar con su médico antes de autotratarse (218). En la mayoría de los casos, el tratamiento es el mismo que el que se utilizó con éxito para terminar la recaída anterior.

Robinson y cols. (219) llevaron a cabo una encuesta pre-ensayo clínico en 203 pacientes, de los cuales el 24% ya usaba el autotratamiento para las recaídas sin instrucción previa. En la mitad de los episodios, dicho autotratamiento se consideró inapropiado (sobret ratamiento de síntomas tipo síndrome de intestino irritable o infratratamiento o uso de antidiarreicos de manera inadecuada para los síntomas claros de recaída de la colitis ulcerosa) (5). Casi la mitad de los pacientes consultaron con su médico de cabecera, pero sólo el 21% acudió a su especialista antes de comenzar el tratamiento.

Se requieren mayores esfuerzos para identificar nuevas formas de aumentar adherencia, teniendo presente que la participación de los pacientes en su propio manejo mejora el cumplimiento a largo plazo.

### 1.20. Impacto de la pandemia de la COVID19 en la adherencia.

Aunque el estudio se realizó tiempo antes de la irrupción de la COVID19, es interesante introducir algún concepto, aunque sea de manera somera para resaltar cómo determinadas circunstancias pueden alterar la adherencia a los tratamientos.

En el caso de la COVID19, el impacto psicológico puede haber resultado muy importante. El impacto negativo de la pandemia COVID-19 sobre el estrés y la ansiedad puede afectar los resultados clínicos de los pacientes con condiciones crónicas.

Se llevó a cabo en Chile un estudio descriptivo, transversal en el que se reclutaron n=1432 pacientes con EII entre el 24 de agosto y el 10 de septiembre de 2020 (230). Se les envió una encuesta por *e-mail* (a través de la plataforma REDCap®) para conocer el tratamiento para la EII y su adherencia así como las causas de suspensión o modificación y la preocupación de los pacientes en relación a contagiarse por SARS-CoV-2. Un total de 458 (32%) pacientes respondieron la encuesta.

Un 30% de los pacientes estaban en tratamiento con 5ASA e inmunomoduladores y/o agentes biológicos (27%). Un 9% de los pacientes suspendió el tratamiento; el 70% de los casos fue por decisión propia y en un 22% por modificación (62% por indicación médica). Los pacientes en tratamiento con inmunomodulador/terapia biológica abandonaron con menor frecuencia el tratamiento ( $p=0,018$ ). La adherencia al tratamiento no se relacionó a otras variables tales como edad, género, tipo de EII, comorbilidades y situación laboral.

Los pacientes refirieron un 70% de temor a contraer COVID-19 por tener EII. Las mujeres reportaron significativamente mayor temor a desarrollar la infección (mujeres 73 [IQR 50-90] vs. varones 57 [IQR 30-78,7];  $p = 0,0008$ ). Los pacientes con mayor número de comorbilidades reportaron significativamente mayor temor a desarrollar COVID-19 (comorbilidad 72,5 [IQR 50-90] vs. sin comorbilidad 69 [IQR 40,5-80]), pero no se tradujo en un mayor abandono del tratamiento. Así mismo, el tratamiento con inmunomodulador/terapia biológica no estuvo relacionado con mayor temor a desarrollar COVID-19. Los pacientes en tratamiento con inmunomodulador/terapia biológica, considerados un grupo más grave, presentaron una mayor adherencia a la terapia que los tratados con mesalazina.

Como conclusión, un alto porcentaje de pacientes mantuvieron una correcta adherencia a su tratamiento; disminuyendo los brotes, la necesidad de corticoides y el número de hospitalizaciones (2-3). Posiblemente el acceso fluido que los pacientes tuvieron con su gastroenterólogo (*e-mail*, vía telefónica o telemedicina) influyó bastante en la correcta adherencia terapéutica.

En conclusión, la educación sobre la relación entre EII, fármacos y COVID-19 es clave para disipar el temor y mantener una adecuada adherencia al tratamiento. Deben establecerse estrategias educativas claras para disminuir la posibilidad de morbimortalidad innecesarias por falta de adherencia al tratamiento.

## **1.21. Entrevista motivacional (EM).**

### 1.21.1. Objetivo de la EM y empatía.

La habitual falta de tiempo y la mayor formación del especialista en los aspectos físicos de la enfermedad condicionan que en la entrevista clínica se dejen al margen cuestiones relacionadas con el impacto de la EI a nivel emocional, hecho que afecta de manera negativa a la evolución del trastorno gastrointestinal y se asocia a una menor adherencia, más recaídas y peor calidad de vida.

La EM tiene como objetivo ayudar al paciente a obtener el cambio y conseguir sus metas. Se basa en un modelo de atención donde el papel tradicional paternalista del médico es sustituido por un rol de guía que tiene en cuenta las preferencias y preocupaciones del paciente (231).

La técnica de la EM se inició en el campo de las adicciones, donde se observó que el paciente no era tan reacio al cambio como se le suponía y que, por el contrario, las actitudes confrontativas del terapeuta generaban un abandono precoz de tratamiento. También se demostró que la intervención motivacional se asociaba a una alianza terapéutica más potente y a una menor tasa de recaídas (232).

Para establecer una buena EM es imprescindible que el clínico adquiera habilidades de comunicación. En una encuesta a profesionales que trabajaban con EI (manuscrito en preparación) sólo 1 de cada 10 profesionales había recibido algún tipo de entrenamiento en este sentido (231) y el 70% de los encuestados consideraban esencial la formación en técnicas de la comunicación para mejorar la adherencia al tratamiento.

Las diferencias de resultados existentes entre unos médicos y otros, dependen de las sus habilidades interpersonales, las cuales no son universales sino que deberían identificarse, evaluarse y enseñarse (232).

En al menos cuatro estudios, los terapeutas presentaron resultados inusualmente deficientes en el manejo de sus pacientes. En un ensayo clínico (233), las diferencias entre los terapeutas dejaron de ser significativas después de eliminar los valores atípicos (fuera de rango). En un experimento naturalista con 62 pacientes al cargo de 2 médicos que finalmente dimitieron, McLellan y cols (234) reasignó al azar los pacientes a otros cuatro médicos, lo que les permitió observar diferencias en los resultados de los pacientes. Los pacientes de 3 de los 4 nuevos médicos mostraron diferentes grados de mejora general; mientras que los pacientes asignados al cuarto médico mostraron un aumento de las tasas de orina positiva para drogas, dosis de metadona y desempleo, y no hubo reducciones en la tasa de arrestos.

En otro ensayo clínico informado por este mismo grupo, uno de los tres terapeutas que únicamente ofreció terapia de apoyo, tuvo pacientes cuyo uso de drogas aumentó en promedio; en contraste con la mejora significativa de los pacientes asignados a otros dos médicos que administraron el mismo tratamiento guiado de manera personal (235). Finalmente, entre los pacientes asignados al azar a nueve médicos que educaron a sus pacientes para que tuviesen la capacidad de autocontrolarse, las tasas de efectos adversos varió entre 0-75% en función del médico al que se asignó.

Una de las principales habilidades interpersonales es la empatía, considerada como un elemento necesario y fundamental en la relación médico-paciente por el Grupo de Trabajo de la Asociación Americana de Psicología sobre Relaciones de Terapia Basada en Evidencia (236) (Norcross & Wampold, 2011).

Hay publicados varios estudios examinando la influencia de la empatía de los médicos con sus pacientes con drogadicciones.

Miller et al (237) asignaron pacientes con problemas de alcoholismo, de manera aleatoria, a 9 terapeutas entrenados en la escucha reflexiva que utilizaban la terapia conductual. 3

evaluadores que podían observar las sesiones a través de espejos unidireccionales, calificaron a los médicos en base a sus habilidades empáticas usando una escala desarrollada para este propósito por Truax y Carkhuff (238). La concordancia entre los evaluadores fue buena. A los 6 meses del seguimiento se computó el porcentaje de resultados positivos de cada uno de los médicos con respecto al número de bebidas estándar consumidas por semana por parte de los pacientes ( $r = 82$ ), lo que representa 2/3 de la varianza en el consumo de. A los 12 meses, la relación era  $r = 0,72$ , lo que representa la mitad de la varianza de los resultados. A los 2 años la relación era de  $r = 0,52$ ; el 25% de la varianza de los resultados ( $r = 0.52$ ). Este éxito fue debido a la empatía del terapeuta. En este mismo estudio también se incluyó otro grupo de comparación en el que los pacientes habían sido asignados de manera aleatoria a seguir desde su casa las instrucciones de un manual de autoayuda siendo evaluados a los 3 meses. Se compararon ambos grupos, terapia conductual vs “manuales de autoayuda” y se obtuvieron tasas de éxito similares en ambos grupos.

De lo anterior se podría deducir que, de promedio, los manuales de autoayuda fueron igual de eficaces que los terapeutas. Sin embargo, también se objetivó que de los 9 terapeutas; los 5 con mayores habilidades empáticas obtuvieron tasas de éxito más altas que el grupo de control de autoayuda, 1 mostró la misma tasa de resultados, y en el caso de los 3 terapeutas con menor empatía; el paciente podría haber obtenido mejores tasas de resultados con un manual de autoayuda que yendo a terapia conductual.

Un estudio analizó la relación existente entre las características del terapeuta y el consumo de alcohol en pacientes institucionalizados en un centro de desintoxicación (239). Los pacientes recibieron terapia cognitivo-conductual estandarizada y calificaron el nivel de empatía y pericia de su terapeuta utilizando el “Inventario de relaciones” de Carl. Los resultados de consumo de alcohol se evaluaron 3 meses después del tratamiento. Tanto la empatía como la pericia del terapeuta se resultaron favorables.

Pantalon et al (240) midieron la empatía del terapeuta utilizando un sistema de calificación conductual (Escala de calificación de los mecanismos de acción: MARS). El resultado satisfactorio se definió como abstinencia de cocaína verificada en orina, durante tres semanas consecutivas. Los autores objetivaron que las pacientes de los terapeutas con tasas más altas de empatía, tenían tasas significativamente más bajas de consumo de cocaína.

Finalmente, Fiorentine y Hillhouse (241) exploraron el impacto de la empatía del terapeuta utilizando una escala de 3 ítems (“Mi terapeuta me comprende”, “Mi terapeuta se da cuenta de cómo me afecta lo que experimento” y “Mi terapeuta me comprende incluso cuando no lo exteriorizo”). A los 6 meses, las calificaciones de los pacientes sobre la empatía de su terapeuta, se correlacionó de manera significativa con mayores tasas de compromiso con el tratamiento y abstinencia.

Analizando todos los estudios, se concluye que existe una variabilidad amplia del efecto que tiene la empatía sobre los resultados en dependencia del estudio. Es posible que la motivación de los pacientes influya en tanto en la empatía del médico como en los resultados.

#### 1.2.1.2. Estructura de la entrevista motivacional.

La entrevista motivacional podría estructurarse en cuatro fases consecutivas:

1. Vincular: Consiste en establecer un vínculo de confianza entre el médico y el paciente. Se debería invertir el 20% del tiempo de la primera visita en únicamente en establecer un vínculo de confianza.
2. Enfocar: Consiste en identificar el objetivo a conseguir y cuáles son los problemas que se deben resolver
3. Evocar: Una vez identificado el objetivo, se debe iniciar la búsqueda de soluciones teniendo en cuenta la opinión del paciente además de la opinión del profesional.

4. Planificar: Se basa en identificar un plan terapéutico consensuado con el paciente.

### 1.21.3. Eficacia de la entrevista motivacional (EM).

La EM promueve una relación médico-paciente de tipo colaborativo, la cual es eficaz para resolver la falta de adherencia de aquellos pacientes que muestran excesiva preocupación por las RAM (242).

Una revisión sistemática de 2005 encontró un efecto clínico significativo en 3 de cada 4 estudios y funcionó mejor que el método tradicional estándar en el 80% de los estudios. En sesiones breves de menos de 15 min la EM fue eficaz en el 64% de los estudios (243)

Recientemente, una revisión sistemática del 2013 encontró, de forma global y significativa una ventaja de la EM en comparación con las intervenciones tradicionales. La técnica fue eficaz en mejorar la adherencia a las recomendaciones terapéuticas además de reducir conductas sedentarias, mejorar la dieta o incrementar la actividad física (244). Se incluyeron 9618 participantes y se objetivó un beneficio de la EM (OR = 1,55 (IC: 1,40-1,71),  $z = 8,67$ ,  $p < 0,001$ ) sobre la medición de la carga viral en pacientes con VIH y otros parámetros como resultados deontológicos, tasa de mortalidad, peso corporal, consumo de alcohol y tabaco, sedentarismo, capacidad de autocontrol, confianza en el cambio y enfoque del tratamiento. Sin embargo, no fue particularmente efectiva en los trastornos alimentarios, el autocuidado o la frecuencia cardíaca.

En un estudio (245), de un total de 524 pacientes en tratamiento con 5-ASA, se incluyeron 278 pacientes (53%) a los que durante el seguimiento se les realizaron llamadas telefónicas basadas en la EM y técnicas cognitivo-conductuales por parte de una enfermera titulada. Posteriormente se comparó la adherencia terapéutica de los pacientes que habían recibido en seguimiento telefónico con respecto a los que no lo recibieron. A los 6 meses se produjo un abandono del 51% pero no se relacionó con la adherencia. Los pacientes que recibieron el seguimiento telefónico obtuvieron mejores tasas de adherencia y de los no adherentes la mayoría lo asociaron a cuestiones psicológicas o por falta de eficacia.

Moshkovska et al. (246) evaluó diferentes intervenciones para mejorar la adherencia en pacientes en tratamiento con 5-ASA. Se utilizaron estrategias basadas en motivación, educación, regímenes de dosificación simplificada y utilización de pastilleros. La satisfacción de los pacientes con dichas estrategias se midió mediante cuestionarios validados. Un total de 71 pacientes completaron el estudio. Al inicio del mismo, la adherencia fue relativamente buena (76%), pero se observó una disminución durante el seguimiento, a pesar de lo cual ésta fue un 44% superior en el grupo intervención con respecto al grupo de control ( $P = 0,001$ ). Los cuestionarios de satisfacción con las medidas implementadas mostraron un efecto positivo de ( $P < 0,001$ )

El estudio Family Care (247) es un EC, que analiza la adherencia a las colonoscopias de cribado de CCR en pacientes de alto riesgo de CCR. Se compara un grupo de pacientes a los que se les realiza seguimiento telefónico con asesoramiento personalizado, se les facilita un folleto educativo, una carta recordatoria y otra de seguimiento; frente a pacientes a los que sólo se les da un folleto informativo. Se pretende demostrar la mejoría de adherencia en pacientes en los que se han aplicado diferentes estrategias además de la EM (en este caso el seguimiento telefónico).

A pesar de que los resultados parecen prometedores, a día de hoy no hay evidencia de que estas técnicas pueden ser de utilidad en la consulta diaria de EII o de cómo se podría aplicar la EM en estos pacientes.



#### 1.21.4. ¿Por qué funciona la EM? ¿Cuál es la utilidad de la EM en el paciente con EII?

La entrevista motivacional consiste en escuchar al paciente, informarle y guiarle, empatizar y ponerse en su lugar aumentando así las probabilidades de que siga las recomendaciones indicadas.

La EM funciona porque fomenta la autonomía y el compromiso con las decisiones tomadas gracias a que la persona es reforzada y apoyada por el profesional sanitario y porque ayuda al paciente a hablar de que el cambio es posible. Cuando los pacientes se escuchan a sí mismos hablando sobre el cambio su motivación y los resultados son mejores (248).

La EM consta de una serie de microhabilidades conocidas con el acrónimo PROSA (Preguntas abiertas, escucha Reflexiva, Ofrecer información y consejo, Sumarios y Afirmación) las cuales pueden aplicarse en la consulta con los siguientes objetivos:

1. Mejorar la comunicación y la relación terapéutica.
  - Las preguntas abiertas no se pueden responder con un sí/no, ofrecen información de gran utilidad para conocer la posición del paciente respecto a un tema.
  - La escucha reflexiva se basa en repetirle al paciente lo que nos ha dicho, ya sea con sus mismas palabras o similares y utilizando un tono neutro. Esto hace que el paciente se sienta escuchado, el clínico verifica que ha comprendido lo que su paciente le explica y a su vez, cuando el paciente escucha sus propias palabras en boca del profesional, se propicia una reflexión libre. Se genera así una comunicación desprovista de juicios de valor.
  - El resumen permite presentar al paciente de manera ordenada y respetuosa los pros y los contras de todo lo dialogado durante la entrevista.
2. Identificar la predisposición del paciente al cambio o al tratamiento.
  - La rueda del cambio de Prochaska y di Clemente es un modelo teórico según el cual, la persona que se plantea un cambio atraviesa las siguientes fases: pre-contemplación (todavía no se plantea cambiar), contemplación (fase de duda y ambivalencia), determinación (toma de decisión), acción (primeros pasos), mantenimiento (cambio de conducta de al menos 6 meses de duración) y a partir de aquí remisión estable (saliendo de la rueda) o recaída (reiniciándose el proceso). En dependencia de la etapa del cambio en la que se encuentre el paciente, las estrategias a utilizar por parte del médico para ayudar a progresar al paciente, variarán.
3. Facilitar la educación del paciente sobre su enfermedad e incrementar su colaboración.
  - Las intervenciones educativas mejoran la adherencia por olvidos o por falta de comprensión de las pautas, sin embargo, no parecen tener efecto sobre el compromiso voluntario del paciente de aceptar el tratamiento. Sobre dicho compromiso influyen variables emocionales que sólo podrán ser subsanadas mediante una relación médico-paciente colaborativa y empática.
4. Promover la toma de decisiones compartida.
  - En los trastornos crónicos la toma de decisiones consensuada es fundamental para asegurar una correcta adherencia. Cuando el paciente toma decisiones sobre lo que es mejor para su salud y bienestar, aumenta el compromiso por parte del paciente (30). La EM Propone una estrategia basada en Preguntas-Información-Pregunta (PIP), aplicable una vez que el paciente acepta tomar el tratamiento Vamos y antes de decidir el procedimiento a seguir.
5. Mejorar la motivación y la confianza del paciente.
  - Nadie se va a sentir con el ánimo suficiente de cambiar un hábito (por poco saludable que sea) si no se siente capaz de hacerlo por el simple hecho de que su médico le transmita enfado al respecto.

- La afirmación es una de las reglas de la entrevista motivacional. Se basa en valorar los aspectos positivos del paciente.

Por otra parte, en la EM existen reglas de confianza y de importancia, que tienen como objetivo conseguir que el paciente dé más importancia al cambio y tenga más confianza en conseguirlo. Mediante estas reglas, el paciente valora en una escala del 1 al 10 la importancia y confianza que tiene en el cambio. La labor del médico se basa en indagar acerca de las razones por las que su paciente se sitúa en un número o nivel concreto.

#### 1.21.5. Aplicabilidad de estrategias de motivación sobre los factores que causan la falta de adherencia.

Son múltiples los factores que inciden en la falta de adherencia al tratamiento en la EII y que podrían mejorarse con la entrevista motivacional. Se exponen en la siguiente tabla (I11):

*Tabla I12: Factores que inciden en la falta de adherencia al tratamiento en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y que son susceptibles de mejorar con la entrevista motivacional.*

<b>Factor que causa la falta de adherencia</b>	<b>Estrategia motivacional</b>
Mala relación médico-paciente	Desarrollo de la empatía, rápida vinculación
Actitud confrontativa-autoritaria	Rol de guía colaboración
Desatención de los aspectos emocionales	Escucha reflexiva reflejos
Falta de tiempo	Enfoque rápido del problema, intervención breve
Falta de motivación del paciente	Afirmación, mostrar interés, escala de confianza
Preocupación por los efectos secundarios	Balance decisional análisis de pros y contras
Ausencia de conciencia del problema	Escala de importancia
Desinformación del paciente	Educación colaborativa, PIP
Comorbilidad psicológica, hábitos tóxicos	Resolución de la ambivalencia al cambio a pedir ayuda especializada

Como resumen, la EM es una técnica que pretende ayudar a los profesionales a mejorar la comunicación con el paciente, aumentando la implicación de este en el proceso del tratamiento y ayudándole a efectuar cambios en su estilo de vida.

Existen algunas evidencias de su utilidad en la mejora de la adherencia al tratamiento cuando se complementan con otros recursos y en la toma de decisión de la colonoscopia de cribado. Sin embargo, se necesitan más estudios para demostrar si la aplicación de la EM por sí sola, en comparación con la entrevista clínica convencional, es factible en la consulta diaria de EII y si su uso permite incrementar, de forma análoga a como ocurre en otras disciplinas de la medicina, la adherencia terapéutica.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Nuestro propósito es identificar un número representativo de pacientes seguidos en las Unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Zaragoza y Huesca; previamente diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y en tratamiento activo con tiopurínicos en el periodo de inclusión del estudio (2014-2016) para analizar objetivamente la adherencia y poder responder a las preguntas:

- ¿Son necesarias las determinaciones de metabolitos para mejorar la evaluación de la adherencia en pacientes con EII tratados con tiopurinas?.
- ¿Influye la adherencia a las tiopurinas en el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal?. O más concretamente, ¿Una buena adherencia a las tiopurinas se asocia a una mejor evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal?.
- ¿Existe alguna estrategia que pueda mejorar la adherencia a las tiopurinas?.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo principal:**

Analizar el porcentaje (%) de adherencia al tratamiento con tiopurinas con métodos objetivos indirectos (cuestionarios específicos) y directos (metabolitos en sangre) en una muestra representativa de la población de Aragón en el periodo comprendido entre 2014 y 2016, y evaluar la posible relación de la adherencia con el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

#### **Objetivos secundarios:**

1. Determinar qué biomarcadores serológicos pueden asociarse con adherencia a tiopurinas.
2. Estudiar si los pacientes con EII activa en el momento de la visita médica (extracción de metabolitos en sangre y respuesta a los cuestionarios) tienen mejor o peor adherencia al tratamiento con tiopurinas.
3. Determinar si la gravedad de la EII influye sobre la adherencia a tiopurinas.
4. Determinar los factores de riesgo de no adherencia al tratamiento con tiopurinas de acuerdo al cuestionario MMAS-4.
5. Determinar los factores de riesgo de no adherencia al tratamiento con tiopurinas de acuerdo a los metabolitos en sangre.
6. Estudiar el % de adherencia autoinformada de acuerdo al cuestionario EVA.
7. Determinar qué factores pueden influir en la adherencia a las tiopurinas de acuerdo al cuestionario EVA.
8. Ver si existe buena correlación entre los métodos indirectos (herramientas de adherencia autoinformada EVA, MMAS-4) y los métodos directos (metabolitos en sangre).
9. Determinar si los métodos indirectos (herramientas de adherencia autoinformada EVA, MMAS-4) son útiles para hacer un cribado inicial de no adherencia terapéutica a las tiopurinas.
10. Determinar qué factores influyen en la percepción de la gravedad de la EII (BIPQ-8) de los pacientes.
11. Valorar si la percepción que los pacientes tienen sobre la gravedad de la EII (BIPQ-8) influye en la adherencia a tiopurinas.
12. Determinar qué factores influyen en la percepción de la calidad de vida (IBDQ-10) de los pacientes.
13. Valorar si la percepción que los pacientes tienen sobre su calidad de vida (IBDQ-10) influye en la adherencia a tiopurinas.
14. Describir las creencias que los pacientes tienen sobre la eficacia, necesidad y efectos secundarios de las tiopurinas (BMQ-18).
15. Valorar si dichas creencias (BMQ-18) influyen en la adherencia a tiopurinas.
16. Determinar qué factores se asocian con un mayor riesgo de depresión (PHQ-2) en los pacientes con EII.
17. Valorar si la depresión (PHQ-2) influye en la falta de adherencia al tratamiento con tiopurinas.
18. Relación entre niveles de metabolitos en sangre con efectos adversos derivados de las tiopurinas (Niveles de MMP con alteraciones hepatobiliares y hepatotoxicidad así como niveles de TGN con mielotoxicidad y mielosupresión).
19. Valorar si la TPMT ha tenido valor predictivo de mielotoxicidad.
20. Estudiar estrategias para mejorar la adherencia a las tiopurinas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño del estudio.**

Estudio observacional, multicéntrico, analítico con recogida de información tanto de manera retrospectiva como prospectiva.

### **4.2. Población a estudio y recogida de datos.**

Se han incluido pacientes con EII que fueron reclutados desde 4 fuentes diferentes de recogida:

- Base de datos EXCEL que incluye todos los pacientes (n=289) en quienes se ha medido la actividad TPMT desde 1977 hasta 2007 en el H. Clínico de Zaragoza.
- Registro CERBA (Laboratorio de análisis clínicos de asesoría científica) que incluye todos los pacientes en quienes se ha medido la actividad TPMT a partir de 2007 hasta 2013 (n=487) en el H. Clínico de Zaragoza.
- Registro nacional ENEIDA: Pacientes del H. Clínico de Zaragoza que han recibido tratamiento con tiopurinas, independientemente de que se les haya medido la actividad TPMT (n=285).
- Registro nacional ENEIDA: Pacientes del H. San Jorge de Huesca que han recibido tratamiento con tiopurinas, independientemente de que se les haya medido la actividad TPMT (n=169).

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico de EII (EC/CU) confirmado mediante histología, con determinación de TPMT y que acudieron a la consulta de EII (ya sea de Huesca o de Zaragoza) desde Nov de 2014 hasta Julio de 2017.

Por su parte los criterios de exclusión fueron los siguientes: Pacientes que no otorgasen el consentimiento para participar en el estudio, negativa a participar en el estudio o pacientes que no estuviesen tomando tiopurinas en el momento de la entrevista.

La recogida de datos se realizó de forma estandarizada utilizando una hoja de recogida de datos diseñada específicamente para el estudio. A cada paciente se le asignó, un código. Los datos se almacenaron en 2 bases tipo Access®, una correspondiente a los pacientes de Huesca y otra correspondiente a los pacientes de Zaragoza; para su posterior análisis y procesamiento de manera fusionada.

### **4.3. Variables a estudio.**

#### **4.3.1. Variables sociodemográficas.**

A todos los pacientes se les realizó una entrevista clínica en la que se recogió información sobre los siguientes datos demográficos:

- Fecha de nacimiento. *Variable fecha.*
- Fecha de diagnóstico. *Variable fecha.*
- Fecha de realización de la entrevista. *Variable fecha.*
- Edad: Se obtiene de las variables “fecha de nacimiento” y “fecha en el momento de la entrevista”. *Variable cuantitativa continua.*
- Sexo (hombre/mujer): *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- Peso. *Variable cuantitativa continua.*
- Tabaco al diagnóstico (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*

- Tabaco en el momento de entrevistar al paciente: fumador/exfumador/nunca fumador. Se entiende por exfumador al menos 1 año sin fumar (289,290). *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
- Uso diario de AINES durante 1 semana en los últimos 3 meses o 6 o más comprimidos al mes: (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- Diagnóstico: (EC/CU). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*

#### 4.3.2. Variables clínicas.

Las principales variables clínicas fueron:

- 1) Datos correspondientes a la clasificación de Montreal (anexo 1):
  - a. Edad al diagnóstico clasificada en categorías. *Variable cuantitativa continua.*
    - i. A1: 16 años o menos.
    - ii. A2: 17-40 años.
    - iii. A3: Más de 40 años.
  - b. Localización de la enfermedad. *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
    - i. L1: Íleon terminal.
    - ii. L2: Colon.
    - iii. L3: Ileocólica.
    - iv. L4: Tracto digestivo superior.
    - v. Combinaciones de tracto digestivo superior (L4) + cualquiera de las opciones de tracto digestivo superior (L1 o L2 o L3).
  - c. Patrón clínico en el caso de la EC. *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
    - i. B1: Inflamatorio.
    - ii. B2: Estenosante.
    - iii. B3: Fistulizante.
    - iv. B1p: Inflamatorio + afectación perianal asociada.
    - v. B2p: Estenosante + afectación perianal asociada.
    - vi. B3p: Fistulizante con afectación perianal asociada.
  - d. Extensión y gravedad en función del índice de True Love Witts (ver anexo 2) para CU. Ambas son una *variable cualitativa nominal no dicotómica.*
    - i. E1: Proctitis; CU limitada al recto.
    - ii. E2: Colitis izquierda; hasta ángulo esplénico.
    - iii. E3: Pancolitis; sobrepasa ángulo esplénico.
    - iv. S0: Colitis silente; sin síntomas.
    - v. S1: Colitis leve: Cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG
    - vi. S2: Colitis moderada; con criterios intermedios entre leve y grave aunque siempre con signos de afección sistémica leve.
    - vii. S3: Colitis grave: Seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG; a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.
- 2) Indicación de las tiopurinas. *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
  - a. Mantenimiento.
  - b. Profilaxis tras cirugía.
  - c. Enfermedad fistulizante
  - d. Inducción de la remisión con otro tratamiento concomitante.
- 3) Tiopurina utilizada (Azatioprina [AZA] vs Mercaptopurina [MCP]): *Variable cualitativa nominal dicotómica (AZA/MCP).*
- 4) Dosis de tiopurina utilizada (mg/d): *Variable cuantitativa discreta.*
- 5) Cifra de tiopurina-metil-transferasa (TPMT): *Variable cuantitativa continua.*
- 6) Asociación o no con Alopurinol: *Variable cualitativa nominal dicotómica (sí/no).*

- 7) Asociación o no con otros (5 ASA, Biológicos, otros a especificar): *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
  - a. Asociación con 5ASA (mesalazina/sulfasalazina/ninguno): *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
  - b. Asociación con biológicos o ciclosporina (ninguno-IFX-ADA-Golimumab-Ciclosporina). *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
- 8) Presencia de brotes de la EII: (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 9) Número de brotes (uno/más de uno). *Variable cualitativa dicotómica.*
- 10) Necesidad de corticoides en cada brote: sí/no. *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 11) Gravedad del brote: leve, moderado, grave. *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
- 12) Necesidad de Intervenciones quirúrgicas: sí/no. *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 13) Número de intervenciones quirúrgicas de cada uno de los pacientes del estudio: *Variable cuantitativa discreta.*
- 14) Indicación de cada procedimiento quirúrgico. *Variable cualitativa nominal no dicotómica.*
  - i. Cirugía abdominal: estenosis / absceso / perforación / fístula.
  - ii. Cirugía perineal.
  - iii. Otras indicaciones (abdominal y perineal a especificar)
- 15) Presencia de posibles complicaciones post cirugía (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 16) Reintervención por complicaciones post cirugía (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 17) Hospitalizaciones (sí/no). *Variable cualitativa nominal dicotómica.*
- 18) Número de hospitalizaciones (en caso de que las hubiera) derivadas de la EII. *Variable cuantitativa discreta.*
- 19) Fecha de ingreso. *Variable fecha.*
- 20) Fecha de alta hospitalaria. *Variable fecha.*

#### 4.3.3. Datos analíticos.

Los datos analíticos recogidos en el estudio fueron los siguientes:

- Fecha de realización de la analítica; corresponde con la fecha más reciente con respecto a la fecha de la entrevista con el paciente que a su vez es el mismo día en que se extrae muestra sanguínea para análisis de metabolitos. *Variable fecha.*
- AST (U/L). *Variable cuantitativa continua.*
- ALT (U/L). *Variable cuantitativa continua.*
- GGT (U/L). *Variable cuantitativa continua.*
- FA (U/L). *Variable cuantitativa continua.*
- PCR (mg/dl). *Variable cuantitativa continua.*
- Hemoglobina (g/dl). *Variable cuantitativa continua.*
- VCM (fl). *Variable cuantitativa continua.*
- Leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>). *Variable cuantitativa continua.*
- Linfocitos (mil/mm<sup>3</sup>). *Variable cuantitativa continua.*
- PMN (mil/mm<sup>3</sup>). *Variable cuantitativa continua.*
- Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>). *Variable cuantitativa continua.*
- Determinación de metabolitos: 6 MMP (pmol/8x10<sup>8</sup>) y 6TG (pmol/8x10<sup>8</sup>). Cada metabolito es una *variable cuantitativa continua.*

#### 4.4. Cuestionarios utilizados.

Se han empleado cuestionarios estructurados y validados con el objetivo de evaluar la percepción que el paciente tiene de su propia enfermedad, así como del cumplimiento y mantenimiento del tratamiento médico. Los cuestionarios utilizados son similares a los del estudio ALIGN (196) además del cuestionario sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se pretende con ello, validar externamente parte de la información obtenida, con la de un estudio en el que se han incluido más de 7.000 pacientes procedentes de diversas áreas geográficas del mundo. Se ha comprobado que la autoevaluación que cada paciente hace sobre el cumplimiento terapéutico se correlaciona con medidas objetivas, tales como la medición de metabolitos en sangre.

Contamos con el consentimiento para la utilización de estos cuestionarios que se ha obtenido de los autores en aquellos casos en los que no son de dominio público.

##### 4.4.1. Escala de adherencia a la mediación de Morisky (MMAS-4) (Morisky Medication Adherence Scale).

La autorización para el empleo de la escala MMAS-4 nos fue concedida por el Dr. Donald Morisky, titular de los derechos de autor.

Este índice consta de 4 preguntas de manera que si las respuestas son afirmativas se les asigna 1 punto creándose así un rango de puntuación del 0 al 4 (271) (anexo 3). El análisis puede realizarse de dos maneras diferentes:

- Generando una variable dicotómica:
  - Buena adherencia (puntuación 0)
  - Mala adherencia (puntuación de 1-4)
- Variable no dicotómica:
  - Buena adherencia (MMAS-4=0)
  - Adherencia moderada (MMAS-4 = 2-3)
  - Mala (pobre) adherencia (MMAS-4 = 4)

El cuestionario MMAS-4 (Morisky Medication Adherence Scale) es una modificación del cuestionario original publicado en 1986 en Medical Care que a su vez es una modificación del "Cuestionario de Evaluación de Medicamentos" (MAQ), desarrollado y validado por primera vez en los estudios de Johns Hopkins sobre el control de la hipertensión entre 1975 y 1977 (272).

En el estudio inicial (N=290) se comprobó que aquellos pacientes que abandonaron o interrumpieron el seguimiento médico, tuvieron una peor adherencia terapéutica y cifras tensionales más altas.

Posteriormente se realizó un estudio de validación y se obtuvieron datos sobre adherencia y control de tensión arterial en un total de 400 pacientes a los 2 y 5 años del seguimiento (221). Se modificó una de las preguntas (lo que resultó en una confiabilidad más alta con un  $\alpha$  de Cronbach = 0.68) y se objetivó que aquellos pacientes con puntuaciones más altas en la escala de adherencia tenían más probabilidades de tener la presión arterial por debajo del control en comparación con los individuos con puntuaciones bajas ( $r = 0.58$ ;  $P < 0.01$ ). El 75% de los individuos que puntuaron alto tuvieron unas cifras TA controladas a los 42 meses en comparación con el 47% que puntuaron medio o bajo. La T-Student para datos apareados al comparar la tensión diastólica también mostró diferencias significativas ( $t = 6,43$ ;  $p < 0.01$ ).

Para evaluar la fuerza de la relación entre la adherencia autoinformada y el control de la TA se utilizó el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) que también mostró diferencias estadísticamente significativas ( $R^2 = 0.33$ ;  $P < 0.01$ ), lo que indica un valor predictivo aceptable.

Mushlin et al. (273) objetivaron que, sin herramientas como esta escala, los médicos identificaban si sus pacientes eran o no adherentes al tratamiento en menos de la mitad de las



ocasiones, siendo erróneas hasta  $\frac{3}{4}$  de sus predicciones. Morisky mostró que si seleccionaba únicamente aquellos pacientes con puntuaciones de adherencia “altas”, el valor predictivo positivo (VPP) fue 0,75 mientras que el valor predictivo negativo (VPN) cuando se seleccionaron pacientes con puntuaciones “bajas” fue de 0.47. Seleccionando la información de los 125 pacientes con puntuaciones altas y los 46 con puntuaciones bajas, se obtuvo una sensibilidad (S) de 0.81 y una especificidad (E) de 0.44. Sin embargo en los pacientes con puntuaciones intermedias el valor predictivo general disminuyó de 0.69  $((94 + 24)/171)$  a 0.60  $((94 + 82)/290)$ .

Con el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas que requieren una adherencia terapéutica a largo plazo, el cuestionario MMAS es una herramienta factible, fiable y válida que permite medir la adherencia del paciente en la práctica clínica habitual y ver en qué medida se pueden implementar intervenciones que la mejoren tales como corrección de creencias erróneas (como no abandonar el tratamiento cuando uno se siente mejor); adaptación del régimen terapéutico para minimizar olvidos o involucrar a otros miembros de la familia como apoyo y refuerzo.

La falta de adherencia no puede ser evaluada únicamente utilizando predictores de adherencia, sino que es necesario que esos predictores sean evaluados en un modelo multivariante para valorar cómo influye cada uno de ellos sobre las variables de interés (274).

Voils et al (275) analizaron las razones de no adherencia y el no cumplimiento como dos variables distintas. Las consideraron latentes por la imposibilidad de medir de manera directa la ingestión real de los fármacos por parte de los pacientes ni sus razones para no tomarlos (a excepción de los ensayos clínicos de observación directa con antirretrovirales) sino que se basaron en las respuestas de los pacientes a los ítems del cuestionario. Las razones para la no adherencia se pueden medir mediante un modelo de indicador causal, siendo el total de puntuación la fuerza de las razones de no adherencia. El comportamiento para el no cumplimiento puede ser medido a través de un modelo de indicador de efecto en que la puntuación total se correlaciona con el grado de conducta de no adherencia. Así se generan 2 variables diferentes latentes de no adherencia, las cuales tienen implicaciones a la hora de generar los ítems del cuestionario.

En un artículo (276) en el que se comparan 2 casos de incumplimiento autoinformados se miden las correlaciones existentes entre los ítems reportados que van de 0.01 a 0.19 (media: 0.13) con un  $\alpha$  de 0.25 para el cuestionario MMAS-4 y de 0.00 y 0.65 (media: 0.33) con un alfa de 0.73 para la escala Hill-Bone (277). Un coeficiente alfa aceptable ( $>0.760$ ) que no implica una confiabilidad adecuada a priori.

Se puede concluir respecto al MMAS-4 que la falta de adherencia autoinformada no ofrece gran confianza ni las propiedades de su distribución son las más adecuadas, no informa hasta qué punto la adherencia/no adherencia se mantiene estable a lo largo del tiempo y por otra parte, la medición de la falta de adherencia podría mejorarse si se hiciese una distinción entre los indicadores causales y los de efecto y si ésta se evaluase de manera longitudinal.

#### *¿Cómo se ha analizado el cuestionario MMAS-4?*

Hemos dividido a los pacientes de nuestro estudio en dos grupos cuando se genera una variable dicotómica: alta (0) vs. baja (1-4), o en 3 si la variable no es dicotómica: buena adherencia (0), adherencia moderada (2-3) y mala (pobre) adherencia (4). Los análisis los hemos realizado con ambas clasificaciones. Se han relacionado los grupos que se obtienen en el cuestionario MMAS-4 con:

- Adherencia de acuerdo con los metabolitos (*clasificación de Selinger*).
- Adherencia de acuerdo con el cuestionario MMAS-4.

- Presencia de actividad o de remisión en el momento en el que se pasan los cuestionarios: *¿Los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario presentan mejor o peor adherencia?*
  - Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).
- Complejidad/agresividad EII: *¿A mayor complejidad/agresividad de la EII mejor o peor adherencia?*
  - Montreal para EC
  - Montreal para CU
  - Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
  - Necesidad de corticoides.
  - Hospitalizaciones (sí/no).
  - N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).
  - Brotes (sí/no) y número.
- Características sociodemográficas de los pacientes:
  - Edad.
  - Sexo.
  - Peso.
  - Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
  - Diagnóstico (EC/CU)

También se ha estudiado la correlación existente entre la adherencia autoinformada con MMAS-4 y la adherencia de acuerdo con los metabolitos de Selinger.

#### 4.4.2. Escala Analógica Visual (EVA) (Escala Visual Analógica).

La Escala Visual Analógica permite al paciente hacer una estimación sobre la cantidad de medicamento que ha tomado en los últimos 3 meses. Consiste en una línea horizontal de 10 cm yendo de izquierda (0% significa que no se ha ninguna dosis prescrita) a derecha (100% significa que se ha tomado todas las dosis prescritas) y correspondiendo la parte de en medio al 50% (mitad de la dosis prescrita). Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indica la frecuencia con que ha tomado su medicación y se mide con una regla milimetrada. La frecuencia se expresa en porcentaje (anexo 4).

Proporciona gran potencia estadística ya que permite hacer una regresión continua (281). Es recomendable que en aquellos casos en los que no hay más variables a parte del grupo tratamiento, se utilicen Wilcoxon y Mann-Whitney. Si se incluyen otras variables, la regresión ordinal continua es de elección. Hay que tener en cuenta que si las puntuaciones de la escala EVA no se concentran en ninguno de los extremos, se aconseja utilizar métodos de distribución normal (prueba t, regresión lineal) ya que son casi igual de potentes y más prácticos. Si el tamaño muestral es pequeño y los resultados se concentran en cualquiera de los extremos de la escala, el método de regresión ordinal continua tiene una potencia muy superior a otros métodos.

La medición del grado de satisfacción de los pacientes supone un desafío ya que, por un lado, dicho concepto es difícil y existen un gran número de posibles factores de confusión relacionados con el paciente y de la medición en sí, por lo que desde el punto de vista metodológico también supone un desafío (282). En términos generales, podemos decir que, aunque el enfoque principal para medir la satisfacción del paciente tiene que basarse en las percepciones de los pacientes; hay que cuidar también los aspectos metodológicos ya que existe riesgo de resultados distorsionados con las implicaciones que ello conlleva sobre la escala utilizada. En este sentido, la escala EVA ayuda a minimizar posibles problemas estadísticos

relacionados con el uso de variables ordinales no continuas ofreciendo, por tanto, resultados más fiables.

La diferencia entre la escala de Likert y EVA es que en la escala Likert el encuestado elige una de las opciones dadas, mientras que en la escala EVA el encuestado marca la posición que mejor representa su opinión, siendo de elección EVA a la hora de medir la satisfacción de los pacientes.

De manera más detallada:

- a) EVA es menos vulnerable a los factores de confusión, especialmente la edad del paciente (283,284).
- b) EVA evita el efecto techo mejor que Likert (285).
- c) El tiempo medio necesario para completar el formulario de cuestionario EVA es de aproximadamente 3 minutos y medio menos que el necesario para completar Likert, lo que facilita la recopilación de más datos sin aumentar los recursos para el muestreo. Además, la disminución del tiempo para realizar la encuesta podría resultar en un aumento de las tasas de respuesta y una mejor calidad de los datos, ya que debería reducir la fatiga de los pacientes a la hora de dar las respuestas (286).
- d) EVA es capaz de detectar variaciones en la satisfacción del paciente cerca de los extremos superiores del rango, hecho crucial, ya que la medición de la satisfacción de los pacientes es un indicador clave para evaluar la calidad de la atención sanitaria (283,287)

Selinger et al (229) pidieron a los pacientes que calificaran su adherencia en una escala EVA de 10 cm respondiendo a la pregunta "¿Qué porcentaje de su fármaco (tiopurina) tomó en el último mes?". Se midió la marca puesta por el paciente, y las lecturas >80% se definieron como adherencia. Evaluaron la correlación entre EVA y metabolitos de las tiopurinas y se midió la consistencia. También realizaron un análisis para evaluar el nivel de correlación entre diferentes métodos de evaluación: rho de Spearman muy débil (0.0–0.19), débil (0.2–0.39), moderada (0.4–0.59), fuerte (0.6–0.79) y muy fuerte (0.8–1.0) y concluyeron que la escala EVA es una herramienta validada de evaluación de la adherencia para la EII.

#### *¿Cómo se ha analizado el cuestionario EVA?*

Se preguntó a los pacientes que porcentaje de su fármaco (AZA o MCP) habían tomado en el último mes de manera que:

- Por debajo de 0% significa que no tomaron nada de fármaco.
- 50% significa que tomaron la mitad de dosis.
- 100% significa que tomaron todas las dosis.

Lecturas >80% se definieron como adherencia (229). Se generaron por tanto 2 grupos: Adherencia (>= 80%) vs no adherencia (<80%). Los grupos obtenidos se relacionaron con:

- Adherencia de acuerdo con los metabolitos (índice de Selinger).
- Adherencia de acuerdo con el cuestionario MMAS-4.
- Presencia de actividad o remisión en el momento en el que se pasaron los cuestionarios: *¿Los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario autoinforman de una mejor o peor adherencia?*. La actividad de la enfermedad se midió de acuerdo a:
  - Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).
- Complejidad/agresividad EII: *¿A mayor complejidad/agresividad de la EII mayor o menor adherencia autoinformada?*.
  - Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
  - Necesidad de corticoides.

- Hospitalizaciones (sí/no) y número.
- N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).
- Brotes (sí/no) y número.
- Montreal para EC
- Montreal para CU
- Características sociodemográficas de los pacientes:
  - Edad.
  - Sexo.
  - Peso.
  - Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
  - Diagnóstico (EC/CU)

También se han realizado los correspondientes análisis estadísticos para responder a las siguientes preguntas:

- ¿Existe una buena correlación entre la adherencia medida con los metabolitos y la autoinformada por el paciente en el cuestionario EVA?
- ¿Existe una buena correlación entre adherencia autoinformada por el paciente en el cuestionario MMAS-4 y EVA?

#### 4.4.3. Cuestionario BIPQ-8 (Brief Illness Perceptions Questionnaire).

El BIPQ-8 o cuestionario breve de percepción de la enfermedad se basa en la obtención de una puntuación general que representa el grado en que la enfermedad se percibe como benigna o grave. Para calcular el score los ítems 3, 4 y 7 deben invertirse y sumarse al resto. Cuánto más alta sea la puntuación, refleja una visión de la enfermedad más grave por parte del paciente. En este estudio, como en otros muchos estudios, se ha decidido omitir la pregunta novena por ser una pregunta abierta (anexo 5).

El estudio de cómo los pacientes perciben las posibles amenazas en la salud se remonta a 1960. Leventhal y cols. (266) desarrollaron un modelo de autorregulación sobre las respuestas que cada individuo daba a cada estímulo percibido como una amenaza para la salud. El modelo propone que los síntomas de la enfermedad del paciente general sean representaciones tanto cognitivas como emocionales, las cuales son procesadas en paralelo a través de tres etapas. En primer lugar, el individuo representa aquello percibido como amenaza, posteriormente adopta comportamientos para afrontarlo y, por último, valora si éstos han sido eficaces. Por tanto, se genera un bucle de retroalimentación.

Las primeras investigaciones identificaron 5 dimensiones dentro de la representación cognitiva de la enfermedad:

La manera en que el paciente representa aquello que percibe como amenaza incorpora sentimientos negativos como el miedo, la ira y la angustia. El cuestionario de percepción de la enfermedad (IPQ) (267) evalúa las 5 dimensiones de la enfermedad en una escala de Likert de 5 puntos. El Cuestionario de Percepción de Enfermedad - Revisado (IPQ-R) es una versión ampliada de la escala original que incluye más de 80 elementos resultando “prohibitivo” en algunos escenarios. Divide la dimensión “control” en control personal y control del tratamiento, incluye una línea del tiempo cíclica, una comprensión global del factor enfermedad y una representación emocional (268).

Broadbent et al. (269) crearon un instrumento de medida de percepción de la enfermedad corto y sencillo, con un formato alternativo a la escala Likert utilizada en el IPQ e IPQ-R. El cuestionario de Percepción Breve de Enfermedad (Brief IPQ) consta de nueve ítems. La reproductibilidad de éste fue evaluada en pacientes ambulatorios con patología renal, asmática, cardíaca y

diabéticos. Se compararon respuestas dadas por los pacientes en el IPQ breve con el Cuestionario de percepción de enfermedades Revisado (IPQ-R) y otras medidas pertinentes para cada patología, objetivándose una buena correlación. El IPQ breve mostró una buena reproductibilidad/fiabilidad, alto valor predictivo y capacidad de discriminación entre diferentes enfermedades. Los pacientes tuvieron la sensación de que el IPQ breve era más fácil de entender y de completar, del mismo modo que a investigadores y clínicos les pareció más fácil de puntuar e interpretar.

Las principales ventajas que ofrece el IPQ breve son la rapidez de cumplimentación por parte de los pacientes, un sistema de puntuación sencillo y en consecuencia una fácil interpretación por parte de investigadores y clínicos, lo que la convierte en una herramienta especialmente útil para evaluar la percepción que los pacientes tienen de su enfermedad de manera repetida durante un período de tiempo relativamente corto.

Las dimensiones que analiza el cuestionario son:

1. Identidad: Manera en que los pacientes describen su enfermedad y los síntomas. Respuestas para el ítem 5.
2. Consecuencias: Efectos esperados y resultado de la enfermedad. Respuestas para el ítem 1.
3. Causa: Opinión personal sobre la causa de la enfermedad. Respuestas para el ítem 3.
4. Línea de tiempo: Cuánto tiempo cree el paciente que durará la enfermedad. Respuestas para el ítem 2.
5. Cura o control: Medida en que el paciente cree que pueden recuperarse o controlar la enfermedad (266,270). Respuestas para el ítem 4.
6. Preocupación por la enfermedad: Engloba los aspectos cognitivos y emocionales. Respuestas al ítem 6.
7. Coherencia. Respuestas al ítem 7.
8. Dimensión emocional. Respuestas al ítem 8.

#### *¿Cómo hemos analizado el cuestionario BIPQ-8?*

En este estudio valoramos la relación existente entre la percepción que los pacientes tienen de la enfermedad (variable BIPQ-8) con:

- Las características sociodemográficas de los pacientes:
  - Edad.
  - Sexo.
  - Peso.
  - Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
  - AINES.
  - Diagnóstico (EC/CU).
- Características propias de la enfermedad:
  - Clasificación de Montreal para EC.
  - Clasificación de Montreal para CU.
  - Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).
  - Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
  - Necesidad de corticoides.
  - Hospitalizaciones (sí/no).
  - N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).
  - Brotes (sí/no) y número.

- Adherencia:
  - Metabolitos (Selinger).
  - MMAS-4.

#### 4.4.4. Cuestionario IBDQ-10 (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una medida importante de la percepción de la enfermedad por parte del paciente. El cuestionario IBDQ es un cuestionario ampliamente utilizado para la evaluación de la CVRS en pacientes con EII (anexo 6). Este cuestionario ha sido adaptado y validado en varios idiomas y entornos culturales.

El estudio que originalmente utilizó este cuestionario es el de Guyatt y cols (249) en el que 97 pacientes describen problemas relacionados con su EII creándose una encuesta con los 32 más frecuentes. Un total de 61 pacientes fueron evaluados 2 veces a través del cuestionario IBDQ, otros cuestionarios y el índice de actividad de la enfermedad. Los estudios de reproducibilidad en 19 pacientes estables mostraron una mejora en las puntuaciones, pero también una pequeña desviación estándar dentro del mismo paciente. Los estudios de capacidad de respuesta revelaron grandes cambios en las puntuaciones de los pacientes que habían mejorado o empeorado, lo que sugiere que el IBDQ es más sensible que cualquier medida del estado de salud en general. La capacidad de respuesta pareció mayor en pacientes con CU que en aquellos con EC. El estudio concluye que si bien se requieren más estudios al respecto; el IBDQ es una estrategia prometedora como una medida del estado de salud de los pacientes con EII.

En el estudio de Pallis et al. (250) se evalúa la validez y fiabilidad del IBDQ adaptado. Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline de artículos relevantes desde 1989. Se utilizaron criterios de validación estándar para incluir estudios para una evaluación adicional. Se examinaron los siguientes aspectos del procedimiento de validación: traducción, validez, fiabilidad, sensibilidad al cambio y métodos estadísticos utilizados. Se seleccionaron un total de 9 estudios de validación del IBDQ realizados en Inglaterra y en países de habla no inglesa (Holanda, España, Corea, Suecia, Grecia y China), en todos ellos se corroboró la validez y fiabilidad de las adaptaciones que se habían hecho del cuestionario original. Hubo 2 estudios que recomendaron dividir las 4 dimensiones del cuestionario original (social, emocional, digestivo y sistémico) en 5.

En una revisión en la que se resumen los resultados de varios estudios que utilizan el cuestionario IBDQ como instrumento de medición de la CVRS en pacientes con EII se identificaron 150 ítems considerados problemáticos a nivel social, emocional, digestivo y sistémico (251). Casi el 50% de los pacientes no informaron de éstos de manera espontánea sino que lo hicieron al recibir un cuestionario que preguntaba específicamente por ello. Se incluyeron 32 preguntas y se puntuaron en una escala de 7 puntos de 1 (peor) a 7 (mejor) para un rango de puntuaciones posibles de 32 a 224. Las evaluaciones globales de los médicos y cónyuges se correlacionaron mal con las respuestas ofrecidas por el paciente. La validación posterior del IBDQ sugirió una fuerte correlación con la gravedad de la enfermedad ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,001$ ) y una fiabilidad de volver a aplicar el test de 0,7. Los cambios en la puntuación media de 16 a 30 puntos se han relacionado con cambios en la terapia. También se producen diferencias estadísticamente significativas entre enfermedad activa e inactiva.

Se han validado una versión autoadministrada y una versión abreviada del IBDQ (252). En dicho estudio se desarrolla una versión corta del anterior (Short IBDQ) (SIBDQ). Se incluyeron 149 pacientes con EC y se seleccionaron los ítems que mejor podían explicar la variabilidad de IBDQ original o scores dimensionales (intestinales, sistémicos, sociales y emocionales). La validez de dicho SIBDQ se comprobó en 150 pacientes con EC y en 45 con CU. Todos los resultados se informaron en una escala del 1 al 7 siendo 1 pobre y 7 óptima. La media de las puntuaciones fue similar ( $p=0,02$ ) entre los pacientes con EC pertenecientes a los 14 centros participantes, sin

embargo, la puntuación media fue más baja en los pacientes con EC activa (rango 4 – 4,92) con respecto a los que estaban en remisión (rango 4,67 – 5,83;  $P=0,0015$ ). En la CU activa la puntuación media fue de 4,79 +/- 1,17 en comparación con 5,90 +/- 0,80 ( $p=0,0006$ ) con la CU en remisión. El SIBDQ fue capaz de explicar el 92% y el 90% de la variabilidad del IBDQ en EC y CU respectivamente. En pacientes con EC estable, el coeficiente de fiabilidad de volver a aplicar el cuestionario fue de 0,65. En los pacientes con EC que tuvieron varios brotes durante el seguimiento, la media del IBDQS disminuyó en  $-0,93 + 0,55$  ( $p=0,001$ ).

López-Vivancos et al (253) realizaron en su estudio de validación una verificación que demuestra la validez, sensibilidad y reproductibilidad de la versión corta del IBDQ (SIBDQ) para detectar cambios en la actividad clínica en pacientes con EII. Para ello, 211 pacientes con EII (116 con CU y 95 con EC) completaron el SIBDQ, el Índice de Bienestar General Psicológico y el EuroQol. El SIBDQ se repitió tanto en los pacientes en remisión clínica como en aquellos con cambios en la actividad clínica (evaluada mediante los índices de Rachmilewitz y Harvey-Bradshaw) ofreciendo una alta reproductibilidad, con un coeficiente de correlación intraclase = 0,82 para CU y un coeficiente de correlación intraclase = 0,86 para EC. Las correlaciones entre las puntuaciones del SIBDQ, EuroQol, el Índice de Bienestar Psicológico General y los índices clínicos de actividad fueron todas positivas y comparables para ambas enfermedades ( $r = -0,50$  a  $r = -0,70$ ,  $p < 0,01$ ). El análisis de varianza mostró que SIBDQ es capaz de discriminar entre diferentes grados clínicos de actividad clínica. La  $\alpha$  de Cronbach fue de 0,96 en CU y EC. El SIBDQ fue sensible a los cambios clínicos que se producían en pacientes con CU y EC, tanto si los pacientes entraban en remisión clínica (tamaño del efecto  $-1,88$  y  $-1,81$ , respectivamente) como si tenían brotes (tamaño del efecto 1,70 y 8,04, respectivamente).

La versión del IBDQ validada al español (253) fue la versión de 36 ítems con 5 dimensiones (254). Se distribuyeron 396 cuestionarios por correo, de los cuales 182 se devolvieron completados (tasa de respuesta del 46%). 48 controles emparejados por edad y sexo completaron y devolvieron un cuestionario idéntico. Las opciones de respuesta para cada pregunta se enmarcaron en una escala de 7 puntos siendo 7 la mejor función y 1 la peor. De los resultados obtenidos se concluye que la calidad de vida de los pacientes con EII fue significativamente peor que la de sus controles.

#### *¿Cómo hemos analizado el cuestionario IBDQ-10 (versión corta)?*

Hemos relacionado la puntuación del cuestionario IBDQ (percepción que los pacientes tienen sobre su salud) con la actividad de la enfermedad inflamatoria (EII) comparando pacientes en remisión vs. pacientes en actividad (según características propias de la enfermedad y biomarcadores serológicos) así como con variables sociodemográficas.

En nuestro estudio hemos escogido 2 índices de actividad clínica (255) (ver anexo 6) que se han usado únicamente para clasificar la gravedad de los brotes de los pacientes en leves/moderados/graves.

- Escala de Mayo Clínica para CU.
- Escala de Harvey Bradshaw para EC.

Para responder a las preguntas: *¿A mayor complejidad/agresividad de la EII mayor o menor puntuación en el cuestionario IBDQ-10?*, el análisis se ha realizado respecto a las siguientes variables:

- Clasificación de Montreal para EC.
- Clasificación de Montreal para CU.
- Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
- Necesidad de corticoides.
- Hospitalizaciones (sí/no).
- N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).

- Brotes (sí/no) y número.

Para responder a la preguntas: *¿Los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario tuvieron mayor o menor puntuación en el IBDQ-10?*, el análisis se ha realizado respecto a:

- Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).

Hemos comparado el IBDQ en el grupo “actividad” vs el grupo en “remisión” y ese hecho a su vez lo hemos relacionado con la adherencia para intentar responder a las siguientes cuestiones:

- *¿Los pacientes con mayor actividad de su enfermedad (más grave) tienen una peor percepción de su estado de salud y por tanto una peor adherencia o por el contrario tienen una mejor adherencia?*
- *¿Los pacientes en remisión tienen una mejor percepción de su estado de salud y por tanto son más adherentes o por el contrario se confían y tienen una peor adherencia?*

La adherencia se ha valorado de acuerdo a los metabolitos de las tiopurinas en sangre (según clasificación de Selinger) y al cuestionario MMAS-4. Según la hipótesis de trabajo la puntuación del cuestionario debería ser paralela a la actividad de la EII de manera que correlaciones negativas son indicativas de que a mayor actividad de enfermedad más bajas puntuaciones en el IBDQ y se traduciría en una peor percepción del estado de salud por parte del paciente (y ver cómo influye eso con respecto a la adherencia).

Finalmente se ha relacionado el cuestionario IBDQ-10 con las siguientes características sociodemográficas de los pacientes:

- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
- AINES.
- Diagnóstico (EC/CU).

#### 4.4.5. Cuestionario PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2).

Es un cuestionario sobre la salud mental del paciente. Consta de 2 ítems y cada ítem se puntúa del 0-3. Por lo tanto, se puede obtener una puntuación del 0-6. El punto de corte es  $\geq 3$  (anexo 7).

El PHQ-2 consta de las 2 primeras preguntas del PHQ-9. En caso de obtener una puntuación  $\geq 3$  se aconseja aplicar el PHQ-9 completo o realizar una entrevista clínica para evaluar un posible trastorno depresivo mayor, ya que el PHQ-9 es el módulo de depresión de 9 elementos del PHQ completo (256). El trastorno depresivo mayor es diagnosticado si 5 o más de los 9 criterios sintomáticos depresivos han estado presentes en al menos “más de la mitad de los días” en las últimas 2 semanas. Síndrome depresivo (no depresión mayor) se diagnostica si 2, 3 o 4 de los síntomas depresivos han estado presentes al menos "más de la mitad de los días" en las últimas 2 semanas y la presencia únicamente de 1 de los síntomas son diagnósticos de estado de ánimo deprimido o anhedonia. La presencia de "pensamientos compatibles con estar mejor muerto o autolesionándose" cuenta como uno de los criterios de diagnóstico de trastorno depresivo independientemente de la duración.

Kroenke y cols evaluaron la gravedad de la depresión a través de una versión de 2 ítems del módulo de depresión PHQ-9, el PHQ-2 (257). El PHQ-2 pregunta sobre la frecuencia del estado de ánimo depresivo y la anhedonia durante las últimas 2 semanas, calificando cada uno de 0 ("en absoluto") a 3 ("casi todos los días"). El PHQ-2 fue completado por 6000 pacientes en 8 consultorios de Atención Primaria y 7 consultorios de obstetricia-ginecología. La validez de



constructo se evaluó mediante una encuesta de salud general de 20 ítems (SF-20), los días de enfermedad y las visitas a la clínica notificados por el propio paciente, así como la dificultad relacionada con los síntomas. La validez de criterio se evaluó frente a una entrevista estructurada independiente con un profesional de salud mental en una muestra de 580 pacientes.

El aumento de la gravedad de la depresión del PHQ-2 de 0 a 6 produjo una disminución sustancial en el estado funcional en las 6 subescalas del SF-20. Además, empeoraron las dificultades relacionadas con los síntomas, los días de enfermedad y se produjo un incremento en la utilización de la atención médica. Haciendo uso nuevamente de la entrevista clínica con el médico psiquiatra como criterio estándar, se objetivó que una puntuación de PHQ-2  $\geq 3$  tenía una sensibilidad del 83% y una especificidad del 92% para la depresión mayor estableciéndose dicho punto de corte como óptimo para detectar pacientes con depresión. Los resultados fueron similares en las muestras de atención primaria y obstetricia-ginecología. Se concluye que la validez de criterio y de constructo del PHQ-2 lo convierten en una medida atractiva para el cribado de la depresión (257).

En una revisión sistemática (258) en la que se analizaron 4 estudios de validación originales que incluyen cerca de 10.000 pacientes, en dos metanálisis del PHQ-9 (259,260) y en un gran estudio de validación del PHQ-15 (261) verificaron la alta sensibilidad del PHQ-2 para el screening de trastorno depresivo.

En un estudio de 1523 pacientes ambulatorios psiquiátricos, se determinó que los elementos PHQ-2 eran los más discriminatorio para la depresión mayor de un banco de datos de artículos (262). En otro estudio se vio que el PHQ-2 era superior a otras 4 medidas (incluida la escala geriátrica de depresión) para el cribado de depresión en pacientes institucionalizados o con ayuda domiciliaria (263).

Se ha validado la aplicación combinada del GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder 2-item) y el PHQ-2 como mecanismo de cribado ultra rápido de depresión y ansiedad; denominándose PHQ-4 y aplicándose sobre pacientes enfermos ( $n = 2149$ ) (264) y sobre la población general ( $n = 5030$ ) (265). De los pacientes de atención primaria de 2013 que completaron el PHQ-4, el 12,1% tenía ansiedad (puntuación GAD-2  $\geq 3$ ), el 4,4% tenía depresión (puntaje PHQ-2  $\geq 3$ ), y el 8.5% tenía ansiedad y depresión.

#### *¿Cómo hemos analizado el cuestionario PHQ-2?*

Se ha establecido PHQ-2  $\geq 3$  como punto de corte óptimo para detectar pacientes con depresión, dividiendo a los pacientes de nuestro estudio en aquellos con puntuaciones  $<3$  (bajo riesgo de desarrollar depresión) y aquellos con puntuaciones  $\geq 3$  (pacientes con posible depresión). Hemos relacionado la presencia o no de depresión con:

- Adherencia de acuerdo con los metabolitos y adherencia de acuerdo con el cuestionario MMAS-4: *¿La presencia de depresión se relaciona con una mejor o peor adherencia?*
- Características sociodemográficas de los pacientes:
  - Edad.
  - Sexo.
  - Peso.
  - Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
  - AINES.
  - Diagnóstico (EC/CU).
- Presencia de actividad o de remisión en el momento en el que se pasan los cuestionarios: *¿Los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario presentan depresión?*. La actividad de la enfermedad según:

- Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).
- Complejidad/agresividad EII: ¿A mayor complejidad/agresividad de la EII más probabilidad de depresión?
  - Montreal para EC.
  - Montreal para CU.
  - Brotes (sí/no) y número.
  - Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
  - Necesidad de corticoides.
  - Hospitalizaciones (sí/no).
  - N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).

#### 4.4.6. Cuestionario BMQ-18 (Beliefs Medication Questionnaire).

El BMQ-18 es un método basado en cuestionarios que permite evaluar la percepción que los pacientes tienen sobre la medicación. Se trata de una encuesta estandarizada de 18 ítems que valoran específicamente las preocupaciones respecto a la medicación que una persona está empleando y la importancia de esta medicación en su enfermedad. También se valoran las creencias sobre el daño y abuso que los medicamentos en general pueden producir (cuatro ítems cada dimensión).

Hay dos razones principales para desarrollar un método que permita evaluar las creencias de las personas sobre los medicamentos: Razones pragmáticas relacionadas con la prestación de servicios de salud y razones teóricas relacionadas con el desarrollo de modelos psicológicos para comprender el comportamiento relacionado con la enfermedad de los pacientes; en este sentido, la psicología de la salud aborda la división "mente-cuerpo" implícita en el modelo biomédico tradicional de enfermedad. Sugiere que la mente y el cuerpo están íntimamente vinculados y que los procesos psicológicos influyen en la causa, el tratamiento y el resultado de la enfermedad física (278).

El uso adecuado de la medicación depende esencialmente de dos factores: la capacidad y la motivación. La mayoría de las primeras investigaciones sobre la toma de medicamentos se centraron en lo primero y, a menudo, se asumió que la falta de adherencia era involuntaria a consecuencia de olvido o incapacidad de seguir las instrucciones ya sea por problemas de comprensión o físicos, tales como mala vista o destreza manual deteriorada. Sin embargo, la falta de adherencia puede ser el resultado intencional de una decisión por parte del paciente (278).

Los enfoques recientes para comprender cómo las personas toman decisiones sobre su salud se centran en las propias creencias y el contexto social en el que ocurren como predictores claves de la conducta. Pocas personas siguen a ciegas los consejos de salud. Si queremos explicar el comportamiento de las personas en relación con los medicamentos, primero debemos comprender sus creencias sobre los medicamentos (280). ¿Qué tipo de creencias influyen en las decisiones de los pacientes y en su comportamiento a cerca de la toma de fármacos?, ¿Cómo es de fuerte la asociación entre las creencias y su comportamiento?. El conjunto de creencias que las personas tienen sobre los medicamentos recetados específicamente para ellos (creencias específicas) y sobre los medicamentos en su conjunto (creencias generales) se relacionan entre sí y con la percepción de los pacientes sobre su enfermedad.

Para abordar la cuestión de la adherencia existen 3 preguntas clave (280):

- *Pregunta 1:* ¿Es posible simplificar las creencias generales y específicas que los pacientes tienen sobre la medicación?. El hecho de poder simplificarlas en conceptos "clave" y establecer relaciones con la adherencia es mucho más viable que analizar todas las creencias individuales de cada uno de los pacientes, ya que probablemente estén

relacionadas entre sí. Habría que analizar hasta qué punto las creencias generales difieren de las creencias específicas.

- *Pregunta 2:* ¿Cómo identificar las principales creencias específicas y generales? ¿qué fortaleza tienen?.
- *Pregunta 3:* ¿Cómo se relacionan las creencias sobre medicamentos con el uso de los mismos? La respuesta a esta pregunta nos permite comprender la perspectiva de los pacientes a cerca de la prescripción médica y el uso de los fármacos. Además, permite establecer posibles intervenciones que mejoren dicha adherencia ayudando a los pacientes a tomar decisiones tras haber recibido una correcta información.

Para la creación del cuestionario se realizaron entrevistas clínicas abiertas a 35 pacientes que recibían tratamiento para enfermedades crónicas (20 pacientes en hemodiálisis y 15 pacientes con cardiopatía isquémica) y se establecieron 34 declaraciones que representaban creencias comunes sobre los medicamentos; 16 creencias específicas para una enfermedad en particular, y 18 creencias sobre los fármacos en general. La encuesta se aplicó a más de 500 pacientes con diferentes diagnósticos entre 1991 y 1994 a quienes se les pidió que calificaran su grado de acuerdo o desacuerdo con cada ítem (280).

El siguiente paso fue simplificar los ítems y agruparlos por temática, sin asumir que las categorías elegidas por el investigador iban a ser las mismas que las utilizadas por los pacientes. Para ello se utilizó el análisis de componentes principales (PCA) ya que proporciona objetividad a la hora de ordenar las declaraciones por temática. Los resultados del PCA mostraron que las creencias sobre los medicamentos podían resumirse en cuatro bloques: 2 en relación con las creencias generales (BMQ-general) y 2 en relación con las creencias específicas (BMQ-específico) (280). En la mayoría de las muestras estudiadas, las creencias generales y específicas sobre la medicación tuvieron una distribución bastante amplia de puntuaciones con tendencia a la normalidad, lo que sugiere que la medicación varía dentro de las muestras siendo necesario un estudio adicional como variables discriminatorias.

Para intentar disminuir la influencia que el orden de los ítems podía tener sobre las respuestas proporcionadas por los pacientes, se evitó agrupar los elementos que expresasen un punto de vista particular; y para disminuir el sesgo de dar las respuestas consideradas como socialmente correctas, los ítems del cuestionario se presentaron en un contexto que penalizaba a los encuestados si incurrían en ese error. Por otra parte se aseguró el anonimato y confidencialidad de las respuestas. Este mismo formato es el que se mantiene en la actualidad (289,290).

La validez del BMQ (280) se ha estudiado mediante la correlación entre las puntuaciones obtenidas en cada uno de los bloques y otros constructos (validez relacionada con el criterio) y a partir de su capacidad para distinguir entre muestras (validez discriminante). Hay diferentes tipos de validez que se pueden estudiar:

1. Validez relacionada con el criterio: Se planteó la hipótesis de que si el bloque necesidad en realidad estuviera midiendo las creencias de los pacientes sobre la medicación que se les ha prescrito, existiría una correlación negativa con respecto a la afirmación "puedo arreglármelas sin mis medicamentos". Asimismo, las puntuaciones del bloque preocupaciones se correlacionaron positivamente con la afirmación "No siempre puedo confiar en mis medicamentos". Los bloques de daños generales y uso excesivo también resultaron tener una validez similar.
2. Validez discriminante: La evidencia de la validez discriminante del BMQ específico se obtuvo a partir de su capacidad para distinguir entre diferentes enfermedades y modalidades de tratamiento. Para ello se planteó la hipótesis de que las creencias sobre la necesidad del tratamiento prescrito se podían ver influenciadas por el tipo de tratamiento típicamente prescrito para dicha enfermedad y que el tomar o no tomar el tratamiento podía tener consecuencias relevantes sobre los síntomas de la enfermedad.

Se objetivó que el vínculo existente entre la medicación y beneficio en términos sintomáticos era diferente para cada patología; y por tanto las puntuaciones obtenidas también eran diferentes según el diagnóstico. Por este motivo se planteó la hipótesis de que las puntuaciones obtenidas para el bloque de necesidades específicas serían capaces de distinguir entre pacientes pertenecientes a diferentes grupos de diagnóstico.

3. Consistencia interna: Mediante la utilización del  $\alpha$  de Cronbach se evaluó hasta qué punto los ítems de un bloque evaluaban un sólo constructo. Puntuaciones de 0 indicaban falta de coherencia (los elementos no estaban relacionados entre sí) y las puntuaciones de 1 indicaban que los ítems eran prácticamente idénticos. Se obtuvieron valores  $\alpha$  de Cronbach aceptables para muestras pertenecientes a una amplia variedad de enfermedades. Lo más habitual fue encontrar valores dentro del rango de 0.65-0.86.
4. Reproductibilidad o confiabilidad: Como su nombre indica es la capacidad del test (en este caso escala BMQ) de obtener el mismo resultado cuándo la medición se repite bajo las mismas condiciones de medida. La reproductibilidad del BMQ se comprobó comparando las puntuaciones obtenidas por muestras de pacientes a los que se les aplicó el test en dos sesiones con 14 días de diferencia.

El BMQ-general está constituido por 2 bloques (280):

- Uso excesivo: Conjunto de creencias a través de las cuales los pacientes perciben una prescripción excesiva de fármacos por parte de los médicos.
- Daños generales: Engloba las creencias sobre la naturaleza intrínseca de los medicamentos y el grado en que se perciben como fundamentalmente dañinos.

Cada uno de los bloques contiene cuatro ítems o declaraciones. El contenido específico variará entre individuos (hay quien ve los medicamentos como dañinos y adictivos mientras otros piensan que generalmente son seguros y no adictivos) pero los componentes son consistentes.

Cuando a un paciente se le receta un fármaco que desconoce, sus creencias generales sobre dicho fármaco pueden ser especialmente relevantes ya que todavía no se ha formado una opinión sobre cómo de necesario es para él o la gravedad de los posibles efectos adversos.

*Tabla M1: BMQ GENERAL – Creencias generales.*

<b>Uso excesivo</b>	<b>Daños generales</b>
Creencias de que los médicos utilizan fármacos de manera excesiva.	Creencias de que los medicamentos en general son venenos dañinos y adictivos.
⇒ Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes, recetarían menos medicamentos.	⇒ La mayoría de los medicamentos generan adicción.
⇒ Los médicos utilizan demasiados medicamentos.	⇒ Los medicamentos hacen más mal que bien.
⇒ Los médicos confían demasiado en los medicamentos.	⇒ La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando.
⇒ Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.	⇒ Todos los medicamentos son venenos (tóxicos).

El BMQ-específico (280) es un instrumento flexible que se puede adaptar para evaluar las creencias sobre todos los medicamentos para una condición particular o para componentes individuales del régimen modificando el marco de referencia en la parte superior del cuestionario. Puede analizar:

- Todos los medicamentos recetados al paciente. De esta forma, el cuestionario se utiliza para evaluar las creencias acerca de todos los medicamentos recetados para el paciente, independientemente de su finalidad terapéutica.
- Medicamentos recetados para una enfermedad específica. De esta forma, el cuestionario se utiliza para evaluar las creencias sobre todos los medicamentos recetados para un enfermedad particular o propósito terapéutico.
- Medicamentos específicos. De esta forma, el cuestionario se utiliza para evaluar creencias sobre un tipo específico de medicamentos (puede ser un grupo farmacológico concreto o un fármaco concreto).

En esta tesis doctoral todos los cuestionarios se han aplicado de manera específica a las tiopurinas (Azatioprina y Mercaptopurina) (anexo 8).

El BMQ-específico lo constituyen los bloques (280):

- Necesidades específicas: Opinión que los pacientes tienen a cerca de cuán necesarios son los fármacos que se les ha pautado para mantener o mejorar la salud en la actualidad y en el futuro.
- Preocupaciones específicas: Creencias de los pacientes sobre los posibles efectos adversos de tomar medicamentos.

Tabla M2: BMQ ESPECÍFICO – Creencias específicas.

Necesidades específicas	Preocupaciones específica
Creencias sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos.	Preocupaciones sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos.
⇒ En el futuro mi salud dependerá de mi medicamento.	⇒ Me preocupa tener que tomar mi medicamento.
⇒ En estos momentos, mi salud depende de mi medicamento.	⇒ A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicamento.
⇒ Mi vida sería imposible sin mi medicamento.	⇒ A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicamento.
⇒ Sin mi medicamento, estaría muy enfermo/a.	⇒ Mi medicamento es un misterio para mí.
⇒ Mi medicamento impide que mi enfermedad empeore.	⇒ Mi medicamento trastorna mi vida.

Para responder al BMQ-18 los encuestados indican su grado de acuerdo con cada afirmación según una escala Likert que va desde el 1 = totalmente en desacuerdo, hasta el 5 = totalmente de acuerdo. Las puntuaciones obtenidas para cada ítem se suman y así se obtiene la puntuación global para cada bloque del BMQ específico (de 5 a 25) y del BMQ general (de 4 a 20). De esta manera es posible diferenciar a los pacientes en función de sus creencias sobre la necesidad del medicamento pautado y las preocupaciones que les genera éste (ver anexo de tablas).

El cálculo de la diferencia existente entre las puntuaciones obtenidas en los bloques de necesidades y preocupaciones respectivamente, equivale a un análisis coste-beneficio para cada paciente con un rango de resultados de -20 a 20; siendo los costes las preocupaciones y los beneficios las creencias de necesidad. Cuando se obtiene una diferencia positiva el paciente percibe que los beneficios de la medicación superan los riesgos, mientras que una puntuación negativa indica lo contrario (280).

Las escalas específicas de BMQ se han utilizado para examinar las diferencias existentes en la distribución de las creencias existentes entre necesidad y preocupación entre los diferentes grupos de enfermedades; mientras que las escalas generales del BMQ permiten analizar las

diferencias existentes en la distribución de las creencias entre daños generales y uso excesivo (280).

Las creencias específicas (280) (puntuaciones de necesidad) son responsables de una variación significativa en la adherencia terapéutica (15-20% entre los diferentes estudios). Así, pacientes con fuertes creencias en la necesidad de su medicación (altas puntuaciones en la escala de necesidad BMQ) fueron significativamente más adherentes, mientras que aquellos con preocupaciones más fuertes sobre los efectos adversos farmacológicos (altas puntuaciones en la escala BMQ-preocupaciones) fueron significativamente menos adherentes.

Sin embargo, en el análisis más detallado de los pacientes con fuertes preocupaciones (280) (más de un tercio de la muestra), la mayoría de ellos estaban convencidos de que su medicación era necesaria, lo que les suponía un dilema ya que por una parte estaban convencidos de que la medicación era necesaria para controlar su enfermedad, pero por otro lado tenían fuertes preocupaciones acerca de los riesgos.

La correlación negativa entre preocupaciones y la adherencia informada sugiere que los pacientes con dicho dilema respondan de manera lógica tratando de minimizar los riesgos percibidos de la medicación tomando menor cantidad de la recomendada (280).

Este hecho sugiere que la adherencia a la medicación está influenciada por un análisis de coste-beneficio (280) en el que las creencias sobre la necesidad de su medicación predominan sobre las preocupaciones sobre los efectos adversos potenciales.

Sin embargo, no todos los pacientes sopesan los pros y los contras de tomarse o no tomarse su medicación. En algunas situaciones, la adherencia inadecuada podría ser el resultado de una estrategia deliberada para minimizar el daño tomando menos dosis de medicación, pero también podría simplemente ser el resultado de la ausencia de percibir su medicación como importante (puntuaciones bajas en la escala de necesidad) generando más olvidos a la hora de tomarla.

Las creencias generales sobre la medicación (daños y uso excesivo) (280) parecen tener menos influencia en la adherencia que las creencias específicas (necesidad y preocupaciones) pero sí que son relevantes cuándo el fármaco es nuevo y desconocido para el paciente y todavía no se ha generado una opinión sobre los riesgos y beneficios que dicho fármaco le pueden suponer.

Si los pacientes obtienen unas puntuaciones altas para los bloques de daños generales y uso excesivo de fármacos (BMQ-general), quiere decir que tienen una visión general de los medicamentos como venenos dañinos y adictivos que no deberían usarse durante largos períodos de tiempo. Son pacientes más propensos a creer que los médicos utilizan demasiado los medicamentos y en general se han asociado con mayores preocupaciones sobre los medicamentos específicamente recetados para su patología concreta (280), por lo que este tipo de pacientes pueden sentirse más atraídos por terapias naturistas u homeopatía (201). Todo ello es indicativo de una actitud reacia al cumplimiento terapéutico.

Un informe de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (291) aboga por un modelo de consulta en el paciente participe activamente con su médico en la decisión terapéutica tras sopesar los riesgos y beneficios del fármaco propuesto. El término concordancia hace referencia a este acuerdo consensuado por ambas partes. La concordancia no garantiza necesariamente la adherencia, pero la hace más probable. El BMQ podría utilizarse para identificar a aquellos pacientes con unas creencias compatibles con una baja necesidad y/o altas preocupaciones en los que una entrevista clínica podría ser beneficiosa para que pudiesen tomar decisiones basadas en una correcta información proporcionada por su médico.

Los pacientes deciden si tomar o no un fármaco (o tomarlo a menor dosis) en base a las creencias que tienen sobre la enfermedad que padecen, sobre el tratamiento pautado y sobre sus

expectativas de resultado, hecho que debería ser valorado a la hora de realizar intervenciones para aumentar la adherencia terapéutica (280).

### ¿Cómo hemos analizado el cuestionario BMQ-18?

Se han realizado los siguientes análisis:

1. Cálculo de puntuaciones para la escala específica y general. Los encuestados indican su grado de acuerdo con cada afirmación según la escala Likert que comprende desde 1 (totalmente en desacuerdo) hasta 5 (totalmente de acuerdo). Las puntuaciones obtenidas para cada ítem se suman y así se obtiene la puntuación global para cada bloque del BMQ específico (de 5 a 25) y del BMQ general (de 4 a 20) (En el anexo de tablas se especifican las puntuaciones para el cálculo). Se puede analizar la distribución de frecuencia de las puntuaciones en las escalas BMQ dentro de una muestra y calcular la desviación estándar y la media de las puntuaciones; o bien calcular el porcentaje de la muestra que alcanza puntuaciones por encima o por debajo del punto medio de la escala, de manera que las puntuaciones por encima del punto medio de la escala indican creencias sólidas en el concepto representado por la escala (*por ejemplo, que los medicamentos recetados son necesarios para mantener la salud*).
2. Evaluación del equilibrio entre el beneficio percibido y los riesgos asociados con la prescripción medicación: el diferencial necesidad-preocupación (BMQ-específico). Se calcula la diferencia existente entre las puntuaciones obtenidas en los bloques de necesidades y preocupaciones respectivamente; obteniendo resultados en un rango posible de -20 a 20. Equivale a un análisis coste-beneficio para cada paciente, siendo los costes las preocupaciones y los beneficios las creencias de necesidad. Cuando se obtiene una diferencia positiva el paciente percibe que los beneficios de la medicación superan los riesgos, mientras que una puntuación negativa indica lo contrario.
3. Relacionar los resultados de cada uno de los apartados (preocupaciones, necesidades, uso excesivo, daños generales y diferencial necesidad-preocupación) con:
  - La adherencia de acuerdo con:
    - Metabolitos (escala de Selinger.
    - MMAS-4.
  - Características propias de la enfermedad:
    - Clasificación de Montreal para EC.
    - Clasificación de Montreal para CU.
    - Biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).
    - Necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.
    - Necesidad de corticoides.
    - Hospitalizaciones (sí/no).
    - N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1).
    - Brotes (sí/no) y número.
  - Características sociodemográficas de los pacientes:
    - Edad.
    - Sexo.
    - Peso.
    - Tabaco en el momento de entrevistar al paciente.
    - Diagnóstico (EC/CU)

#### 4.5. Niveles de metabolitos en sangre (MMP Y TGN).

Niveles 6-TG (pmol)	Niveles 6-MMP	Interpretación	Nueva variable
Indetectables	Indetectables	No cumplimentación	No adherencia
< 230	≤ 5700	Dosis subterapéutica	
< 230	> 5700	Metabolización preferencial TPMT	Adherencia
230-450	< 5700	Objetivo terapéutico potencial	
230-450	> 5700	Hepatotoxicidad potencial	
> 450	< 5700	Metabolización preferencial HGPRT	
>1000	indetectables	Ausencia potencial TPMT	
> 450	> 5700	Sobredosificación	

Tabla M3: Interpretación de los resultados de TG y MMP.

Selinger propone una clasificación más sencilla (3 grupos) que la expuesta anteriormente, y es la que finalmente hemos utilizado en nuestro estudio:

1. Score 0: falta de adherencia completa: TGN<100 y MMP<100.
2. Score 1: adherencia parcial: TGN 100-234 y MMP 100-699.
3. Score 2: adherencia: TGN>235 y MMP>700.

Con respecto a los datos analíticos considerados como biomarcadores serológicos:

- PCR (291):
  - Es el parámetro que más se correlaciona con la actividad de la enfermedad.
  - Corta vida media.
  - El comportamiento difiere entre EC y CU, de modo que en la EC suele elevarse un poquito más y se correlaciona mejor con la actividad. En la CU el papel de la PCR es especialmente útil en el brote grave.
  - Los descensos de PCR se correlacionan con la respuesta al tratamiento ya que la PCR no se ve influenciada por ningún fármaco.
  - Permite clasificar la inflamación en leve-moderada-grave y hace sospechar una posible infección subyacente:
    - Proceso inflamatorio leve o infección viral entre 1-4 mg/dL (10-40 mg/L).
    - Procesos inflamatorios más graves o infecciones bacterianas entre 5-20. mg/dL (50-200 mg/L)
    - Hemos considerado remisión clínica por debajo de 1 mg/dL (<10 mg/L).
- Plaquetas
  - > 400 mil/mm<sup>3</sup> : Indican inflamación y por tanto actividad.
  - Normales (120-400 mil/mm<sup>3</sup>): Indican remisión.
- Leucocitos
  - >11.00 /mm<sup>3</sup> : Indican inflamación y actividad.
  - Normales (4 – 11 mil/mm<sup>3</sup>): Indican remisión.
- Hemoglobina
  - Hb normal en mujeres > 12 g/dL.
  - Hb normal en varones > 13 g/dL.



- VCM:
  - Macrocitosis (>100 fl) y anemia es indicativo de déficit B12 o déficit fólico.
  - Microcitosis (<88 fl) y anemia es indicativo de déficit Fe.
  - Normocitosis (88-100 fl) o macrocitosis sin anemia es indicativo de remisión clínica y/o buena adherencia terapéutica a tiopurinas.

Tabla M4: Datos analíticos

Datos analíticos (global)
AST
ALT
GGT
FA
Hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> <li>• No anemia</li> <li>• Anemia</li> </ul>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-11 mil/mm<sup>3</sup></li> <li>• &gt;11 mil/mm<sup>3</sup> (inflamación, actividad)</li> </ul>
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> )
PMN (x10 <sup>3</sup> )
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150-400 mil/mm<sup>3</sup></li> <li>• &gt;400 mil/mm<sup>3</sup> (Inflamación/actividad)</li> </ul>
PCR (mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión (&lt;1 mg/dL)</li> <li>• Proceso inflamatorio grave o infección bacteriana (5-20 mg/dL)</li> <li>• Proceso inflamatorio leve o infección viral (1-4 mg/dL)</li> </ul>
VCM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit B12 o déficit fólico</li> <li>• Déficit Fe</li> <li>• Remisión/tiopurinas</li> </ul>

En este apartado vemos que las variables Hb, leucocitos, PMN, plaquetas, PCR, VCM y niveles de metabolitos de acuerdo con la clasificación de Selinger; se utilizan como variables categorizadas adquiriendo la categoría *cuantitativas ordinales*.

#### 4.6. Metabolitos y toxicidad.

##### 4.6.1. Relación entre niveles de TGN y niveles de hematíes, leucocitos y plaquetas (mielotoxicidad/mielosupresión):

- Anemia
  - Hb < 12 g/dL
- Anemia significativa
  - Hb <10 mg/dL
- Leucopenia
  - Leucocitos <4 mil/mm<sup>3</sup>.
- PMN:
  - Neutropenia leve (neutrófilos entre 1.5-1x10<sup>9</sup>/L).
  - Neutropenia moderada (neutrófilos <1x10<sup>9</sup>/L).
  - Neutropenia grave (neutrófilos < 0.5x10<sup>9</sup>/L).
- Plaquetopenia
  - Plaquetas <150 mil/mm<sup>3</sup>

#### 4.6.2. Relación entre niveles de MMP y alteraciones hepatobiliares (AST, ALT, GGT, FA) y hepatotoxicidad:

- Alteraciones hepatobiliares:
  - Hipertransaminasemia: AST y/o ALT > 40 U/l.
  - Colestasis: GGT > 50 U/l y/o FA > 147 U/l.
- Hepatotoxicidad: Incremento de transaminasas >2 veces el límite superior de la normalidad, o de la fosfatasa alcalina >2 veces el límite superior de la normalidad. Por tanto:
  - AST > 74 UI/l.
  - ALT > 82 UI/l.
  - FA > 294 UI/l.

#### **4.7. Relación entre TMPT Y TGN.**

También se estudió si se cumplía que en los pacientes con actividad baja de la TPMT se observaban elevadas concentraciones de TGN, mientras que en aquellos con actividad alta las concentraciones de los TGN eran bajas y cómo esto se correlacionaba con la aparición de mielotoxicidad). Se define como actividad de TPMT: Valores bajos (<5 U/ml), valores intermedios (5-13.7) y valores altos ( $\geq$  13.8)

#### **4.8. Análisis estadístico.**

Para la investigación se ha utilizado el programa R 4.0 R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.

En cuanto a la estadística descriptiva las variables continuas se han descrito mediante mediana, q1 y q3 y las variables mediante frecuencias absolutas y porcentaje en cada categoría.

Para evaluar si hay diferencias en las características demográficas, biomarcadores serológicos, datos relativos a intervenciones, hospitalizaciones y brotes, así como la información relativa a la adherencia (Metabolitos, MMAS4 y EVA), según la patología digestiva (EC o CU); en el caso de características cualitativas se ha utilizado la prueba Chi-Cuadrado o el Test de Fisher si no se cumplían las condiciones para utilizar Chi-Cuadrado. En el caso de variables cuantitativas se ha evaluado si hay diferencias utilizando el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad.

La relación entre el cuestionario MMAS-4 y la adherencia se ha evaluado a través de los siguientes indicadores: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como el coeficiente kappa de concordancia.

Para evaluar si había diferencias en la necesidad de fármacos biológicos, necesidad de corticoides, existencia de hospitalizaciones, cirugía o brotes así como los resultados de los test IBDQ-10, BIPQ-8, BMQ-18 y PHQ2, según la adherencia al tratamiento se ha utilizado la prueba Chi-Cuadrado o el Test de Fisher si no se cumplían las condiciones para utilizar Chi-Cuadrado.

Para evaluar si había diferencia en el número de hospitalizaciones, cirugías o brotes, así como los biomarcadores serológicos, según el nivel de adherencia se ha utilizado el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad.

Mediante un modelo de regresión logística multivariante se ha evaluado qué parámetros demográficos, biomarcadores serológicos, relativos a las hospitalizaciones, brotes y cirugías podían estar relacionados de forma independiente con la adherencia al tratamiento. Se han incluido en los modelos los parámetros que mostraban asociación estadística significativa en el análisis bivariado.

De forma análoga a lo hecho con la adherencia según el cuestionario MMAS4 se ha evaluado la adherencia según la determinación de metabolitos. La misma metodología se ha utilizado para evaluar la adherencia según el cuestionario EVA.

Para analizar la relación entre el resultado del cuestionario IBDQ-10, así como la del cuestionario BIPQ-8 y BMQ-18 frente a los biomarcadores serológicos, así como las características demográficas cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson.

Para evaluar si había diferencias en los cuestionarios IBDQ-10, BIPQ-8 y BMQ- 18 según el uso de corticoides o la aparición de brotes se ha utilizado el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad. Para comparar según el número de brotes se ha utilizado el Test Anova o la prueba de Kruskal Wallis.

Para analizar la relación entre el resultado del cuestionario PHQ-2 frente a los biomarcadores serológicos y a las características demográficas cuantitativas se ha utilizado el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad.

Para analizar la relación entre los metabolitos de TGN y biomarcadores serológico sugestivos de mielotoxicidad se ha utilizado el test U Mann-Whitney o el test T de Student, según criterios de normalidad.

#### **4.9 consideraciones éticas y de investigación.**

La realización del procedimiento fue aprobada por los respectivos Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales participantes (Referencia CEICA: 17/2014) (Anexo 9). Todos los individuos seleccionados fueron informados del carácter del estudio por el médico responsable y dieron su consentimiento por escrito a la participación en el mismo.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Aragón el 29 de octubre de 2014 (C.P. – C.I. PI 14/0103). El acceso a los datos clínicos de la historia de los pacientes se realizó cumpliendo la normativa actual vigente. Así mismo fue aprobado por la Comisión de Investigación el 27 de febrero de 2014 (Código ICS14/0022) (Anexo 10).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Datos sociodemográficos.

Incluimos en el estudio 120 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La mayoría de los pacientes procedían del HCU de Zaragoza (n= 82, 68.3%) y 38 (31,7%) del H San Jorge de Huesca. De todos ellos, 58 (48,3%) eran hombres y 62 (51,7%) mujeres. El subtipo predominante de EII fue EC (n= 80; 66,7%) frente a CU (n=40; 33,3%) (Tabla R1).

La mediana de edad fue 31 años (R 11-73) siendo la moda 25 años (Figura R1). La mediana del peso fue de 69 kg (R 42-115) (Tabla R1).

Las características demográficas de la muestra se exponen en la tabla R1. Con respecto al consumo de tabaco, el 48,3% (n= 58) no fumaban en el momento del diagnóstico de la enfermedad mientras que el 51,7% (n=62) sí lo hacían. En el momento de valorar a cada paciente y realizar tanto los cuestionarios como la analítica con extracción de metabolitos en sangre, el 25% (n=30) fumaban, un 30,3% (n=36) habían dejado de fumar con respecto al diagnóstico y el 45% (n=54) restante nunca habían fumado.

El 22,7% (27) de los pacientes habían consumido antiinflamatorios no esteroideos (AINES) de manera diaria durante al menos 1 semana en los últimos 3 meses o habían tomado al menos 6 comprimidos al mes, mientras que el 92% (77,3%) no habían estado expuestos a AINES (Tabla R1).

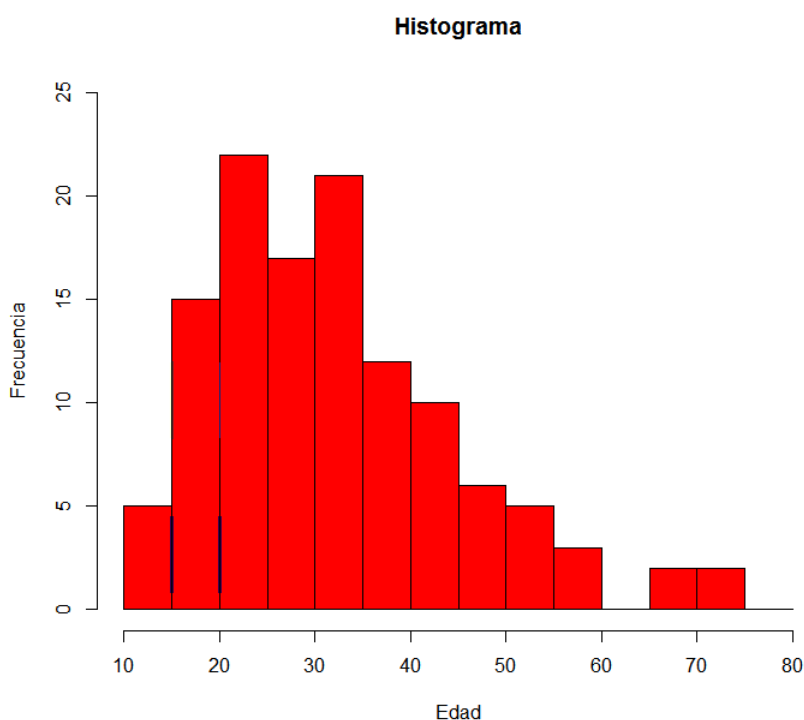


Figura R1: Distribución por edades de la muestra.

Tabla R1: Características demográficas de la muestra, n=120.

Característica	(n=120)	EC (n=80)	CU (n=40)	P
Sexo:	(%)			
Hombre	58 (48.33%)	40 (50%)	18 (45%)	0.747
Mujer	62 (51.67%)	40 (50%)	22 (55%)	
Peso	69.0 (42.0-115)			
Tabaco diagnóstico	(%)			
No	58 (48.33%)	29 (36.25%)	29 (72.50%)	<0.001
Si	62 (51.67%)	51 (63.75%)	11 (27.50%)	
Tabaco actualidad	(%)			
Ex fumador	36 (30%)	30 (37.50%)	6 (15%)	0.005
Fumador activo	30 (25%)	22 (27.50%)	8 (20%)	
No fumador	54 (45%)	28 (35%)	26 (65%)	
Exposición AINES:	(%)			
No	92 (77.31%)	62 (78.48%)	30 (75%)	0.844
Si	27 (22.69%)	17 (21.52%)	10 (25%)	
Diagnóstico:	(%)			
Colitis ulcerosa	40 (33.33%)			
Enf. de Crohn	80 (66.67%)			
Edad al diagnóstico	31.50 (24.75-40.25)	29.50 (22.75-39.00)	34.00 (28.75-43.00)	0.062
Tiempo seguimiento	11.06 (5.17;17.29)	10.61 (4.91;16.44)	12.04 (6.48;18.27)	0.300
Provincia:	(%)			
Huesca	38 (31.66%)	26 (31.50%)	12 (30%)	0.945
Zaragoza	82 (68.33%)	54 (67.50%)	28 (70%)	

## 5.2. Presentación clínica.

En el anexo de tablas se expone la distribución de acuerdo con la clasificación de Montreal.

Así, atendiendo a la clasificación de Montreal para la EI:

- Con respecto a la EC:
  - 6 pacientes (7,50%) tenían 16 años o menos años en el momento del diagnóstico, 57 (71,2%) tenían entre 17 y 40 años y 17 pacientes (21,2%) tenían 40 o más años.
  - La localización fue predominantemente ileocólica (L3) con 41 pacientes (51,2%) seguida de la afectación aislada de íleon terminal (L1) con 24 pacientes (30%) y posteriormente afectación aislada de colon (L2) con 11 pacientes (13,8%). La afectación ileocólica acompañada de afectación del tracto digestivo superior (L3 + L4) fue del 3,75% (3 pacientes) mientras que la afectación de colon junto con tracto digestivo superior (L2 + L4) sólo se produjo en 1 paciente (1,25%).
  - El patrón predominante fue de tipo inflamatorio (B1) con el 38,8% de los casos (31 pacientes) seguido por orden del patrón estenosante (B2) con 15 pacientes (18,8%), patrón fistulizante (B3) con 14 pacientes (17,5%), patrón fistulizante con afectación perianal asociada (B3p) con 9 pacientes (11,2%), patrón inflamatorio con afección perianal asociada (B1p) con 6 pacientes (7,50%) y finalmente patrón estenosante con afección perianal asociada (B2p) con 5 pacientes (6,25%).

- Con respecto a la CU:
  - 18 pacientes (45%) tuvieron un patrón de pancolitis: 13 (32,5%) presentaron colitis izquierda y 9 (22,5%) presentaron proctitis.
  - Atendiendo al índice Truelove Witts (anexo de tablas); el 40% de los casos tuvieron en el momento del diagnóstico una colitis leve (S1), entendida como cuatro o menos deposiciones al día con sangre, aunque sin fiebre, sin leucocitosis, sin taquicardia, ni anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). El 32, 5% (13 pacientes) cumplieron criterios intermedios entre colitis leve y grave, con signos de afección sistémica leve y por tanto con colitis moderada (S2) y un 27,5% (11 pacientes) tuvieron una colitis grave (S3) con al menos 6 deposiciones diarias con sangre, con fiebre, con leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con toxicidad sistémica grave.

### 5.3. Tratamiento.

En lo referente a la indicación del tratamiento con tiopurinas se incluyen la tabla R2.

Tabla R2: Tratamiento con tiopurinas en la muestra.

	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	p
<b>Indicación Tiopurinas:</b>				
Mantenimiento	87 (72.50%)	54 (67.50%)	33 (82.50%)	0.074
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	7 (8.75%)	0 (0.00%)	
Profilaxis tras cirugía	5 (4.17%)	5 (6.25%)	0 (0.00%)	
Inducción remisión con otro tratamiento concomitante	21 (17.50%)	14 (17.50%)	7 (17.50%)	
<b>Fármaco utilizado:</b>				
AZA	86 (71.67%)	57 (71.25%)	29 (72.50%)	1.000
MCP	34 (28.33%)	23 (28.75%)	11 (27.50%)	
<b>Dosis AZA (mg/día):</b>	150 (100-150)	150 (100-150)	150 (100-150)	0.549
<b>Dosis MCP (mg/día):</b>	50 (50-75)	50 (50-75)	50 (50-50)	0.527
<b>Cifra TPMT:</b>	18.70 (15.7-20.99)	18.70 (15.54-20.91)	19.19 (16.32-20.93)	0.572
<b>Asociación con Alopurinol: No</b>	120 (100%)	80 (100%)	40 (100%)	.
<b>Asociación con otros fármacos</b>				
No	55 (45.83%)	51 (63.75%)	4 (10%)	<0.001
Si	65 (54.17%)	29 (36.25%)	36 (90%)	
<b>Asociación con 5-ASA:</b>				
Mesalazina	45 (37.5%)	12 (15.00%)	33 (82.50%)	<0.001
Sulfasalazina	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (2.50%)	
Ninguno	74 (61.67%)	68 (85%)	6 (15%)	
<b>Biológicos / Ciclosporina:</b>				
Adalimumab	16 (13.33%)	13 (16.25%)	3 (7.5%)	0.041
Infliximab	6 (5%)	61 (76.25%)	0 (0.00%)	
Golimumab	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (2.5%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (2.5%)	
Ninguno	96 (80%)	61 (76.25%)	35 (87.5%)	

#### 5.4. Datos bioquímicos.

Los datos analíticos de los pacientes incluidos en el estudio y recogidos en el momento de la entrevista se exponen en la tabla R3.

Tabla R3: Datos analíticos de la muestra.

Datos analíticos (global)	n=120
AST	21 (17-24.25)
ALT	17 (11.75-28.0)
GGT	19.0 (12.0-28.0)
FA	57.50 (45.75-73.25)
Hemoglobina	14.10 (13.17-15.22)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No anemia</li> <li>• Anemia</li> </ul>	108 (90%) 12 (10%)
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> )	5.80 (4.69-6.93)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-11 mil/mm<sup>3</sup></li> <li>• &gt;11 mil/mm<sup>3</sup> (inflamación, actividad)</li> </ul>	115 (95.83%) 5 (4.17%)
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> )	1.60 (0.98-2.20)
PMN (x10 <sup>3</sup> )	3.50 (2.60;4.43)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	229 (188.75-262.25)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150-400 mil/mm<sup>3</sup></li> <li>• &gt;400 mil/mm<sup>3</sup> (Inflamación/actividad)</li> </ul>	118 (98.33%) 2 (1.67%)
PCR (mg/dl)	0.17 (0.03-0.42)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión (&lt;1 mg/dL)</li> <li>• Proceso inflamatorio grave o infección bacteriana (5-20 mg/dL)</li> <li>• Proceso inflamatorio leve o infección viral (1-4 mg/dL)</li> </ul>	104 (87.39) 3 (2.52%) 12 (10.08%)
VCM	97.15 (92.27-99.85)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit B12 o déficit fólico</li> <li>• Déficit Fe</li> <li>• Remisión/tiopurinas</li> </ul>	2 (1.67%) 10 (8.33%) 108 (90%)

Se analizaron de manera diferenciada Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. Se exponen en la tabla R4.

Tabla R4: Datos analíticos separados por tipo de EII.

Datos analíticos	EC (n=80)	CU (n=40)	P
AST	20 (16-23.25)	22.5 (19.0-26.0)	<b>0.033</b>
ALT	16.00 (11.0-25.75)	21.0 (14.0-28.25)	0.094
GGT	19.00 (12.0-29.25)	18.5 (11.75-25.75)	0.320
FA	60.50 (45.75-75.0)	53.0 (45.75-66.0)	0.231
Hemoglobina	14.10 (13.20-15.05)	14.15 (13.0-15.5)	0.656
• No anemia	70 (87.5%)	38 (95%)	0.333
• Anemia	10 (12.5%)	2 (5%)	0.333
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> )	5.85 (4.77-7.05)	5.70 (4.65-6.40)	0.337
• 4-11 mil/mm <sup>3</sup>	7.6 (95%)	3.9 (97.5%)	0.664
• >11 mil/mm <sup>3</sup>	4 (5%)	1 (2.5%)	0.664
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> )	1.60 (0.90-2.02)	1.55 (1.28-2.20)	0.481
PMN (x10 <sup>3</sup> )	3.65 (2.80-4.43)	3.30 (2.30-4.38)	0.233
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	233.5 (182.2-270.5)	217 (195.5-241.5)	0.278
• 150-400 /mm <sup>3</sup>	79 (98.75%)	39 (97.50%)	1.000
• >450 mil/mm <sup>3</sup> (Inflamación/actividad)	1 (1.25%)	1 (2.50%)	1.000
PCR (mg/dl)	0.16 (0.03-0.46)	0.17 (0.04-0.33)	0.894
• Remisión (<1 mg/dL)	67 (84.81%)	37 (92.5%)	0.567
• Proceso inflamatorio grave o infección bacteriana (5-20 mg/dL)	3 (3.80%)	0 (0%)	0.567
• Proceso inflamatorio leve o infección viral (1-4 mg/dL)	9 (11.39%)	3 (7.5%)	0.567
VCM	96.55 (91.9-100.05)	98.3 (93.75-99.62)	0.272
• Déficit B12 o déficit fólico	2 (2.5%)	0 (0%)	0.878
• Déficit Fe	7 (8.75%)	3 (7.5%)	0.878
• Remisión/tiopurinas	71 (88.75%)	37 (92.5%)	0.878

### 5.5. Cirugías.

Se intervino quirúrgicamente a 35 (29,17%) pacientes mientras que 85 (70,83%) tuvieron un curso favorable sin necesidad de cirugía. De los 35 que precisaron cirugía, 31 (38.75%) tenían EC y 4 CU (10%). Los pacientes con enfermedad de Crohn se intervinieron con mayor frecuencia que los pacientes con colitis ulcerosa (tabla R5).

En el 68,57% de los casos (24 pacientes) sólo se intervinieron en 1 ocasión aislada mientras que 11 pacientes (31.43%) sufrieron más de una intervención. En la tabla R6 se muestran los tipos de cirugías.

Tabla R5: Frecuencia de cirugía según tipo de EII.

	EC (n=80)	CU (n=40)	P
<b>Cirugía sí</b>	31 (38.75%)	4 (10.00%)	<b>0.002</b>



Tabla R6: Tipo de intervenciones quirúrgicas.

Intervenciones quirúrgicas	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	P
Número: mediana (rango)	1 (1-2)	1 (1-2)	1.50 (1-2)	0.569
1 cirugía	24 (68.57%)	22 (70.97%)	2 (50%)	0.575
>1 cirugía	11 (31.43%)	9 (29.03%)	2 (50%)	0.575
Cirugía abdominal				
Perforación	4 (3.33%)	4 (5%)	0 (0%)	0.300
Estenosis	15 (12.5%)	15 (18.75%)	0 (0%)	<b>0.008</b>
Absceso	5 (4.17%)	4 (5%)	1 (2.5%)	0.664
Fístula	5 (4.17%)	5 (6.25%)	0 (0%)	0.168
Cirugía perineal	11 (9,17%)	10 (12.5%)	1 (2.5%)	0.097
Refractariedad al tto médico (abdominal y perineal)	4 (3.33%)	2 (2.5%)	2 (5%)	0.600
Otras indicaciones (abdominal y perineal)	6 (5%)	4 (5%)	2 (5%)	1.000
Complicaciones postquirúrgicas	10 (8.33%)	8 (10%)	2 (5%)	0.493
Reintervención por complicación postquirúrgica	2 (1.67%)	2 (2.5%)	0 (0.00%)	0.552

Las complicaciones postquirúrgicas que se reintervinieron fueron 1 eventración infraumbilical y 1 dehiscencia.

### 5.6. Hospitalizaciones.

Con respecto a la frecuencia de ingreso hospitalario a consecuencia de la EII, se produjo en el 77,5% (n=93) de los pacientes con un promedio de 2 hospitalizaciones (R, 1-10). 27 pacientes (22,5%) no necesitaron hospitalización (Tabla R7). Los pacientes con Enfermedad de Crohn hospitalizaron con mayor frecuencia que los pacientes con Colitis Ulcerosa (tabla R7).

Tabla R7: Frecuencia de hospitalizaciones según el tipo de EII.

Hospitalizaciones	(ALL) n=120	EC n=80	CU n=40	p
No	27 (22.5%)	13 (16.25%)	14 (35%)	<b>0.037</b>
Si	93 (77.5%)	67 (83.75%)	26 (65%)	
N.º de hospitalizaciones	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2-)	0.189

### 5.7. Brotes.

Un total de 97 pacientes (80,83%) experimentaron brotes de su EII (tabla R8). Diez (10) pacientes (8.33%) tuvieron 1 único brote mientras que 87 pacientes (72.50%) tuvieron varios brotes (tabla R9). A lo largo del seguimiento, en el 75.83% (91) de los pacientes se utilizó tratamiento corticoideo mientras que 29 pacientes (24.17%) se controlaron con terapias libres de esteroides (tabla R10). 23 pacientes (19,17%) se mantuvieron en remisión clínica a lo largo del seguimiento (tabla R9).

Tabla R8: Frecuencia de brotes.

Brotes	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	P
<b>Número</b>	2.5 (1-5)	2 (1-4)	3.50 (1.75-5.25)	0.238
<b>No</b>	23 (19.17%)	16 (20%)	7 (17.5%)	0.935
<b>Sí</b>	97 (80.83%)	64 (80%)	33 (82.5%)	0.935

Tabla R9: Número de brotes.

Número de brotes	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	P
Ninguno	23 (19.17%)	16 (20%)	7 (17.5%)	0.940
1	10 (8.33%)	7 (8.75%)	3 (7.5%)	
>1	87 (72.5%)	57 (71.25%)	30 (75%)	

Tabla R10: Frecuencia de tratamiento corticoideo.

Necesidad de corticoides	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	P
No	29 (24.17%)	20 (25.00%)	9 (22.50%)	0.940
Sí	91 (75.83%)	60 (75.00%)	31 (77.50%)	0.940

De acuerdo con lo especificado en el apartado de metodología del estudio y según el índice de Harvey para la EC y el de Mayo parcial para la CU (ver anexo de tablas), se observó alguna recaída en el período de observación (tabla R11).

Tabla R11: Frecuencia de brotes en función de la gravedad.

Gravedad	n	%
Leve	118	30.49
Moderado	192	49.61
Grave	77	19.90

Del total de pacientes, 97 (80.8%) pacientes tuvieron 1 solo brote. En el 23.7% (n=23) fue leve, en el 42.3% (n=41) fue moderado, y grave en el 34% (n=33). Tuvieron un segundo brote 87 (72.5%) pacientes: leve en 27 (31%) pacientes, moderado en 47 (54%) pacientes y grave en 13 (14,9%) pacientes. Un tercer brote llegó a producirse en 60 pacientes, siendo leve en 21 (35%) pacientes, moderado en 30 (50%) y grave en 9 (15%). Se registraron 4 brotes en 47 pacientes: En 13 pacientes (27.7%) fue leve, en 29 (61.7%) moderado y en 5 (10.6%) grave. 35 pacientes sufrieron cinco brotes: leve en 10 pacientes (28.6%) moderado en 19 (28,6%) y grave en 6 (17.1%). Un sexto brote se llegó a producir hasta en 24 pacientes: leve en 8 (33.3%) pacientes, moderado en 13 (54,2%) y grave en 3 (12,5%). Hubo 15 pacientes que sufrieron 7 brotes, fue leve en el 40%, moderado en el 46,7% y grave en 13,3%. Se registraron 7 pacientes que tuvieron 8 brotes: leve en 2 (28,6%) pacientes, moderado en 4 (57.1%) y grave en 1 (14.3%). 4 pacientes experimentaron un noveno brote; 2 fueron leves y 2 graves. 3 pacientes tuvieron 10 brotes, 2 fueron leves y 1 grave. Otros 3 pacientes tuvieron un undécimo brote: Fue leve en 2 pacientes y moderado en 1. Hubo 12 brotes en 3 pacientes siendo leve en 2 pacientes y moderado en 1. Por último 1 paciente tuvo un decimotercer brote que fue grave y otro tuvo un decimocuarto brote que también fue grave. En el anexo de tablas se exponen el número y gravedad de los brotes.

#### 5.8. Análisis de la adherencia al tratamiento respecto al cuestionario MMAS-4.

Para analizar la relación entre adherencia y efectividad se utilizó, en primer lugar, el cuestionario MMAS-4 o índice de Morisky. Los resultados globales se exponen en la tabla R12.

Tabla R12: Resultados MMAS-4.

		[ALL] n=120
Pregunta 1. ¿Se le olvida tomar su medicación alguna vez?		
No		72 (60.0%)
Si		48 (40.0%)
Pregunta 2. ¿Alguna vez tiene problemas para acordarse de tomar la medicación?		
No		96 (80.0%)
Si		24 (20.0%)
Pregunta 3. Cuando se siente mejor, ¿alguna vez deja de tomar la medicación?		
No		107 (89.2%)
Si		13 (10.8%)
Pregunta 4. ¿Si algunas veces se siente peor al tomar la medicación, deja usted de tomarla?		
No		112 (93.3%)
Si		8 (6.67%)

Se analizó si había diferencias en ese cuestionario dependiendo del tipo de EII (tabla R13):

Tabla R13: MMAS-4 según tipo de EII.

	Total (n=120)	E Crohn (n=80)	CU (n=40)	p
Pregunta 1	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.431
Pregunta 2	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.148
Pregunta 3	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.408
Pregunta 4	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	<b>0.039</b>
MMAS	0 (0-1.25)	0 (0-2)	0 (0-1)	0.202
MMAS-dicotómica				
Buena adherencia	69 (57.5%)	44 (55%)	25 (62.5%)	0.557
Mala adherencia	51 (42.5%)	36 (45%)	17 (37.5%)	
MMAS-3 grupos				
Buena adherencia	90 (75%)	57 (71.25%)	33 (82.5%)	0.392
Mala adherencia	1 (0.83%)	1 (1.25%)	0 (0%)	
Adherencia moderada	29 (24.1%)	22 (27.5%)	7 (17.5%)	

Como se observa en la tabla R13 se dividió a los pacientes de nuestro estudio en dos grupos cuando se generaba una variable dicotómica: alta (0) vs. baja (1-4), o en 3 si la variable no era dicotómica: buena adherencia (0-1), adherencia moderada (2-3) y mala (pobre) adherencia (4). Los análisis se llevaron a cabo con ambas clasificaciones. Sin embargo, con la variable no dicotómica, uno de los grupos incluye un solo paciente, por lo que los resultados expuestos solo incluyen los de la variable dicotómica.

En nuestra muestra un 10% de pacientes con EC contestaron que si se encontraban mal, en ocasiones dejaban de tomar la medicación (pregunta 4) frente a un 0% de pacientes con CU, diferencias que son estadísticamente significativas ( $p=0.039$ ).

Se relacionaron los grupos obtenidos en el cuestionario MMAS-4 (dicotómica) con la adherencia medida con los metabolitos (clasificación de Selinger) (tabla R14):

Tabla R14:

	n=107	Adherencia según MMAS-4		
Selinger		Buena adherencia	Mala adherencia	p
Buena adherencia	13 (12.15%)	11 (VPN = 18.97%)	2 (4.8%)	<b>0.040</b>
Adherencia parcial	94 (87.85%)	47 (81.03%)	47 (95.92%)	

Como se observa en la tabla 14 hubo una correlación estadísticamente significativa en la que el cuestionario MMAS-4 identificaba mejor a los pacientes con mala adherencia.

Se consideró “mala adherencia” como “categoría patológica” estableciendo el punto de corte en 1 con los siguientes resultados (tabla R15):

Tabla R15:

	IC 95%	
<b>Sensibilidad (S)</b>	50.00%	39.51% - 60.49%
<b>Especificidad (E)</b>	84.62%	54.55% - 98.08%
<b>Valor Predictivo Positivo (VPP)</b>	95.92%	86.60% - 98.84%
<b>Valor Predictivo Negativo (VPN)</b>	18.97%	14.68% - 24.15%
<b>Precisión (P)</b>	54.21%	44.30% - 63.88%

Tal y como se muestra en la tabla R15; de los 13 sujetos adherentes según Selinger, el cuestionario MMAS-4 (dicotómica) fue capaz de detectar a 11 (especificidad del 84%). De los 94 sujetos con adherencia parcial según Selinger, MMAS-4 fue capaz de detectar a la mitad (sensibilidad del 50%). El VPP del cuestionario MMAS-4 es indicativo de que de los 49 sujetos que MMAS-4 detectaba como con mala adherencia, 47 de ellos realmente lo fueron según Selinger ( $47/49 = 95.92\%$ ). El VPN es indicativo de que de los 58 sujetos que MMAS-4 indicaba como con buena adherencia, 11 realmente lo fueron según Selinger ( $11/58$ ). El test tuvo una precisión (reproductibilidad o fiabilidad) del 54.21%.

También se analizó la presencia de actividad o de remisión en función de determinados parámetros indirectos para responder a la pregunta *¿Los pacientes con EII activa presentan mejor o peor adherencia?*: Con la necesidad de fármacos biológicos y ciclosporina, necesidad de corticoides, frecuencia de hospitalizaciones y número, frecuencia de cirugías y número, presencia de brotes y biomarcadores serológicos. Los resultados se muestran en las siguientes tablas (tablas R16-R21):

Tabla R16: Adherencia medida con MMAS-4 y necesidad de fármacos biológicos y ciclosporina.

	n=120	Buena adherencia n=69	Mala adherencia n=51	p
<b>Indicación</b>				
Mantenimiento	87 (72.50%)	49 (56.32%)	38 (43.68%)	0.108
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	5 (100%)	0 (0%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	2 (28.57%)	5 (71.43%)	
Otro tto concomitante	21 (17.50%)	13 (61.90%)	8 (38.10%)	
<b>Fármaco</b>				
AZA	86 (71.67%)	44 (51.16%)	42 (48.84%)	0.043
MCP	34 (28.33%)	25 (73.53%)	9 (26.47%)	
<b>Biológicos</b>				
Adalimumab	16 (13.33%)	9 (56.25%)	7 (43.75%)	1
Golimumab	1 (0.83%)	1 (100%)	0 (0%)	
Infliximab	6 (5%)	3 (50%)	3 (50%)	
Ninguno	96 (80%)	55 (57.29%)	41 (42.71%)	
<b>Ciclosporina</b>	1 (0.83%)	1 (100%)	0 (0%)	

Dentro del grupo de pacientes en tratamiento con AZA el 51.16% pertenecían al grupo de buena adherencia según el cuestionario MMAS-4 mientras que el 48.84% pertenecían al grupo de mala adherencia. En el caso de los pacientes en tratamiento con MCP el 73.53% pertenecían al grupo de buena adherencia mientras que el 26.47% pertenecían al grupo de mala adherencia. Esto se traduce en una mejor adherencia en el grupo de pacientes en tratamiento con MCP (tabla R16). No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con el tratamiento con biológicos o ciclosporina (tabla R16) ni en dependencia de la necesidad de corticoides (tabla R17).

Tabla R17: MMAS-4 en dependencia de necesidad de corticoides.

Corticoides	Total (n=120)	Buena adherencia (n=69)	Mala adherencia (n=51)	p
No	29 (24.17%)	13 (18.84%)	16 (31.37%)	0.171
Sí	91 (75.83%)	56 (81.16%)	35 (68.63%)	

La frecuencia de hospitalizaciones y número también se utilizó como parámetro indirecto de la actividad de la EII (tabla R18) así como la frecuencia y número de cirugías (tabla R19). Se expone en la siguiente tabla (R18):

Tabla R18: MMAS-4 y frecuencia y número de hospitalizaciones.

	Total (n=120)	Buena adherencia (n=69)	Mala adherencia (n=51)	p
<b>Hospitalizaciones</b>				
No	27 (22.5%)	11 (15.94%)	16 (31.37%)	0.075
Sí	93 (77.5%)	58 (84.06%)	35 (68.63%)	
N.º hospitalizaciones	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.947

Tabla R19: MMAS-4 y frecuencia y número de cirugías.

	n=120	Buena adherencia n=69	Mala adherencia n=51	P
<b>Intervenciones</b>				
No	85 (70.83%)	48 (69.57%)	37 (72.55%)	0.879
Sí	35 (29.17%)	21 (30.43%)	14 (27.45%)	
<b>Número</b>	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1.75)	0.666

No hubo diferencias entre la frecuencia de intervenciones quirúrgicas y la mayor o menor adherencia. La mediana del número de intervenciones en ambos grupos fue de 1 (tabla R19).

También se analizó la presencia de brotes y número en relación con MMAS-4. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla R20: MMAS-4 y presencia de brotes.

	n=120	Buena adherencia n=69	Mala adherencia n=51	P
<b>Brotos</b>				
No	23 (19.1%)	11 (15.94%)	12 (23.53%)	0.418
Sí	97 (80.83%)	58 (84.06%)	39 (76.47%)	
<b>Número de brotes</b>	2.5 (1-5)	3 (2-6)	2 (1-4)	0.149

No hubo diferencias entre los brotes y el mayor o menor número de éstos y la adherencia medida con el cuestionario MMAS-4 (tabla R20).

Tabla R21: Relación entre MMAS-4 y biomarcadores serológicos.

	n=120	Buena adherencia n=69	Mala adherencia n=51	P
<b>ALT</b>	17.0 (11.75-28.0)	19.0 (12.0-28.0)	15.0 (11.0-26.5)	0.232
<b>AST</b>	21.0 (17.0-24.25)	21.0 (16.0-24.0)	21.0 (17.0-24.5)	0.803
<b>FA</b>	57.5 (45.75-73.25)	56.0 [44.0-74.0]	61.0 (46.0-72.5)	0.459
<b>GGT</b>	19.0 (12.0-28.00)	17.0 (12.0-28.0)	21.0 (13.5-28.5)	0.274
<b>Hemoglobina</b>	14.1 (13.17-15.22)	13.9 (13.0-14.9)	14.4 (13.45-15.6)	0.064
Anemia	12 (10.0%)	7 (10.14%)	5 (9.8%)	1.000
No anemia	108 (90.0%)	62 (89.86%)	46 (90.2%)	
<b>Leucocitos</b>	5.80 (4.69-6.93)	5.60 (4.50-6.40)	6.20 (5.20-7.45)	0.057
Inflamación	5 (4.17%)	3 (4.35%)	2 (3.92%)	1.000
Remisión	115 (95.83%)	66 (95.65%)	49 (96.08%)	
<b>Linfocitos</b>	1.60 [0.98;2.20]	1.60 [1.00;2.00]	1.50 [0.90;2.20]	0.924
<b>PCR</b>	0.17 [0.03;0.42]	0.08 [0.03;0.32]	0.28 [0.06;0.61]	<b>0.033</b>
Infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.52%)	1 (1.47%)	2 (3.92%)	0.728
Infección viral/proceso inflamatorio leve	12 (10.08%)	7 (10.29%)	5 (9.80%)	
Remisión	104 (87.39%)	60 (88.24%)	44 (86.27%)	
<b>Plaquetas (x1000)</b>	229 (188.7-262.2)	229 (179-262)	229 (200-262)	0.441
Infamación/Actividad	2 (1.67%)	2 (2.90%)	0 (0.00%)	0.507
Remisión	118 (98.33%)	67 (97.10%)	51 (100.00%)	
<b>PMN</b>	3.50 [2.60;4.43]	3.20 [2.35;4.10]	3.70 [3.20;5.00]	<b>0.007</b>
<b>VCM</b>	97.15 (92.2-99.8)	97.8 (92.4-101.2)	96.9 (92.25-99.30)	0.272
Déficit B12/fólico	2 (1.67%)	1 (1.45%)	1 (1.96%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	5 (7.25%)	5 (9.80%)	0.873
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	63 (91.30%)	45 (88.24%)	

La mediana de Hb en el grupo de buena adherencia fue de 13.90 frente a 14.40 en el grupo de mala adherencia objetivando una tendencia a ser ligeramente más alta en el grupo con mala adherencia. Lo mismo sucede con la mediana de leucocitos que también fue ligeramente superior en el grupo con mala adherencia ( $p=0.057$ ). Con respecto al número de PMN la mediana también fue superior en el grupo con peor adherencia (3.70 frente a 3.20 mil/mm<sup>3</sup>) (tabla R21).

Si consideramos el cuestionario MMAS-4 como variable no dicotómica en el grupo de pacientes con buena adherencia el 92.22% tuvieron un VCM en rango de estar en remisión clínica o ser debido a tratamiento con tiopurinas (macrocitosis) mientras que este hallazgo no se encontró en ningún paciente con mala adherencia. Entre los pacientes con una adherencia moderada, el 86.21% tuvieron un VCM en rango de macrocitosis mientras que un 13.79% tuvieron VCM bajo y anemia en relación con el déficit de hierro (anexo de tablas). Estas diferencias no se vieron al analizar el cuestionario como variable dicotómica.

Asimismo, se analizó si existía relación entre la complejidad de la EII y la adherencia al tratamiento medido con MMAS-4 para responder a la siguiente pregunta: *¿A mayor complejidad/agresividad de la EII mejor o peor adherencia?* (Tablas R22-R23).

Tabla R22: Relación entre MMAS-4 y clasificación de Montreal para la EC.

Montreal		n=180	Buena adherencia (n=44)	Mala Adherencia (n=63)	p
A	< 16 años	6 (7.5%)	2 (4.55%)	4 (11.11%)	0.601
	17-40 a	57 (71.25%)	32 (72.73%)	25 (69.44%)	
	> 40 a	17 (21.35%)	10 (22.73%)	7 (19.44%)	
L	L1	24 (30%)	8 (18.8%)	16 (44.44%)	0.039
	L2	11 (13.75%)	9 (20.45%)	2 (5.56%)	
	L3	41 (51.25%)	24 (54.55%)	17 (47.22%)	
	L2+L4	1 (1.25%)	1 (2.27%)	0 (0%)	
	L3+L4	3 (3.75%)	2 (4.55%)	1 (2.78%)	
B	B1	31 (38.75%)	13 (29.55%)	18 (50%)	0.093
	B2	15 (18.75%)	13 (29.55%)	2 (5.56%)	
	B3	14 (17.5%)	8 (18.18%)	6 (16.67%)	
	B1p	6 (7.5%)	3 (6.82%)	3 (8.33%)	
	B2p	5 (6.25%)	3 (6.82%)	2 (5.56%)	
	B3p	9 (11.25%)	4 (9.09%)	5 (13.89%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad y la adherencia. Entre los pacientes con afectación ileal predominó la mala adherencia mientras que en aquellos con afectación exclusivamente cólica o ileocólica sucedía lo contrario siendo predominante adherentes. Entre los pacientes con afectación del tracto digestivo superior también predominaron los pacientes con buena adherencia. La localización de la enfermedad, por lo tanto, sí que influyó de manera estadísticamente significativa en la adherencia (tabla R22).

Con respecto al patrón de la EC se objetivó una tendencia no estadísticamente significativa a una mala adherencia en aquellos pacientes con patrón meramente inflamatorio; y buena adherencia en aquellos con patrón estenosante o penetrante, lo que podría traducirse en mayor adherencia a mayor gravedad de la EC. En el caso de los pacientes con afectación perineal la mayor o menor adherencia dependió del patrón al que estuviesen asociados, siendo más adherentes los que tenían un patrón estenosante, y peor adherentes aquellos con afectación perineal y patrón inflamatorio o fistulizante (Tabla R22).

Con respecto a la Colitis ulcerosa, la relación entre la clasificación de Montreal y la adherencia se expone en la siguiente tabla:

Tabla R23: Relación entre MMAS-4 y clasificación de Montreal para la CU.

		n=40	Buena adherencia (n=25)	Mala adherencia (n=15)	p
S	S1	16 (40%)	8 (32%)	8 (53%)	0.540
	S2	13 (32.5%)	9 (36%)	4 (26.67%)	
	S3	11 (27.5%)	8 (32%)	3 (20%)	
E	E1	9 (22.55)	7 (28%)	2 (13.33%)	0.285
	E2	13 (32.5%)	6 (24%)	7 (46.67%)	
	E3	18 (45%)	12 (48%)	6 (40%)	

No se hallaron diferencias significativas en la adherencia de pacientes con Colitis Ulcerosa en dependencia de la clasificación de Montreal (tabla R23).



Tabla 24: Adherencia medida con MMAS-4 en dependencia de las características sociodemográficas de los pacientes:

	n=120	Buena adherencia (n=69)	Mala adherencia (n=51)	p
Tº de seguimiento	11.06 (5.17-17.29)	10.96 (4.71-16.53)	11.53 (5.9-18)	0.805
Sexo				
Hombre	58 (48.33%)	28 (48.28%)	30 (51.72%)	0.073
Mujer	62 (51.67%)	41 (66.13%)	21 (33.87%)	
Tabaco al dx				
No	58 (48.33%)	38 (62.5%)	20 (34.48%)	0.125
Sí	62 (51.67%)	31 (50%)	31 (50%)	
Tabaco				
No	54 (45%)	34 (62.96%)	20 (37.04%)	0.495
Activo	30 (25%)	15 (50%)	15 (50%)	
Exfumador	36 (30%)	20 (55.56%)	16 (44.44%)	
Exposición a AINEs				
No	92 (77.31%)	56 (60.87%)	36 (39.13%)	0.339
Si	27 (22.69%)	13 (48.15%)	14 (51.85%)	
Edad	43.5 (35.75-55)	46 (36-58)	41 (32-50.5)	0.057
Peso	69 (58-78.5)	68 (56-78)	70 (59.5-79)	0.698

Se objetivó una mejor adherencia en mujeres con respecto a hombres. La mediana de edad entre los pacientes con buena fue de 46 años frente a 41 años entre los no adherentes. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables sociodemográficas analizadas (tabla R24).

Tabla R25: Modelo de regresión multivariante para MMAS-4.

		Mala adherencia	Buena adherencia	OR	p
Edad	Mediana	41.9 (12.3)	47.0 (14.5)	1.04 (1.01-1.07)	<b>0.019</b>
Sexo	Hombre	30 (58.8)	28 (40.6)	-	
	Mujer	21 (41.2)	41 (59.4)	1.54 (0.52-4.11)	0.432
PMN	Mediana	7.3 (13.5)	4.5 (8.4)	0.96 (0.92-1.00)	0.081
PCR	Mediana	1.0 (3.0)	0.5 (1.9)	0.96 (0.76-1.14)	0.664
HB	Mediana	16.7 (16.3)	13.9 (1.5)	0.86 (0.59-1.00)	0.415
Hospitalizaciones	No	16 (31.4)	11 (15.9)	-	
	Sí	35 (68.6)	58 (84.1)	2.57 (0.98-7.04)	0.059
Fármaco	AZA	42 (82.4)	44 (63.8)	-	
	MCP	9 (17.6)	25 (36.2)	2.47 (0.95-6.93)	0.071

Resultados de la tabla R25: La buena adherencia de acuerdo con MMAS-4 (dicotómica) se asoció a la edad. Además, existió una tendencia en el número de hospitalizaciones, PMN y tipo de tiopurina utilizada.

Lo que se observó en el modelo de regresión es que a más edad mejor adherencia (por cada año que aumentaba la edad, la probabilidad de tener buena adherencia aumentaba un 4%). En el caso del PMN, por cada unidad que éstos aumentaban, la probabilidad de buena adherencia se reducía en un 4% (OR 0.96). En el caso de las hospitalizaciones, los sujetos hospitalizados tenían 2.57 más probabilidades de tener buena adherencia que los que no se hospitalizaban. Y los que tomaban MCP tenían 2.47 más probabilidades de tener buena adherencia.

### 5.9. Análisis de la adherencia de acuerdo con la determinación de metabolitos.

Para saber si la adherencia (medida por niveles de metabolitos de tiopurinas) al tratamiento se relacionaba con una mayor efectividad del tratamiento se realizaron varios análisis.

De acuerdo a la clasificación de adherencia según metabolitos de tiopurinas en sangre de Selinger et al. (293) (tabla R26), en nuestro estudio 13 pacientes (12.15%) fueron adherentes, 94 (87.85%) pacientes parcialmente adherentes y no hubo pacientes con una no adherencia absoluta. El tipo de EII no se relacionó con la adherencia en nuestro estudio (tabla R26).

Tabla R26: Relación entre adherencia y tipo de EII.

	n=107	Adherentes (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
EC	72 (67.29%)	6 (46.15%)	66 (70.21%)	0.114
CU	35 (32.71%)	7 (53.85%)	28 (29.79%)	

Se analizó si existía relación entre la adherencia al tratamiento y de brotes. Se expone en las tablas R27-R28:

Tabla R27: Relación entre la adherencia al tratamiento (Selinger) y el número de brotes.

n=107	Adherentes (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
2 (1-5)	3 (1-5)	2 (1-4.75)	0.870

Tabla R28: Relación entre Adherencia medida por metabolitos y presencia o no de brotes y su número.

	n=107	Adherentes (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
Brotos				
No	21 (19.63%)	2 (15.38%)	19 (20.21%)	1.000
Si	86 (80.37%)	11 (84.62%)	75 (79.79%)	
Brotos (n)				
0	21 (19.63%)	2 (15.83%)	19 (20.21%)	0.399
1	8 (7.48%)	2 (15.38%)	6 (6.38%)	
>1	78 (72.9%)	9 (29.23%)	69 (73.4%)	

La mediana de brotes en el grupo de pacientes adherentes fue de 3 mientras que en el grupo de adherencia parcial fue de 2 (tabla R27).

Tal y como se expone en la tabla R28; no hubo diferencias en el número de brotes según la adherencia mediada por metabolitos. Entre los pacientes adherentes hubo brotes en el 84.62% (11 pacientes) frente a un 79.79% (75 pacientes) con adherencia parcial si bien los resultados no fueron estadísticamente significativos. Hubo 1 brote en 2 pacientes adherentes (15.38%) frente a 6 pacientes con adherencia parcial (6.38%) así como más de 1 brote en 9 pacientes adherentes (69.23%) frente a 69 pacientes con adherencia parcial (73.40%). No se obtuvo significación estadística.

Se analizó si existía relación entre la adherencia al tratamiento y el uso de corticoides. Se expone en la tabla R29:

Tabla R29: Relación entre la adherencia al tratamiento y la frecuencia de utilización de corticoides.

	n=107	Adherentes (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
No	27 (25.23%)	3 (23.08%)	24 (25.53%)	1.000
Si	80 (74.77%)	10 (76.92%)	70 (74.47%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la necesidad de corticoides en el grupo de adherencia completa vs adherencia parcial (tabla R29).

Se investigó la relación entre la adherencia al tratamiento y la necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina (anexo de tablas). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina en el grupo de adherencia completa vs adherencia parcial.

La mediana de dosis de AZA utilizada fue de 150 mg/d frente a 50 mg/d de MCP, tanto en el grupo de adherencia completa como en el de adherencia parcial sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (anexo de tablas).

En el resto de los parámetros no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros bioquímicos observándose una tendencia hacia VCM más alto en el grupo de adherencia completa frente a adherencia parcial ( $p=0.066$ ) (anexo de tablas). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros sociodemográficos analizados: peso, sexo, edad, AINEs, tipo de tiopurina y tabaco y su relación con la adherencia (anexo de tablas).

También se analizó si existía relación entre la adherencia y los diferentes parámetros incluidos en la clasificación de Montreal tanto para la EC como para la CU (anexo de tablas). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la adherencia dependencia de ninguno de los parámetros incluidos en la clasificación (edad, localización, patrón).

Se analizó si existía relación entre adherencia e intervenciones quirúrgicas (presencia o no y número) y hospitalizaciones (presencia o no y número). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

Los resultados de todos estos análisis se pueden consultar en el documento de tablas anexas.

Tabla R30: Modelo de regresión multivariante.

		Adherencia parcial	Adherente	OR	p
Edad	Mediana	45.1 (14.3)	45.2 (10.7)	0.99 (0.95-1.04)	0.747
Sexo	Hombre	48 (51.1)	4 (30.8)	-	
	Mujer	46 (48.9)	9 (69.2)	2.50 (0.74-9.95)	0.155
VCM	Mediana	96.1 (7.1)	99.1 (4.2)	1.08 (0.99-1.19)	0.114

En el modelo multivariante (tabla R30) no se observó ningún parámetro que se asociase de forma significativa a la variable adherencia.

### 5.10. Cuestionario EVA.

Se generaron 2 grupos: Adherencia ( $\geq 80\%$ ) ( $n=99$ , 82.50%) vs no adherencia ( $< 80\%$ ) ( $n=21$ , 17.50%); los cuales se relacionaron con otros parámetros de adherencia.

En primer lugar, con la adherencia de acuerdo con los metabolitos (índice de Selinger) (tabla R52).

Tabla R52: Relación entre EVA y adherencia medida mediante metabolitos.

	EVA			p
	n=107	Adherencia buena (n=87)	Adherencia pobre (n=20)	
Selinger				
Buena adherencia	13 (12.15%)	12 (13.79%)	1 (5%)	0.454
Adherencia parcial	94 (87.85%)	75 (86.21%)	19 (95%)	

Entre los sujetos que en el cuestionario EVA mostraron adherencia buena, un 13.79% mostraron buena adherencia de acuerdo con los metabolitos en sangre y entre los sujetos que en el cuestionario EVA mostraron adherencia pobre, el 95% tuvieron mala adherencia medida con metabolitos. Existió buena concordancia, aunque baja (coeficiente Kappa = 0.03) con respecto a los pacientes con mala adherencia.

Tabla R53: Relación entre EVA y el cuestionario MMAS-4.

	EVA			p
	n=120	Adherencia buena (n=99)	Adherencia pobre (n=20)	
MMAS-4				
Buena adherencia	69 (57.5%)	67 (67.68%)	2 (9.52%)	<0.001
Adherencia parcial	51 (42.5%)	32 (32.32%)	19 (90.48%)	

En la tabla anterior se observan diferencias significativas porque no se comportaron igual los dos grupos EVA. En el caso de los sujetos que mostraron adherencia buena en el cuestionario EVA, el 32.32% mostraron adherencia parcial en el MMAS4; mientras que entre los que tuvieron adherencia pobre en el cuestionario EVA, el 90.48% mostraron adherencia parcial en el cuestionario MMAS-4 (32.32% vs 90.48%). Es decir, se observó una concordancia baja-moderada entre ambos cuestionarios (coeficiente Kappa = 0.371).

Al igual que con el resto de los cuestionarios, se estudió si existía relación entre el EVA y la presencia de actividad (medida esta última de manera indirecta).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de buena y pobre adherencia en dependencia de necesidad de fármacos biológicos, ciclosporina o corticoides, necesidad de hospitalizaciones y número o la necesidad de cirugías y número de estas (tablas anexas).

Tabla R54: Relación entre la EVA y diferentes biomarcadores serológicos.

	n=120	Adherencia buena (n=99)	No adherencia (n=21)	p
ALT	17 (11.75-28)	17 (11-24.5)	23 (14-35)	0.121
AST	21 (17-24.25)	20 (16-24)	23 (21-30)	<b>0.021</b>
FA	57.5 (45.75-73.25)	54 (43.5-68)	69 (60-75)	0.008
GGT	19 (12-28)	17 (12-28)	21 (15-39)	0.086
HB	14.1 (13.17-15.22)	13.9 (13.05-15.15)	14.6 (13.6-16)	0.060
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> )	5.8 (4.69-6.93)	5.7 (4.64-6.6)	6.5 (5.4-7.5)	0.079
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> )	1.6 (0.98-2.2)	1.6 (0.95-2.1)	1.7 (1-2.2)	0.887
PCR	0.17 (0.03-0.42)	0.13 (0.03-0.35)	0.29 (0.09-0.78)	0.104
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	229 (188.75-262.25)	231 (191-266)	224 (180-257)	0.942
PMN	3.5 (2.6-4.43)	3.5 (93.35-100.35)	93.6 (90.8-97.9)	0.769
VCM	97.15 (92.27-99.85)	97.7 (93.35-100.35)	93.6 (90.8-97.9)	<b>0.023</b>

La mediana de valor de AST fue ligeramente superior en el grupo de no adherencia. Esta misma tendencia, no estadísticamente significativa, se mantuvo para la FA, GGT, Hb y leucocitos. Sin embargo, las cifras de estos marcadores estuvieron dentro de la normalidad, hecho que explicaría que estas diferencias no fueran clínicamente relevantes. Por su parte, el VCM fue superior en el grupo de adherencia ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en el resto de los marcadores serológicos (tabla R54).

No se encontraron diferencias en la EVA respecto al tipo de EII ni a las características clínicas medidas mediante la clasificación de Montreal (tablas anexas)

Tabla R55: Relación entre EVA y características sociodemográficas de los pacientes.

	n=120	Adherencia buena (n=99)	No adherencia (n=21)	p
Tº de seguimiento	11.06 (5.17-17.29)	10.96 (5.07-16.36)	11.54 (5.91-18.09)	0.785
Sexo				
Hombre	58 (48.33%)	42 (72.41%)	16 (27.59%)	<b>0.010</b>
Mujer	62 (51.67%)	57 (91.94%)	5 (8.065)	
Tabaco (dx)				
No	58 (48.33%)	50 (86.21%)	8 (13.79%)	0.428
Sí	62 (51.67%)	49 (79.03%)	13 (20.97%)	
AINEs				
No	92 (77.31%)	76 (82.61%)	16 (17.39%)	1.000
Sí	27 (22.69%)	22 (81.48%)	5 (18.52%)	
Edad	43.5 (35.75-55)	45 (36-55)	42 (34-50)	0.507
Peso	69 (58-78.5)	68 (56-76.25)	75 (65-85)	0.061

Con respecto a las variables sociodemográficas analizadas se objetivó que las mujeres tenían mejor adherencia que los hombres. No hubo diferencias significativas con el resto de las variables analizadas, pero sí que se identificó una tendencia a un mayor peso entre los pacientes con no adherencia con una mediana de 75 kg vs 68 kg en el grupo de adherencia (tabla R55).

Tabla R56: Modelo de regresión multivariante para EVA.

		Adherencia Pobre	Adherencia Buena	OR	P
Edad	Mediana	42.8 (12.9)	45.2 (14.0)	1.01 (0.97-1.06)	0.487
Sexo	Hombre	16 (76.2)	42 (42.4)	-	
	Mujer	5 (23.8)	57 (57.6)	4.19 (1.09-19.20)	<b>0.046</b>
Peso	Mediana	74.5 (13.5)	68.6 (14.9)	1.00 (0.96-1.04)	0.913
AST	Mediana	25.2 (7.7)	21.6 (8.0)	0.99 (0.89-1.10)	0.835
ALT	Mediana	26.2 (16.7)	20.5 (13.7)	0.99 (0.93-1.05)	0.694
FA	Mediana	70.7 (21.0)	61.2 (35.0)	1.00 (0.98-1.02)	0.771
HB	Mediana	20.0 (25.2)	14.1 (1.5)	0.95 (NA-1.00)	0.264
VCM	Mediana	94.0 (4.9)	96.9 (7.1)	1.07 (0.98-1.16)	0.123

En el modelo multivariante únicamente la variable sexo se asoció de manera estadísticamente significativa con la adherencia autoinformada de acuerdo al cuestionario EVA. Las mujeres tuvieron 4.19 más probabilidades de tener buena adherencia que los hombres (tabla R56).

### 5.11. Cuestionario BIPQ-8.

De acuerdo con el cuestionario BIPQ-8 se calculó una puntuación general que representaba el grado en que la enfermedad se percibía como amenazante o benigna. Para realizar el cálculo se invierte la puntuación de los ítems 3, 4 y 7 y se agrega a los ítems 1, 2, 5, 6 y 8. Cuanto mayor sea la puntuación, más amenazante se percibe la enfermedad.

En este estudio se analizó la relación existente entre la percepción que los pacientes tenían de la enfermedad (variable BIPQ-8) con diferentes parámetros.

Se analizaron las características sociodemográficas de los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de BIPQ-8 de acuerdo con sexo, peso, tabaco, AINES, tipo de EII ni características clínicas de acuerdo con la clasificación de Montreal (tablas anexas).

Se obtuvo una correlación negativa para edad en el momento de realizar el cuestionario y resultados de éste (tabla R44), de manera que los pacientes más jóvenes tenían una mayor percepción de gravedad.

Se objetivó una tendencia no estadísticamente significativa ( $p=0.099$ ) a percibir la EII más amenazante en el grupo de pacientes que sí que consumían AINES (anexo de tablas).

*Tabla R44: Correlación entre BIPQ-8 y variables sociodemográficas.*

Variable	R	p
Edad (cuestionario)	-0.223	<b>0.014</b>
Tiempo de seguimiento	-0.130	0.158
Hospitalizaciones (n)	0.209	<b>0.044</b>
Intervenciones (n)	0.131	0.454
Brotos (n)	0.320	<b>0.000</b>
Peso	0.020	0.829

*Tabla R45: Relación entre BIPQ-8 y biomarcadores serológicos (actividad vs remisión).*

Variable	R	p
ALT	-0.161	0.079
AST	-0.123	0.182
FA	-0.044	0.632
GGT	-0.133	0.146
HB	-0.005	0.959
Leucocitos	0.029	0.755
Linfocitos	-0.239	<b>0.009</b>
PCR	0.134	0.146
Plaquetas	0.049	0.597
PMN	-0.212	<b>0.020</b>
VCM	-0.216	<b>0.018</b>

A mayor VCM, mejor cumplimiento terapéutico (un VCM alto puede deberse al tratamiento con tiopurinas) y por tanto menor puntuación en el cuestionario y menor percepción de la EII como amenazante por estar posiblemente en remisión clínica (tabla R45).

También se objetivó que a mayor puntuación en el cuestionario (EII más amenazante) menor número de leucocitos y PMN (tabla R45).

Tabla R46: Relación entre BIPQ-8 y la necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.

n=120	Ninguno (n=96)	Ada (n=16)	Goli (n=1)	IFX (n=6)	CyA (n=1)	P
40 (30.75-46)	38 (29-43.25)	47 (42.75-53.5)	40	43.5 (40-45)	30	<b>0.008</b>

Se observó que los pacientes que recibieron biológicos percibieron la enfermedad más amenazante que en los que no necesitaron tratamiento biológico (tabla R46).

Respecto a la relación entre la necesidad de corticoides y el BIPQ-8, se observó que los pacientes que necesitaron corticoides para controlar su EII percibieron la enfermedad más amenazante con respecto a los que no los necesitaron (tabla R47).

Tabla R47: Relación entre BIPQ-8 y la necesidad de corticoides.

n=120	No (n=29)	Sí (n=91)	P
40 (30.75-46)	33 (21-41)	41 (35-46)	<b>0.002</b>

Tabla R48: Relación entre BIPQ-8 y presencia de brotes.

n=120	No (n=23)	Sí (n=97)	P
40 (30.75-46)	29 (18.5-37)	41 (35-46)	<b>&lt;0.001</b>

Tabla R49: Relación entre BIPQ-8 y número de brotes.

n=120	0 (n=23)	1 (n=10)	>1 (n=87)	P
40 (30.75-46)	29 (18.5-37)	37.5 (34.25-41)	42 (35-47.5)	<b>&lt;0.001</b>

De manera similar la enfermedad se percibió más amenazante en el grupo que sí que tuvo brotes (frente a los que no tuvieron) (tabla R48). Asimismo, conforme aumentaba el número de brotes los pacientes percibían la enfermedad más amenazante (tabla R49).

Sin embargo, no se observaron diferencias en el BIPQ-8 en dependencia de hospitalizaciones, o cirugías (tablas anexas).

Tabla R50: Relación entre BIPQ-8 y adherencia analizada por análisis de metabolitos.

n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
40 (31.5-45)	42 (38-47)	40 (30.25-44.75)	0.080

Analizando si la adherencia influía en el BIPQ-8 se observó una tendencia, no estadísticamente significativa ( $p=0.08$ ) a percibir la enfermedad más amenazante en el grupo con mayor adherencia terapéutica cuando se medía mediante la determinación de metabolitos (tabla R50).

Tabla R51: Relación entre BIPQ-8 y adherencia analizada por MMAS-4.

n=120	Buena adherencia (n=69)	Mala adherencia (n=51)	p
40 (30.75-46)	42 (38-47)	41 (32.5-46.5)	0.288

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la percepción de la enfermedad como más amenazante en dependencia del cuestionario MMAS-4 (tabla R51).

### 5.12. Cuestionario IBDQ-10 (versión corta).

En el cuestionario IBDQ-10 a mayor puntuación, mejor percepción de la salud y viceversa. Se analizó la relación entre IBDQ-10 y características de la enfermedad (tablas R31-R34 y R37 y anexo de tablas).

Tanto en la EC como en la CU la percepción de la calidad de vida estuvo influenciada por la presencia de brotes y la gravedad de los mismos (tablas R31 y R32). Los pacientes que no experimentaron brotes tuvieron una percepción mayor de su calidad de vida (tabla R31). Estos mismos resultados se pueden observar en el análisis de correlación (tabla R37). A su vez, la percepción de la calidad de vida también fue mayor entre los que sufrieron 1 único brote frente a los que experimentaron más de 1 brote (tabla R32). Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla R31: Relación entre IBDQ-10 y presencia o no de brotes.

n=120	No (n=23)	Sí (n=97)	p
52 (41-62)	60 (54-64)	49 (39-58)	<0.01

Tabla R32: Relación entre IBDQ-10 número de brotes.

n=120	0 (n=23)	1 (n=10)	>1 (n=87)	p
52 (41-62)	60 (54-64)	55.5 (53.25-64)	48 (39-57)	<0.01

La influencia de corticoides, biológicos o ciclosporina se expone en las tablas R33 y R34.

Tabla R33: Relación entre IBDQ-10 y necesidad o no de corticoides.

n=120	No (n=29)	Sí (n=91)	p
52 (41-62)	58 (54-64)	49 (39-59.5)	0.004

Tabla R34: Relación entre IBDQ-10 y necesidad de biológicos o ciclosporina.

n=120	Ada (n=16)	Goli (n=1)	IFX (n=6)	CyA (n=1)	No (n=96)	p
52 (41-62)	45 (35-54)	59	49.5 (40-57)	51	52 (43.75-62.25)	<0.01

Los pacientes que no precisaron corticoides para controlar su EII tuvieron una mejor percepción de su calidad de vida (tabla R33).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre percepción de calidad de vida y la necesidad de biológicos o ciclosporina para el control de la enfermedad (tabla R34).

Los pacientes en tratamiento con ADA son los que peor percepción tuvieron de su calidad de vida, seguidos por los que están en tratamiento con IFX, siendo en ambas inferior a la percibida por los pacientes que no precisan tratamiento biológico (ver anexo de tablas).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre percepción de calidad de vida y cirugías (ver anexo de tablas). Sin embargo, al realizar el análisis de correlación (tabla R37) sí que se objetivó una correlación negativa ( $p < 0.05$ ) de manera que los pacientes con



puntuaciones más altas en el cuestionario IBDQ se relacionaron con un menor número de intervenciones. O lo que es lo mismo, aquellos pacientes con menor necesidad de cirugía tuvieron una mejor percepción de la salud.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre percepción de calidad de vida y hospitalizaciones (ver tablas anexas). Sin embargo, al realizar el análisis de correlación (tabla R37) sí que se objetivó una correlación negativa ( $p < 0.05$ ) de manera que los pacientes con puntuaciones más altas en el cuestionario IBDQ se relacionaron con un menor número de hospitalizaciones. O lo que es lo mismo, aquellos pacientes con menor necesidad de ingresar por su EII tuvieron una mejor percepción de la salud.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y el patrón de la EC. En conjunto podemos decir que la complejidad de la EC de acuerdo a la clasificación de Montreal no determinó una peor percepción de la calidad de vida de los pacientes (ver tablas anexas). Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y la gravedad del debut de la CU pero sí que se obtuvo una tendencia ( $p = 0.092$ ) a mejor percepción de la calidad de vida en los pacientes en los que el debut había sido leve. En conjunto podemos decir que la complejidad de la CU no determinó claramente una peor percepción de la calidad de vida de los pacientes (tablas anexas).

Asimismo, se analizó la relación entre IBDQ-10 y adherencia, valorada de acuerdo con metabolitos y MMAS-4 (tablas R35-R36).

*Tabla R35: Relación entre IBDQ-10 y metabolitos (Selinger).*

<b>n=107</b>	<b>Adherente (n=13)</b>	<b>Adherencia parcial (n=94)</b>	<b>p</b>
52 (41-62)	52 (43-60)	49 (39-54)	0.135

*Tabla R36: Relación entre IBDQ-10 y MMAS-4.*

<b>n=120</b>	<b>Buena adherencia (n=69)</b>	<b>Mala adherencia (n=51)</b>	<b>p</b>
52 (41-62)	52 (39-62)	51 (45.5-59.5)	0.934

No se obtuvieron diferencias entre percepción de calidad de vida y adherencia medida de manera objetiva con metabolitos (tabla R35).

Se estudió la percepción de la calidad de vida (IBDQ-10) en relación con la adherencia medida con el cuestionario MMAS-4 tanto utilizando 2 grupos (buena adherencia vs mala adherencia) (tabla R36) como 3 grupos (buena adherencia vs moderada adherencia vs pobre adherencia) (ver tablas anexas). Al igual que en la adherencia medida de manera objetiva con metabolitos en sangre, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla R36).

Finalmente se relacionó el cuestionario IBDQ-10 con las siguientes características sociodemográficas de los pacientes: Sexo, tabaco, AINEs y tipo de EII (tablas anexas). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tablas anexas).

Se analizaron otras características sociodemográficas y biomarcadores serológicos mediante análisis de correlación (tabla R37).

Tabla R37: Correlación entre IBDQ-10 y características socio-demográficas.

Variable	r	p
Tiempo de seguimiento	0.054	0.561
Edad (entrevista)	0.068	0.461
Edad (diagnóstico)	0.037	0.692
Peso	0.007	0.941
Número de brotes	-0.256	<b>0.005</b>
Número de hospitalizaciones	-0.244	<b>0.019</b>
Número de intervenciones quirúrgicas	-0.346	<b>0.042</b>

En la tabla anterior (tabla R37) se muestran los coeficientes de correlación entre cada una de las variables indicadas y el total del cuestionario IBDQ. En las variables número de brotes, número de hospitalizaciones y número de intervenciones el coeficiente de correlación calculado (-0.256, -0.244 y -0.346) hubo una correlación lineal negativa de forma significativa ( $p < 0.05$ ). Esto significa que las personas que puntuaron más alto en el cuestionario IBDQ se relacionaron con un menor número de brotes, hospitalizaciones e intervenciones; o lo que es lo mismo, aquellas que puntuaron más bajo en el cuestionario se relacionaron con una peor percepción de la salud y sufrieron más brotes, más hospitalizaciones y más intervenciones quirúrgicas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad en el momento del diagnóstico o el peso.

Tabla R38: Correlación entre IBDQ-10 y biomarcadores serológicos.

Variable	r	P
ALT	0.097	0.291
AST	0.073	0.430
GGT	-0.038	0.677
FA	0.097	0.294
Hb	-0.082	0.371
Leucocitods	0.077	0.404
Linfocitos	0.116	0.207
PCR	-0.131	0.154
Plaquetas	-0.158	0.085
PMN	0.096	0.296
VCM	0.294	<b>0.001</b>

En la tabla R38 vemos que se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el VCM (correlación lineal positiva) y el cuestionario, traduciéndose en una buena relación entre puntuaciones altas para el cuestionario y VCM alto. No hubo diferencias respecto al resto de biomarcadores serológicos.

Como conclusiones, los pacientes con más brotes y que precisaron más uso de corticoides para controlar la enfermedad, tuvieron una peor percepción de la calidad de vida en relación a su EII, mientras que aquellos con características clínicas compatibles con remisión, tuvieron una mejor percepción de su calidad de vida. Sin embargo, esto no influyó en la adherencia al tratamiento con tiopurinas medida con metabolitos o con el cuestionario MMAS-4.

Es decir; la puntuación del cuestionario fue paralela a la actividad de la EII de manera que correlaciones negativas fueron indicativas de que, a mayor actividad de enfermedad, puntuaciones más bajas de IBDQ traduciéndose en una peor percepción del estado de salud por parte del paciente. Sin embargo, esto no influyo en la adherencia al tratamiento con tiopurinas.

### 5.13. Cuestionario PHQ-2.

Se dividió a los pacientes de nuestro estudio en aquellos con puntuaciones <3 (bajo riesgo de desarrollar depresión) y aquellos con puntuaciones  $\geq 3$  (pacientes con posible depresión). Se relacionó la presencia o no de depresión con diferentes ítems (tablas R39-R43).

Tabla R39: Adherencia de acuerdo con los metabolitos (Selinger).

	n=107	PHQ-2 $\geq 3$ (n=21)	PHQ-2 <3 (n=86)	p
Adherente	13 (12.15%)	2 (9.52%)	11 (12.79%)	1.000
Adherencia parcial	94 (87.85%)	19 (90.48%)	75 (87.2%)	

No hubo diferencias en cuanto a la probabilidad de depresión y adherencia medida mediante la determinación de metabolitos según la clasificación de Selinger (tabla R39).

Tabla R40: Relación entre el PHQ-2 y la adherencia de acuerdo con el cuestionario MMAS-4.

	n=120	PHQ-2 $\geq 3$ (n=24)	PHQ-2 <3 (n=96)	p
Buena adherencia	69 (57.5%)	17 (70.83%)	52 (54.17%)	0.213
Mala adherencia	51 (42.5%)	7 (29.71%)	44 (45.83%)	

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al hacer el análisis entre probabilidad de depresión según el cuestionario PHQ-2 y adherencia según el cuestionario MMAS-4 tanto de 2 (buena adherencia y mala) como de 3 grupos (buena adherencia, moderada y mala) (tabla R40).

Para comprobar si en el cuestionario PHQ-2 influía la presencia de actividad o de remisión clínica en el momento en el que se pasaban los cuestionarios, es decir, si los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario presentaban depresión; se analizaron varias cuestiones indirectas entre las que se encuentran la necesidad de corticoides (tabla R41), fármacos biológicos o ciclosporina (tablas anexas).

Tabla R41: Relación entre el PHQ-2 y necesidad de corticoides.

Corticoides	n=120	PHQ-2 $\geq 3$ (n=24)	PHQ-2 <3 (n=96)	p
No	29 (24.71%)	2 (8.33%)	27 (28.12%)	0.079
Si	91 (75,83%)	22 (91.67%)	69 (71.88%)	

Se objetivó un mayor porcentaje de pacientes que precisaron corticoides en el grupo con riesgo de padecer depresión, lo que se puede traducir en una tendencia a mayor probabilidad de depresión en los pacientes con enfermedad de curso más agresivo. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a depresión y fármacos biológicos o ciclosporina (ver tablas de anexo).

Respecto a la probabilidad de depresión y la necesidad de hospitalizaciones y número de éstas, no se obtuvieron diferencias (tablas anexas).

La mediana de intervenciones quirúrgicas fue de 1 en el grupo de depresión vs no depresión y aunque el porcentaje de pacientes deprimidos fue ligeramente mayor en el grupo que precisó alguna cirugía, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tablas anexas).

Tabla R42: Relación entre PHQ-2 y la presencia de brotes y número.

	n=120	PHQ-2 ≥3 (n=24)	PHQ-2<3 (n=96)	p
Brotos				
No	23 (19.17%)	1 (4.17%)	22 (22.92%)	<b>0.042</b>
Si	97 (80.83%)	23 (95.83%)	74 (77.08%)	
Número de brotes	2.5 (1-5)	4 (2.75-5)	2 (1-4.25)	<b>0.011</b>
Brotos (n)				
0	23 (19.17%)	1 (4.17%)	22 (22.92%)	<b>0.015</b>
1	10 (8.33%)	0	10 (10.42%)	
>1	87 (72.5%)	23 (95.83%)	64 (66.67%)	

Como se puede comprobar en la tabla R42, la presencia de brotes y el número de estos sí que se correlacionaron estadísticamente con una mayor depresión medida mediante el cuestionario PHQ-2. A mayor número de brotes, mayor probabilidad de depresión.

Tabla R43: Correlación entre PHQ-2 y parámetros bioquímicos.

	n=120	PHQ-2 ≥3 (n=24)	PHQ-2<3 (n=96)	p
ALT	17.00 (11.75-28.00)	15.50 (10.0-26.0)	17.00 (12.00-28.00)	0.505
AST	21.00 (17.00-24.25)	20.50 (17.50-23.25)	21.00 (17.00-25.00)	0.613
GGT	19.00 (12.00-28.00)	16.50 (11.0-26.5)	19.00 (12.75-30.00)	0.368
HB	14.10 (13.17-15.22)	13.85 (12.67-15.05)	14.20 (13.20-15.30)	0.285
Leucocitos	5.80 (4.69-6.93)	5.70 (4.78-7.88)	5.80 (4.69-6.82)	0.950
Linfocitos	1.60 (0.98-2.20)	1.60 (0.78-2.25)	1.60 (1.08-2.00)	0.836
PCR	0.17 (0.03-0.42)	0.04 (0.03-0.40)	0.17 (0.04-0.42)	0.132
Plaquetas	229 (188.75-262.25)	233.00 (199-274.25)	225.5 (186.75-262)	0.575
PMN	3.50 (2.60-4.43)	3.30 (2.48-4.22)	3.50 (2.70-4.43)	0.616
VCM	97.15 (92.27-99.8)	93.10 (89.02-98.05)	97.75 (93.55-100.28)	<b>0.006</b>

Se observó un VCM más alto en el grupo sin depresión de manera estadísticamente significativa. En el resto de parámetros no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (tabla R43).

Cuando se analizó si la complejidad de la EII influía en la depresión mediada mediante PHQ-2 no se observó que ninguna de las características de edad, localización o patrón, influyeran en la depresión (tablas en anexo), aunque sí que se observó una tendencia ( $p=0.073$ ) a mayor probabilidad de depresión en pacientes con EC y afectación ileocólica, por tanto con enfermedad más compleja.

Asimismo, se analizó si determinadas características sociodemográficas de los pacientes se relacionaban con la depresión. Se analizó edad el momento de la entrevista, sexo, peso, tabaco en la actualidad, AINES y antecedentes de hábito tabáquico. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas respecto al PHQ (tablas en anexo).

No se obtuvieron diferencias en relación con el tipo de EII y la probabilidad de depresión (tablas anexas).

#### 5.14. Cuestionario BMQ-18.

Se analizaron las cinco dimensiones del cuestionario BMQ de dos maneras. Por un lado, como variable continua y por otro lado categorizando la variable de la siguiente forma: Si el valor era mayor que la media se consideró la categoría como con creencias sólidas, y si era inferior a la media se consideró como creencias débiles.

Tabla R57: BMQ-18. Resultados globales.

<b>n=120</b>	
<b>PREOCUPACIONES</b>	
<b>A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicamento</b>	
De acuerdo	56 (46.67%)
En desacuerdo	18 (15.00%)
Muy de acuerdo	23 (19.17%)
Muy en desacuerdo	7 (5.83%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	16 (13.33%)
<b>Mi medicamento es un misterio para mí</b>	
De acuerdo	29 (24.37%)
En desacuerdo	44 (36.97%)
Muy de acuerdo	8 (6.72%)
Muy en desacuerdo	9 (7.56%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	29 (24.37%)
<b>Mi medicamento trastorna mi vida</b>	
De acuerdo	11 (9.17%)
En desacuerdo	56 (46.67%)
Muy de acuerdo	7 (5.83%)
Muy en desacuerdo	31 (25.83%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	15 (12.50%)
<b>Me preocupa tener que tomar mi medicamento</b>	
De acuerdo	38 (31.67%)
En desacuerdo	25 (20.83%)
Muy de acuerdo	4 (3.33%)
Muy en desacuerdo	20 (16.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	33 (27.50%)
<b>A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicamento</b>	
De acuerdo	26 (21.67%)
En desacuerdo	27 (22.50%)
Muy de acuerdo	4 (3.33%)
Muy en desacuerdo	27 (22.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	36 (30.00%)
<b>NECESIDADES</b>	
<b>En estos momentos, mi salud depende de mi medicamento</b>	
De acuerdo	56 (46.67%)
En desacuerdo	7 (5.83%)
Muy de acuerdo	36 (30.00%)
Muy en desacuerdo	2 (1.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	19 (15.83%)
<b>Mi vida sería imposible sin mi medicamento</b>	
De acuerdo	40 (33.33%)
En desacuerdo	11 (9.17%)
Muy de acuerdo	25 (20.83%)

Muy en desacuerdo	6 (5.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38 (31.67%)
<b>Sin medicamento estaría muy enfermo/a</b>	
De acuerdo	49 (40.83%)
En desacuerdo	6 (5.00%)
Muy de acuerdo	27 (22.50%)
Muy en desacuerdo	5 (4.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	33 (27.50%)
<b>En el futuro, mi salud dependerá de mi medicamento</b>	
De acuerdo	60 (50.00%)
En desacuerdo	6 (5.00%)
Muy de acuerdo	18 (15.00%)
Muy en desacuerdo	5 (4.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	31 (25.83%)
<b>Mi medicamento impide que mi enfermedad empeore</b>	
De acuerdo	61 (50.83%)
En desacuerdo	1 (0.83%)
Muy de acuerdo	44 (36.67%)
Muy en desacuerdo	2 (1.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	12 (10.00%)
<b>DAÑOS GENERALES</b>	
<b>Los medicamentos hacen más mal que bien</b>	
De acuerdo	5 (4.17%)
En desacuerdo	52 (43.33%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	36 (30.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	24 (20.00%)
<b>La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando</b>	
De acuerdo	10 (8.33%)
En desacuerdo	31 (25.83%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	38 (31.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38 (31.67%)
<b>La mayoría de los medicamentos crean adicción</b>	
De acuerdo	11 (9.17%)
En desacuerdo	35 (29.17%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	29 (24.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	42 (35.00%)
<b>Todos los medicamentos son venenos (tóxicos)</b>	
De acuerdo	10 (8.33%)
En desacuerdo	48 (40.00%)
Muy de acuerdo	1 (0.83%)
Muy en desacuerdo	36 (30.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	25 (20.83%)
<b>USO EXCESIVO</b>	
<b>Los médicos utilizan demasiados medicamentos</b>	
De acuerdo	9 (7.56%)
En desacuerdo	37 (31.09%)
Muy de acuerdo	3 (2.52%)

Muy en desacuerdo	27 (22.69%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	43 (36.13%)
<b>Los médicos confían demasiado en los medicamentos</b>	
De acuerdo	37 (30.83%)
En desacuerdo	14 (11.67%)
Muy de acuerdo	8 (6.67%)
Muy en desacuerdo	9 (7.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	52 (43.33%)
<b>Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos</b>	
De acuerdo	13 (10.83%)
En desacuerdo	32 (26.67%)
Muy de acuerdo	7 (5.83%)
Muy en desacuerdo	18 (15.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	50 (41.67%)
<b>Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos</b>	
De acuerdo	7 (5.83%)
En desacuerdo	30 (25.00%)
Muy de acuerdo	5 (4.17%)
Muy en desacuerdo	33 (27.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	45 (37.50%)

Tabla R58: BMQ en dependencia del tipo de EI.

	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	p
<b>BMQ preocupaciones</b>				
Creencias débiles	58 (48.33%)	39 (48.75%)	19 (47.5%)	1.000
Creencias sólidas	62 (51.67%)	41 (51.25%)	21 (52.5%)	
<b>BMQ necesidades</b>				
Creencias débiles	60 (50%)	42 (52.5%)	18 (45%)	0.561
Creencias sólidas	60 (50%)	38 (47.5%)	22 (55%)	
<b>BMQ daños generales</b>				
Creencias débiles	57 (47.5%)	38 (47.50%)	19 (47.5%)	1.000
Creencias sólidas	63 (52.5%)	42 (52.5%)	21 (52.5%)	
<b>BMQ uso excesivo</b>				
Creencias débiles	56 (46.67%)	38 (47.5%)	18 (45%)	0.948
Creencias sólidas	64 (53.33%)	42 (52.5%)	22 (55%)	
<b>BMQ necesidad-preocupación</b>				
Creencias débiles	68 (56.67%)	45 (56.25%)	23 (57.5%)	1.000
Creencias sólidas	52 (43.33%)	35 (43.75%)	17 (42.5%)	

En nuestro estudio el 50% de los pacientes tuvieron creencias sólidas a cerca de la necesidad y eficacia de las tiopurinas. El 51.67% mostró fuertes preocupaciones sobre reacciones adversas a largo plazo de las tiopurinas y hasta el 52.50% pensó que podían ser dañinas y generar adicción. Un 53.33% pensó que los médicos llegaban a abusar de estos medicamentos. A pesar de las creencias anteriores, hasta el 43.33% confió en que los beneficios de las tiopurinas superaban los riesgos.

## 5.14.1. Análisis del apartado del BMQ-18 referente a preocupaciones.

Tabla R59a: Relación entre BMQ-preocupaciones con la adherencia de acuerdo con la determinación de metabolitos (escala de Selinger) (variable categórica).

	n=107	Creencias débiles (n=51)	Creencias sólidas (n=56)	p
Adherente	13 (12.15%)	7 (13.73%)	6 (10.71%)	0.857
Adherencia parcial	94 (87.85%)	44 (86.29%)	50 (89.29%)	

Tabla R59b: Relación entre BMQ-preocupaciones con la adherencia de acuerdo con la determinación de metabolitos (escala de Selinger) (variable continua).

	n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
BMQ preocupaciones	15 (12-16)	12 (11-16)	15 (12-16)	0.460

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la adherencia terapéutica medida de manera objetiva con metabolitos en sangre; ni con la variable categórica (tabla R59a) ni con variable continua (tabla R59b).

Tabla R60: Relación entre BMQ-preocupaciones con adherencia de acuerdo al MMAS-4 (variable dicotómica) analizado únicamente con el cuestionario como variable continua.

	n=120	Buena Adherencia (n=69)	Mala Adherencia (n=51)	p
BMQ preocupaciones	15 (12-16)	14 (11-16)	15 (12.5-17)	0.078

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la adherencia a tiopurinas medida con el cuestionario MMAS-4, sin embargo sí que se objetivó cierta tendencia a que los pacientes con mala adherencia según el cuestionario MMAS-4 (variable dicotómica) mostraban mayor preocupación por los efectos adversos de la medicación.

En las tablas R61 a, b y c se ha analizado la relación entre los resultados de BMQ-preocupaciones con las características de la enfermedad:

Tabla R61a: Relación BMQ-preocupaciones con presencia (o no) de brotes y número (variable categórica).

	n=120	Creencias débiles (n=58)	Creencias sólidas (n=62)	p
Brotos				
No	23 (19.17%)	13 (22.41%)	10 (16.13%)	0.521
Si	97 (80.83%)	45 (77.59%)	52 (83.87%)	
Número de brotes	2.5 (1-5)	2 (1-4)	3 (2-5)	<b>0.021</b>
Brotos				
0	23 (19.17%)	13 (22.41%)	10 (16.13%)	0.219
1	10 (8.33%)	7 (12.07%)	3 (4.84%)	
>1	87 (72.5%)	38 (5.52%)	49 (79.03%)	

Como variable categórica la mediana de brotes en el grupo de pacientes con creencias débiles sobre los posibles efectos adversos de tomar medicamentos fue de 2 frente a los 3 del grupo de creencias sólidas ( $p < 0,05$ ) lo que se traduce en que los pacientes con una mediana de brotes más alta parecían preocuparse más por los efectos secundarios del fármaco. Sin embargo, no



hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la aparición o no de brotes o el hecho de padecer un único brote frente a más de uno y las preocupaciones de los pacientes sobre el fármaco (tabla R61a).

Tabla R61b: Relación entre BMQ-preocupaciones y presencia (o no) de brotes (variable continua).

	n=120	No (n=23)	Sí (n=97)	p
BMQ preocupaciones	15 (12-16)	12 (10-18)	15 (12-16)	0.404

Tabla R61b: Relación entre BMQ-preocupaciones con número de brotes (variable continua).

	n=120	0 (n=23)	1 (n=10)	>1 (n=87)	p
BMQ preocupaciones	15 (12-16)	12 (10-18)	14 (12.25-14.75)	15 (12-16)	0.404

Como variable continua tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre presencia brotes o número de estos y preocupaciones (tablas R61b y R61c).

Se analizó si existía relación entre los resultados del BMQ-18-preocupaciones y necesidad de corticoides, necesidad de biológicos o ciclosporina, necesidad o no de cirugías y número de estas y necesidad y número de hospitalizaciones. No se encontró relación con ninguno de estos parámetros ni como variable categórica ni continua (tablas anexas).

Tabla R61c: Relación entre BMQ-preocupaciones y clasificación de Montreal (variable categórica para EC).

	n=80	Creencias débiles (n=39)	Creencias sólidas (n=41)	p
A	≤ 16	6 (7.5%)	3 (7.69%)	0.656
	17-40	57 (71.25%)	26 (6.67%)	
	>40	17 (21.25%)	10 (25.4%)	
L	L1	24 (30%)	17 (43.59%)	0.042
	L2	11 (13.75%)	5 (12.825)	
	L3	41 (51.25%)	15 (38.46%)	
	L2+L4	1 (1.25%)	2 (2.56%9	
	L3+L4	3 (3.75%)	1 (2.56%)	
B	B1	31 (38.75%)	18 (46.15%)	0.652
	B2	15 (18.75%)	6 (15.38%)	
	B3	14 (17.5%)	5 (12.82%)	
	B1p	6 (7.5%)	2 (5.13%)	
	B2p	5 (6.35%)	3 (7.69%)	
	B3p	9 811.25%)	5 (12.82%)	

Variable categórica para EC (tabla R61c): No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la edad al diagnóstico o el patrón de la EC. Sin embargo, sí que hubo diferencias respecto a la localización de la EC, de manera que el 63.41% de los pacientes con afectación ileocólica tenían importantes preocupaciones sobre los efectos secundarios de las tiopurinas, mientras que el 43.59% de los pacientes con afectación únicamente ileal tenían débiles creencias a cerca de lo preocupante que podía ser tomar el tratamiento médico con tiopurinas. Esto se traduce en que a mayor afectación de la EII mayor preocupación acerca de los posibles efectos adversos de la medicación.

Variable continua para EC: No se obtuvieron diferencias en relación a las edad en el momento del diagnóstico ni el patrón y las preocupaciones por los efectos adversos de la medicación. Sin embargo, sí que hubo una tendencia a mayor preocupación en los pacientes ileocólica + tracto digestivo superior (tablas anexas).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la extensión o gravedad de la CU al diagnóstico tanto como variable categórica como continua como categórica (tablas anexas).

Asimismo, se analizó si existía relación entre las “preocupaciones” obtenidas en el cuestionario y las características sociodemográficas de los pacientes. Se analizó: edad en el momento de realización del cuestionario, sexo, peso, tabaco en el momento de entrevistar al paciente (fumador/exfumador/nunca fumador) y necesidad de AINEs. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y ninguna de las características sociodemográficas analizadas (tablas anexas)

#### 5.14.2. Análisis del apartado del BMQ-18 referente a necesidades.

La relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades y la adherencia medida mediante metabolitos se expone en las tablas R62a y b.

Tabla R62a: Relación entre BMQ-necesidades y metabolitos Selinger (variable categórica).

	n=107	Creencias débiles (n=52)	Creencias sólidas (n=5)	p
Adherente	13 (12.15%)	5 (9.62%)	8 (14.55%)	0.628
Adherencia parcial	94 (87.85%)	47 (90.38%)	47 (85.245%)	

Tabla R62b: Relación entre BMQ-necesidades y metabolitos Selinger (variable continua).

	n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
BMQ necesidades	20 (17-21.5)	20 (18-21)	19.5 (17-21.75)	0.532

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias (medidas como variable categórica o continua) que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de las tiopurinas y la adherencia terapéutica medida de manera objetiva con metabolitos en sangre (tablas R62 a y b).

Tabla R63: Relación entre BMQ-necesidades y MMAS-4 (variable dicotómica continua).

	n=120	Buena Adherencia (n=69)	Mala Adherencia (n=51)	p
BMQ necesidades	19-5 (17-21)	20 (17-23)	18 (16.5-20)	<b>0.011</b>

Como variable dicotómica los pacientes con buena adherencia tenían unas creencias más fuertes sobre la necesidad y eficacia del fármaco ( $p > 0.005$ ) (tabla R63).

Posteriormente se analizó la relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con: presencia (o no) de brotes y en caso de que los hubiera, si habían sido uno o más de uno; necesidad o no de corticoides, necesidad de biológicos o ciclosporina, frecuencia de cirugías (y número), hospitalizaciones (y número) y características de la enfermedad (Clasificación de Montreal). No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes

tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y estos parámetros medidos tanto de manera categórica como continua (ver tablas anexas).

La relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades y las características sociodemográficas de los pacientes se expone en la tabla R64:

Tabla R64: BMQ-necesidades y características socio-demográficas.

	n=120	Creencias débiles (n=60)	Creencias sólidas (n=60)	p
Edad actual	43.5 (35.75-55)	44.5 (33.75-55)	42 (36-55.25)	0.858
Edad al diagnóstico	31 (24.5-40)	30.5 (25-40)	31 (22-39.5)	0.755
Tiempo de seguimiento	11.06 (5.17-17.29)	10.58 (5.1-16.72)	11.06 (8.28-17.49)	0.686
Sexo				
Hombre	58 (48.33%)	35 (60.34%)	23 (39.66%)	<b>0.044</b>
Mujer	62 (51.67%)	34 (54.84%)	28 (45.16%)	
Tabaco al diagnóstico				
No	58 (48.33%)	48 (52.17%)	44 (47.83%)	
Si	62 (51.67%)	11 (40.74%)	16 (59.26%)	
AINEs				
No	92 (77.31%)	48 (52.17%)	44 (47.83%)	0.409
Si	27 (22.69%)	11 (40.74%)	16 (59.26%)	
Peso	69 (58-78.5)	71 (61-81)	65 (58-74.25)	0.085

El sexo predominante entre los pacientes con creencias débiles a cerca de la necesidad y eficacia del tratamiento con tiopurinas fue masculino (60.34%) cuando el análisis se hacía con la variable del cuestionario medida de manera categórica. Por el contrario, el sexo con tendencia a confiar en el fármaco fue predominantemente femenino (59.68%) ( $p < 0.005$ ). No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos con el resto de las variables sociodemográficas analizadas aunque sí que se objetivó cierta tendencia a que los pacientes con menos peso tenían creencias más fuertes sobre la necesidad y eficacia del tratamiento (tabla R64).

Con el análisis de correlación y el cuestionario necesidades específicas como variable continua no hubo diferencias estadísticamente significativas, aunque sí que se observó una tendencia a creencias más fuertes sobre la necesidad y eficacia de las tiopurinas (diferencias no estadísticamente significativas) a mayor número de brotes (tablas anexas).

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos en dependencia del tipo de EII (tablas anexas).

Tabla R65: Relación entre BMQ-necesidades y parámetros bioquímicos.

	n=120	Creencias débiles (n=60)	Creencias sólidas (n=60)	p
ALT	17 (11.75-28)	17 (12-30)	16 (11-24.25)	0.352
AST	21 (17-24.25)	21 (17-25)	20 (16.75-24)	0.415
FA	57.5 (45.75-73.25)	54 (45.75-67.5)	58 (45.75-77-75)	0.411
GGT	19 (12-28)	20.5 (13-30.5)	15.5 (11-27.25)	0.053
HB	14.1 (13.17-15.22)	14.6 (13.3-15.53)	13.8 (12.97-14.67)	<b>0.026</b>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> )	5.8 (4.69-6.93)	5.95 (4.72-7.4)	5.65 (4.69-6.6)	0.450
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> )	1.6 (0-98-2.2)	1.5 (0.9-2.05)	1.7 (1-2.25)	0.232
PCR	0.17 (0.03-0.42)	0.11 (0.03-0.33)	0.17 (0.04-0.50)	0.175
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> )	229 (188.75-262.25)	212.5 (181.5-262)	238 (197.5263.5)	0.112
PMN	3.5 (2.6-4.43)	3.55 (2.77-4.45)	3.45 (2.5-4.35)	0.731
VCM	97.15 (92.27-99.85)	97.15 (92.67-100)	97.05 (91.7-99.55)	0.684

Los pacientes con una mediana de hemoglobina más alta no tenían fuertes creencias sobre cuán necesario y eficaz era el tratamiento con tiopurinas ( $p < 0.005$ ), aunque este hallazgo no fue clínicamente relevante. Del mismo modo, se observó una tendencia a que los pacientes con una GGT más alta tampoco confiaban en la necesidad y eficacia de las tiopurinas; hecho sin relevancia clínica. No hubo diferencias estadísticamente significativas con el resto de biomarcadores serológicos analizados (tabla R65).

En el análisis de correlación no se encontró ningún marcador con una correlación (positiva o negativa) estadísticamente significativa con el apartado de creencias del cuestionario (tablas anexas)

#### 5.14.3. Análisis del apartado del BMQ-18 referente a daños generales.

La relación entre el apartado del BMQ-18 referente a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y la adherencia medida mediante metabolitos se expone en las tablas R66 a y b.

Tabla R66a: Relación entre BMQ-daños generales y adherencia según metabolitos Selinger (variable categórica).

	n=107	Creencias débiles (n=52)	Creencias sólidas (n=55)	p
Adherente	13 (12.15%)	6 (11.79%)	7 (12.5%)	1.000
Adherencia parcial	94 (87.85%)	45 (88.24%)	49 (87.5%)	

Tabla R66b: Relación entre BMQ-daños generales y adherencia según metabolitos Selinger (variable continua).

	n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
BMQ daños generales	9 (7-11)	9 (8-9)	9 (7-11)	0.870

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y la adherencia a las mismas, medida de manera objetiva con metabolitos en sangre (tablas R66a y b).

Tabla R67: Relación entre BMQ- daños generales de acuerdo con MMAS-4 (variable dicotómica) analizado únicamente con el cuestionario como variable continua.

	n=120	Buena Adherencia (n=69)	Mala Adherencia (n=51)	p
BMQ daños generales	9 (6.75-11)	8 (6-10)	9 (7-11)	0.391

No hubo diferencias entre la adherencia medida con el cuestionario MMAS-4 (tanto en su variable dicotómica como no dicotómica) y las creencias de los pacientes sobre cuán dañino o aditivo podía llegar a ser el fármaco (tabla R67 para MMAS-4 dicotómica y apartado de anexo de tablas para MMAS-4 no dicotómica).

Posteriormente se analizó la relación entre el apartado del BMQ-18 referente a los daños generales del fármaco de acuerdo con: presencia o no de brotes y en caso de que los hubiera si habían sido uno o más de uno, necesidad o no de corticoides, necesidad o no de cirugías (y número), hospitalizaciones (y número) y características de la enfermedad (clasificación de Montreal). No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y estos parámetros medidos tanto de manera categórica como continua (ver tablas anexas).

En la tabla R68 se expone la relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños generales de acuerdo con la necesidad de biológicos o ciclosporina:

Tabla R68: BMQ-daños generales en relación a la necesidad de biológicos o ciclosporina (variable categórica).

	n=120	Creencias débiles n=57	Creencias sólidas n=63	p
<b>Indicación</b>				
Mantenimiento	87 (72.50%)	38 (43.68%)	49 (56.23%)	0.433
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	3 (60%)	2 (40%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	3 (42.86%)	4 (57.14%)	
Otro tto concomitante	21 (17.5%)	13 (61.9%)	8 (38.10%)	
<b>Fármaco</b>				
AZA	86 (71.67%)	38 (44.19%)	48 (55.81%)	0.340
MCP	34 (28.33%)	19 (55.88%)	15 (44.12%)	
<b>Biológicos</b>				
Adalimumab	16 (13.33%)	13 (81.25%)	3 (18.75%)	0.002
Golimumab	1 (0.83%)	1 (100%)	0 (0%)	
Infliximab	6 (5%)	1 (16.67%)	5 (83.3%)	
Ninguno	96 (80%)	41 (42.71%)	55 (57.29%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	1 (100%)	0 (0%)	

En los pacientes sin tratamiento con fármacos biológicos se observó una distribución similar entre los que creían que el tratamiento podía ser dañino y aditivo y los que no. La distribución fue diferente en pacientes con IFX, ya que el 83.33% reconocían creencias sólidas sobre el daño del tratamiento. Situación a su vez totalmente contraria en pacientes en tratamiento con ADA ya que 81.25% no tendían a pensar en lo dañinas que podían ser las tiopurinas (tabla R68).

Al realizar el análisis anterior, pero utilizando el cuestionario como variable continua, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tablas anexas).

Respecto a las creencias sobre los daños generales de las tiopurinas (pensar que son venenos dañinos y aditivos) no hubo diferencias respecto al sexo ni el resto de variables sociodemográficas analizadas: Edad, Sexo, Peso, tabaco, AINES y tipo de EII (tablas anexas).

Tabla R69: Análisis de correlación entre BMQ-daños generales y características sociodemográficas.

Variable	r	p
Tiempo de seguimiento	0.091	0.325
Edad (entrevista)	0.213	<b>0.019</b>
Edad (diagnóstico)	0.169	0.692
Peso	-0.056	0.545
Número de brotes	0.001	0.989
Número de hospitalizaciones	-0.123	0.241
Número de intervenciones quirúrgicas	0.072	0.683

Con respecto al análisis de correlación se observó una correlación positiva entre edad en el momento de realizar la entrevista y la puntuación BMQ; por lo que a más edad, más tendencia a pensar que las tiopurinas son dañinas y aditivas (tabla R69).

Respecto a las creencias sobre los daños generales de las tiopurinas (pensar que son venenos dañinos y adictivos) y los biomarcadores serológicos, no hubo diferencias significativas aunque sí que se objetivo que los pacientes con creencias sólidas a cerca de ver las tiopurinas como dañinas y adictivas, tenían un VCM ligeramente más elevado con respecto al grupo de pacientes con creencias débiles. Lo mismo sucede con los niveles de ALT (tablas anexas).

Tabla R70: Análisis de correlación entre BMQ-daños generales y marcadores biológicos.

Variable	R	p
ALT	0.084	0.362
AST	0.026	0.776
FA	-0.039	0.676
GGT	-0.039	0.673
HB	0.017	0.850
Leucocitos	0.075	0.419
Linfocitos	0.337	<b>0.000</b>
PCR	-0.178	0.053
Plaquetas	-0.034	0.711
PMN	0.124	0.179
VCM	0.088	0.018

En el análisis de correlación se observa una correlación positiva entre los linfocitos séricos y la puntuación BMQ; pero este hecho no parece tener relevancia clínica (tabla R70).

#### 5.14.4. Análisis del apartado del BMQ-18 referente a uso excesivo de medicación.

La relación entre el apartado del BMQ-18 referente a las creencias del paciente sobre uso excesivo de la medicación por parte de los médicos y la adherencia, medida mediante metabolitos, se expone en las tablas R71 a y b:

Tabla R71a: Relación entre BMQ- uso excesivo y adherencia según metabolitos Selinger (variable categórica).

	n=107	Creencias débiles (n=51)	Creencias sólidas (n=56)	p
Adherente	13 (12.15%)	7 (13.73%)	6 (10.71%)	0.857
Adherencia parcial	94 (87.85%)	44 (86.27%)	50 (89.29%)	

Tabla R71b: Relación entre BMQ- uso excesivo y adherencia según metabolitos Selinger (variable continua).

	n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
BMQ uso excesivo	11 (9-12)	10 (9-12)	11 (9-12)	0.855

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias de los pacientes sobre el hecho de pensar que los médicos sobreutilizan las tiopurinas y la adherencia terapéutica medida de manera objetiva con metabolitos en sangre utilizando la variable tanto de forma categórica como continua (tablas R71a y b).

En la tabla R72 se expone la relación entre el apartado del BMQ-18 referente a las creencias del paciente sobre uso excesivo de tiopurinas por parte de los médicos y la adherencia, medida mediante MMAS-4 (variable dicotómica):

Tabla R72: BMQ-uso excesivo y MMAS-4.

	n=120	Buena Adherencia (n=69)	Mala Adherencia (n=51)	p
BMQ uso excesivo	11 (9-12)	10 (9-12)	11 (9.5-12)	0.608

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dependencia de las creencias que los pacientes tenían sobre si los médicos utilizan de manera excesiva las tiopurinas y la adherencia de acuerdo al cuestionario MMAS-4, tanto con la variable dicotómica (tabla R72) como con la no dicotómica (tablas anexas).

La relación entre el apartado del BMQ-18 referente a las creencias del paciente en relación al uso excesivo de tiopurinas por parte de los médicos y la presencia o no de brotes, y en caso de que los hubiera, si eran uno o más de uno; se expone en la tabla R73:

Tabla R73: BMQ-uso excesivo y brotes.

	n=120	Creencias débiles (n=58)	Creencias sólidas (n=62)	p
Brotos				
No	23 (19.17%)	12 (21.43%)	11 (17.19%)	0.772
Si	97 (80.83%)	44 (78.75%)	53 (82.81%)	
Número de brotes	2.5 (1-5)	2 (1-5)	3 (2-5)	0.118
Brotos				
0	23 (19.17%)	12 (21.43%)	11 (17.19%)	0.008
1	10 (8.33%)	9 (16.07%)	1 (1.56%)	
>1	87 (72.5%)	35 (62.5%)	52 (81.25%)	

No hubo diferencias en dependencia de las creencias que los pacientes tenían sobre el uso excesivo de tiopurinas por parte del personal médico y la presencia y mediana del número de brotes; sin embargo, sí que se objetivó que los pacientes con mayor número de brotes (categorizado) tenían una mayor convicción de que los médicos usamos demasiado las

tiopurinas. Al analizar la variable como continua no se observan estas diferencias (tablas anexas).

Posteriormente se analizó la relación entre el apartado del BMQ-18 sobre la creencia del paciente referente a si se hacía un uso excesivo de medicación de acuerdo con: necesidad o no de corticoides, necesidad o no de cirugías (y número), hospitalizaciones (y número) y características de la enfermedad (Clasificación de Montreal). No se encontraron diferencias en estos parámetros medidos tanto de manera categórica como continua (ver tablas anexas).

*Tabla R74: Relación entre BMQ-uso y las características sociodemográficas de los pacientes.*

	n=120	Creencias débiles (n=60)	Creencias sólidas (n=60)	p
Edad actual	43.5 (35.75-55)	40.5 (33-54.25)	48 (36-56.25)	0.114
Edad al diagnóstico	31 (24.5-40)	28 (20.75-38.25)	33 (25-42)	<b>0.040</b>
Tiempo de seguimiento	11.06 (5.17-17.29)	11.34 (7.09-17.29)	10.67 (4.95-16.69)	0.427
Sexo				
Hombre	58 (48.33%)	22 (37.93%)	36 (62.07%)	0.094
Mujer	62 (51.67%)	34 (54.84%)	28 (45.16%)	
Tabaco al diagnóstico				
No	58 (48.33%)	29 (50%)	29 (50%)	
Si	62 (51.67%)	27 (43.55%)	35 (45.61%)	
AINEs				
No	92 (77.31%)	43 (46.74%)	49 (53.26%)	1.000
Si	27 (22.69%)	12 (44.4%)	15 (55.56%)	
Peso	69 (58-78.5)	65 (55.75-38.25)	70 (62.38-81)	0.091

A mayor edad en el momento del diagnóstico más creencias en una sobreutilización de las tiopurinas ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al resto de variables sociodemográficas analizadas.

Se realizó un análisis de correlación que se expone en la tabla R75:

*Tabla R75: Análisis de correlación entre BMQ-18 (uso excesivo) y características sociodemográficas.*

Variable	r	p
Tiempo de seguimiento	0.005	0.954
Edad (entrevista)	0.172	0.060
Edad (diagnóstico)	0.180	<b>0.049</b>
Peso	-0.004	0.961
Número de brotes	0.065	0.483
Número de hospitalizaciones	-0.102	0.331
Número de intervenciones quirúrgicas	0.006	0.974

Se observó una correlación positiva entre edad al diagnóstico y puntuación en el cuestionario, de manera que los pacientes que habían sido diagnosticados a edades más tardías pensaban que los médicos usaban las tiopurinas en exceso ( $p < 0.05$ ). La misma tendencia se observó con respecto a la edad a la hora de realizar el cuestionario, de manera que a mayor edad en el momento de realizar el cuestionario, mayor creencia en un uso excesivo de las tiopurinas por parte de los médicos (tabla R75).

No hubo diferencias con el resto de las variables analizadas. Tampoco con los biomarcadores serológicos (tablas anexas).



Cuando se realizó un estudio de correlación, se observó una correlación positiva entre la cifra de linfocitos y el cuestionario BMQ-uso excesivo (tabla R76), aunque este hecho no parece tener relevancia clínica alguna.

Tabla R76: Análisis de correlación entre BMQ-uso excesivo y marcadores serológicos.

Variable	R	p
ALT	0.100	0.278
AST	0.105	0.254
FA	0.057	0.535
GGT	0.094	0.308
HB	0.088	0.338
Leucocitos	-0.013	0.885
Linfocitos	0.264	<b>0.004</b>
PCR	-0.095	0.306
Plaquetas	-0.098	0.287
PMN	0.006	0.945
VCM	0.114	0.216

#### 5.14.5 Análisis del BMQ-18 referente a la relación necesidad-preocupación.

La evaluación del equilibrio entre el beneficio percibido y los riesgos asociados con la prescripción de las tiopurinas lo denominamos diferencial necesidad-preocupación (BMQ-específico). Se calcula la diferencia existente entre las puntuaciones obtenidas en los bloques de necesidades y preocupaciones respectivamente; obteniendo resultados en un rango posible de -20 a 20. Equivale a un análisis coste-beneficio para cada paciente, siendo los costes las preocupaciones y los beneficios las creencias de necesidad. Cuando se obtiene una diferencia positiva el paciente percibe que los beneficios de la medicación superan los riesgos, mientras que una puntuación negativa indica lo contrario.

La relación entre la adherencia medida mediante determinación de metabolitos y la relación necesidad-preocupación se expone en las siguiente tablas:

Tabla R77a: BMQ-18 (necesidad-preocupación) y adherencia por metabolitos (categórica).

	n=107	Creencias débiles (n=62)	Creencias sólidas (n=45)	p
Adherente	13 (12.15%)	5 (8.08%)	8 (17.78%)	0.223
Adherencia parcial	94 (87.85%)	57 (91.94%)	37 (82.22%)	

Tabla R77b: BMQ-18 (necesidad-preocupación) y adherencia por metabolitos (continua).

	n=107	Adherente (n=13)	Adherencia parcial (n=94)	p
BMQ	5 (2-8)	6 (2-10)	4.5 (2-8)	0.234

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la percepción de beneficios y riesgos de las tiopurinas en relación a la adherencia de los pacientes medida con metabolitos en

sangre en ninguno de los casos, ni con la variable categórica (tabla R77a) ni con la continua (tabla R77b).

Sin embargo, con la adherencia de acuerdo al cuestionario MMAS-4 como variable dicotómica continua, sí que se observó que los pacientes consideraban que los beneficios de tomar las tiopurinas superaban los riesgos independientemente de que fueran o no adherentes al tratamiento, aunque los pacientes con buena adherencia creían más en los beneficios del fármaco que los no adhieren (tabla R78).

Tabla R78: BMQ-18 (necesidad-preocupación) y MMAS-4 (variable continua).

	n=120	Buena Adherencia (n=69)	Mala Adherencia (n=51)	p
BMQ	5 (2-8)	6 (3-10)	4 (0-69)	<b>0.002</b>

Asimismo, se analizó la relación necesidad-preocupación con la presencia y número de brotes, necesidad o no de corticoides, necesidad o no de biológicos, necesidad o no de cirugías, hospitalizaciones y clasificación de Montreal. Todos los análisis se hicieron con la variable medida tanto de forma categórica como continua, y no se encontró que hubiese ninguna relación estadísticamente significativa (tablas anexas).

Tampoco se encontró que ninguna de las variables demográficas analizadas: Edad, sexo, peso, tabaco, necesidad de AINES o tipo de EII estuvieran asociadas con la relación necesidad-preocupación obtenida del BMQ-18. En el análisis de correlación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (tablas anexas).

De forma similar, no se encontró que ninguno de los marcadores serológicos analizados tuviera influencia en la relación necesidad-preocupación obtenida del BMQ-18. En el análisis de correlación tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (tablas anexas)

### 5.15. Análisis de metabolitos y efectos adversos.

La relación entre los metabolitos de TGN y biomarcadores serológicos que podrían sugerir mielotoxicidad se expone en la siguiente tabla:

Tabla R79: Niveles de metabolitos de TGN y toxicidad.

n=107 pacientes. TGN: 154 (87.3-201.8)		p
Leucos <4 (n=13) 131.51 (94.4-234.9)	Leucos ≥ 4 (n=94) 154.4 (84.52-201.5)	0.703
PMN < 1.5 (n=4) 224.2 (202.43-246.1)	PMN ≥ 1.5 (n=103) 152.1 (4.85-198.45)	<b>0.034</b>
Anemia no significativa (n=11) 131.51 (84.15-176.4)	Normal (n=96) 154.4 (87.75-202.05)	0.766
Anemia significativa (Hb < 10 d/dL) (n=1) 211.80 (211.80-211.80)	No anemia no significativa (n=106) 153.85 (86.85-210.5)	0.285
Plaquetas < 150.000 136.25 (83.88-214.65)	Plaquetas ≥ 150.000 154.2 (88.35-210.8)	0.882

Entre los pacientes con neutropenia leve se identificaron niveles más altos en sangre de TGN ( $p=0.034$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas para leucopenia, anemia o plaquetopenia.

La relación entre los niveles de MMP y las **alteraciones hepatobiliares** (AST, ALT, GGT, FA) (U/l), (hipertransaminasemia y/o colestasis) se expone en las siguientes tablas (R80-R81) y en la Figura R2:

Tabla R80: Niveles de metabolitos de MMP e hipertransaminasemia:

	n=107	AST y ALT <= 40 (n=100)	AST y/o ALT > 40 (n=7)	p
MMP	506.10 [150-1664.60]	506.80 [150-1602.95]	150 [150-3020.70]	0.828

Tabla R81: Niveles de metabolitos de MMP y colestasis:

	n=107	GGT <= 50 y FA <= 147 (n=95)	GGT > 50 y/o FA > 147 (n=12)	p
MMP	506.10 [150-1664.60]	594.10 [150-1752.50]	150 [150-326.60]	<b>0.026</b>

En los sujetos con  $GGT \leq 50$  U/l y  $FA \leq 147$  U/l, los valores de MMP fueron significativamente más altos (tabla R81 y figura R2), sin embargo, no hubo diferencias en relación con AST y ALT.

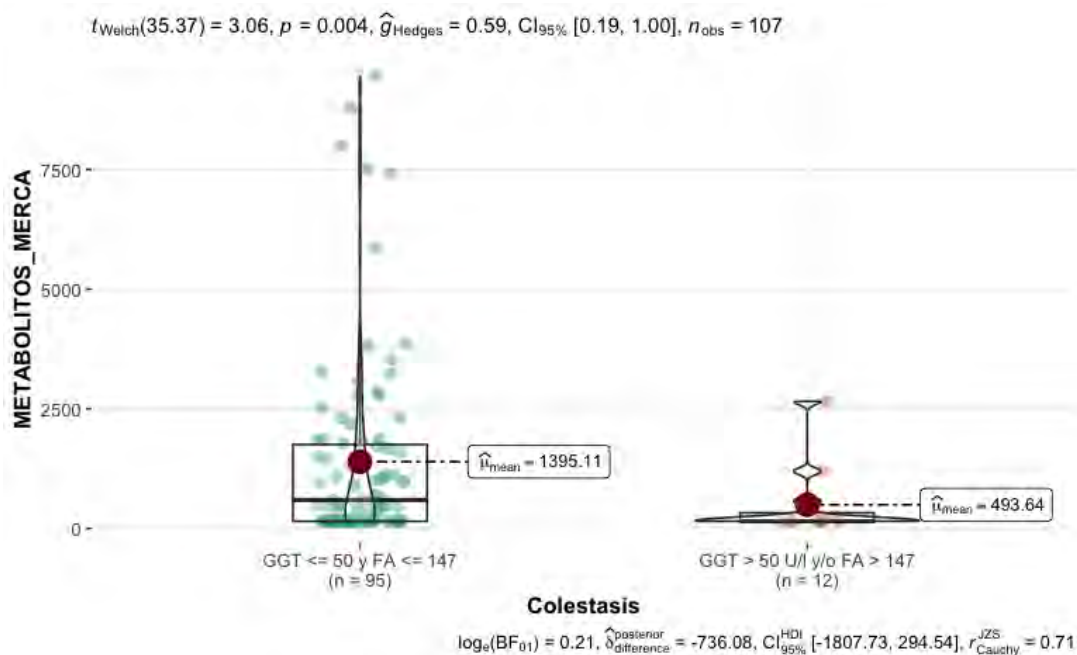


Figura R2: Niveles MMP y colestasis.

La relación entre los niveles de MMP y **hepatotoxicidad** se expone en las tablas R82-R84.

No se alcanzaron cifras analíticas compatibles con hepatotoxicidad ni niveles presuntamente relacionados con ésta en ningún caso.

*Tabla R82: Niveles de metabolitos de MMP y AST:*

	n=107	AST <= 74 (n=107)	p
MMP	506.10 [150-1664.60]	506.10 [150-1664.60]	.

*Tabla R83: Niveles de metabolitos de MMP y ALT:*

	n=107	ALT <=82 (n=107)	p
MMP	506.10 [150-1664.60]	506.10 [150-1664.60]	.

*Tabla R84: Niveles de metabolitos de MMP y FA:*

	n=107	FA <= 294 (n=107)	p
MMP	506.10 [150-1664.60]	506.10 [150-1664.60]	.

#### 5.16. Análisis de TPMT y niveles de TGN en sangre.

*Tabla R85: Niveles de metabolitos de TGN y actividad de TPMT.*

	n=75	TPMT > 13.7 (n=63)	TPMT >=5 y TPMT <= 13.7 (n=12)	p
MMP	153.50 [84.15-190.90]	129.90 [81.80-190.90]	162 [140.72-177.95]	0.461

Los niveles de TGN fueron mayores en los pacientes con menor actividad de TPMT mientras que aquellos con mayor actividad de TPMT tuvieron niveles más bajos de TGN si bien en nuestro estudio los resultados no fueron estadísticamente significativos. No hubo pacientes con actividad baja de TPMT (<5 U/mL).

## **6. DISCUSIÓN**

Hace 71 años [1951] Gertrude Elion diseñó la mercaptopurina como una nueva opción de tratamiento para la leucemia aguda. Posteriormente se desarrollaron la tioguanina (TGN) [1950] y la azatioprina (AZA) [1957]. Por su descubrimiento Elion fue galardonada en 1988, junto con George Hitchings y James Black, con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina (291).

Hoy en día, la terapia basada en tiopurinas sigue siendo un enfoque inmunosupresor esencial en el tratamiento de pacientes con EII que todavía tiene cabida en el arsenal terapéutico disponible, a pesar de los avances producidos en el tratamiento de la EII con la terapia biológica.

Los fármacos biológicos son medicaciones más caras que, como todos los tratamientos crónicos, muy probablemente también perderán efectividad a largo plazo (fallo secundario) y entrañan sus propios riesgos. Lo correcto en la EII leve/moderada antes de escalar a biológicos, sería optimizar el tratamiento con tiopurinas aplicando las estrategias adecuadas (fenotipado de TPMT, genotipado de NUDIX Hidrolasa 15, asociación de alopurinol, medición de metabolitos) (292).

Somos conscientes de lo importantes que siguen siendo las tiopurinas en el manejo de los pacientes con EII, motivo por el que hemos querido analizar la adhesión terapéutica a las mismas y los factores de riesgo de no adherencia sobre los que poder establecer planes de mejora, ya que la no adherencia puede afectar la efectividad del tratamiento, empeorando la evolución de la enfermedad (293).

La Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR) define la adherencia como “la medida en que el comportamiento de un paciente (en términos de tomar un fármaco, seguir unas determinadas recomendaciones higiénico-dietéticas o cumplir con la asistencia a las visitas médicas programadas) coincide con los consejos médicos proporcionados” (294).

En aquellas enfermedades crónicas que producen pocos o ningún síntoma en los periodos de remisión, como ocurre en la EII, o en las que se utilizan tratamientos con efectos secundarios y formas de administración que pueden ser en ocasiones mal aceptados por los pacientes, es más probable que el paciente no tenga una buena adherencia al tratamiento médico pautado. En estos pacientes antes de plantear la ausencia de respuesta de un tratamiento debería valorarse la buena adherencia a dicho tratamiento y optimizarla (293). Es importante diferenciar entre la falta de adherencia intencionada de la no intencionada, ya que los mecanismos que la propician son diferentes. Sin embargo, sólo hay un estudio que analiza este hecho y esta diferenciación no ha sido objeto de nuestro estudio (189).

Existen métodos directos e indirectos para medir la falta de adherencia terapéutica. Los métodos directos consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas y en la observación directa de la toma de medicación. Los métodos indirectos son los más empleados ya que son más baratos, pero presentan la desventaja de ser poco objetivos, por lo que la entrevista clínica como herramienta única no se considera un método válido (293).

La falta de adherencia descrita en la literatura varía del 7-72%. La mayoría de estudios indican una falta de adherencia entre el 30-45% (295). En general, las cifras de no adherencia son mayores si se investigan a través de las herramientas de adherencia autoinformada, ya que los pacientes que se etiquetan a sí mismos de “no adherentes” no ocultan este hecho a sus médicos y suelen estar diciendo la verdad (296). A pesar de ello, algunos estudios han demostrado que dichas herramientas tienden a sobrevalorar la adhesión terapéutica en comparación con métodos objetivos de evaluación (297). La tasa de falta de adherencia medida según

metabolitos en sangre descrita en la literatura oscila entre el 9% y el 13% (son estudios mucho menos frecuentes y con números de pacientes muy reducidos) (188).

A día de hoy, no existe un “Gold estándar” universal para medir la adherencia ya que, en dependencia de las circunstancias particulares de cada momento, puede ser mejor aplicar un método u otro. Por ello, se recomienda utilizar varios métodos de adherencia de manera conjunta (298).

En este estudio hemos medido la adherencia a las tiopurinas de manera objetiva con cuestionarios validados (método indirecto) y con niveles de metabolitos en sangre (método directo) de acuerdo a la clasificación de Selinger. Tanto el cuestionario MMAS-4 como la medición de los metabolitos en sangre los hemos considerado como “nuestros Gold estándares particulares”. La ventaja del MMAS-4 sobre los metabolitos es que éstos sólo se pudieron llevar a cabo en 107 pacientes por cuestiones presupuestarias mientras que el cuestionario fue realizado por el total de pacientes del estudio (N=120).

No hemos encontrado diferencias entre EC y CU en lo que se refiere a la adherencia a las tiopurinas medida de acuerdo con los metabolitos en sangre. Tampoco hemos obtenido diferencias de acuerdo con el tipo de EII en ninguno de los cuestionarios aplicados.

Los cuestionarios son herramientas que permiten medir la adherencia “autoinformada”. Son fáciles de realizar por el paciente y fáciles de interpretar por el médico clínico, así como de bajo coste, lo que supone que se puedan aplicar de manera sencilla en la práctica clínica habitual. Constituyen los métodos indirectos recomendados por la mayoría de los autores a pesar de estar sujetos a sesgos de información (algunos pacientes pueden desear mostrar una mejor adherencia que difiere de la realidad), a sesgos de recuerdo y a sesgos derivados de la imposibilidad de rellenar correctamente los cuestionarios por dificultades para entender el lenguaje (297). Para limitar el sesgo de recuerdo en nuestro estudio, en algunos cuestionarios se ha acotado el tiempo, de manera que en el caso del IBDQ-10 y PHQ-2 son los 15 días previos y en el cuestionario EVA son los 3 meses previos. En los cuestionarios IBDQ-10 y MMAS-4 el tipo de preguntas que los componen no permitían hacer una acotación en el tiempo.

Con respecto al cuestionario MMAS-4 (Morisky Medication Adherence Scale) o índice de Morisky se ha dividido a los pacientes de nuestro estudio en dos grupos generando una variable dicotómica: alta (0) vs. baja (1-4) adherencia o en 3 grupos como variable no dicotómica: buena adherencia (0-1), moderada (2-3) y mala (pobre) adherencia (4). El análisis de adherencia se ha llevado a cabo utilizando el cuestionario MMAS-4 como variable dicotómica por ser la mejor manera poder compararlo con la literatura disponible (299,300). Se podría analizar también como variable no dicotómica (3 grupos), de hecho, hemos aplicado dicho análisis en nuestra población a estudio, pero dado que uno de los grupos incluía únicamente 1 paciente, no se han considerado los resultados (los cuales se adjuntan en el documento de tablas anexas) salvo para cuestiones puntuales en las que queda indicado de manera explícita.

En nuestro estudio y de acuerdo con el cuestionario MMAS-4 (dicotómica) el 57.5% de los pacientes presentaron una buena adherencia mientras que el 42.5% tuvieron una mala adherencia. Estos datos son similares a los descritos en la literatura en los que la mala adherencia oscila entre el 30-45 % de los pacientes (188).

Se objetivó una tendencia a mejor adherencia entre las mujeres ( $p=0.07$ ) y conforme aumentaba la edad ( $p=0.057$ ). Estos hallazgos son concordantes con la literatura y consistentes en la mayoría de los estudios (301) a pesar de que no existe explicación contundente en cuanto al sexo, ya que es muy común leer en revisiones en revistas o en textos que el sexo masculino se asocia a menor adherencia; sin embargo en 10 de los 14 trabajos evaluados en la revisión de Jackson et al (188) que incluían ese dato, no había ninguna diferencia entre los sexos en cuanto a la frecuencia de la no adherencia.

En nuestro estudio, de acuerdo con el modelo de regresión multivariante se objetivó que por cada año que aumentaba la edad, la probabilidad de tener buena adherencia aumentaba un 4% ( $p < 0.05$ ). Tampoco tenemos explicación rotunda a este hallazgo ya que los resultados descritos en la literatura hasta ahora, son contradictorios como se explica más adelante al analizar los resultados de manera global.

En relación con el tipo de tiopurina utilizada, la adherencia fue mejor entre los pacientes en tratamiento con MCP (73.53% frente a los 51.16% del grupo con AZA) ( $p < 0.05$ ). Con el modelo de regresión multivariante se objetivó que los pacientes que tomaban MCP tenían 2.47 más probabilidades de tener buena adherencia ( $p = 0.07$ ). Es posible que este hallazgo se deba a una mejor tolerancia MCP que a AZA. El metaanálisis de Kennedy NA (158) muestra que cambiar a MCP es una estrategia efectiva en más de dos tercios de los pacientes con intolerancia a AZA y puede ayudar a optimizar la terapia inmunomoduladora en la EII.

Entre los pacientes con EC se objetivó que a mayor extensión de la enfermedad (afectación ileocólica o con afectación del tracto digestivo superior) y por tanto a mayor gravedad, la adherencia fue mayor ( $p < 0.05$ ). Este hecho no se objetivó en el caso de la CU.

En relación al número de hospitalizaciones y de acuerdo al modelo de regresión multivariante, se observó que los sujetos hospitalizados tenían 2.57 más probabilidades de tener mejor adherencia que los que no hospitalizaban ( $p = 0.059$ ), hecho que cuadraría con mejor adherencia en sujetos con un curso más grave de su EII tal y como muestran algunos estudios (228).

Quizás los pacientes que llegan a ser conscientes de la gravedad de su EII (y en términos generales la EC tiene más posibilidades de evolucionar tórpidamente) tengan mejor adherencia terapéutica por miedo a una peor evolución clínica.

También se analizó la relación entre adherencia a tiopurinas y consumo de AINEs, asociándose éstos a una mala adherencia únicamente al analizar MMAS-4 como variable no dicotómica ( $p < 0.05$ ). Estos resultados podrían estar en relación con que en la mayoría de los estudios la toma concomitante de varias medicaciones se ha asociado a una peor adherencia (188). Por otra parte, la toma de AINEs se ha asociado a un empeoramiento del curso clínico de la EII al desencadenar brotes (303). Esto, junto al hallazgo de que los pacientes con un curso más grave de la EII desconfían más de las tiopurinas (BMQ), pudiera dar lugar a una peor adherencia entre los pacientes que consumen AINEs.

Por otra parte, la tasa de no adherencia no dependió de la asociación o no al tratamiento con biológicos al igual que en el estudio de Sara Campos et al. en el que se obtuvo una tasa de no adherencia similar tanto en monoterapia con tiopurinas como en terapia combo con biológicos (294). Estos mismos resultados se obtuvieron al medir la adherencia según metabolitos en sangre como veremos en el correspondiente apartado.

Por un lado, cabría esperar que los pacientes que reciben tratamiento combo para controlar su EII es por padecer una EII de curso más grave que requiere escalar el tratamiento a pesar de tener una buena adherencia a las tiopurinas. Visto desde otro punto de vista, cabría pensar que los pacientes en tratamiento combo tuvieran una peor adherencia terapéutica a las tiopurinas convirtiéndolas en insuficientes para controlar la enfermedad haciendo necesario el uso concomitante de tratamientos biológicos, considerados más potentes, para mantener la EII en remisión.

Tanto en nuestro estudio como en el de Sara Campos (294) se confirmaría la primera hipótesis ya que las tasas de no adherencia son similares independientemente del uso o no de tratamiento combo con biológicos; mientras que en otros estudios como en el de M<sup>a</sup> Luisa de Castro se confirma la segunda, hecho que podría explicarse por las creencias de los pacientes acerca de su potencial toxicidad y el desconocimiento de los beneficios adicionales de las tiopurinas (228).

No hubo diferencias en relación con otras variables sociodemográficas analizadas.

Quisimos estudiar si los pacientes con EII activa en el momento de hacer el cuestionario presentaban peor adherencia terapéutica.

Para ello se estudiaron varios parámetros indirectos, y de todos ellos, se objetivó cierta tendencia a niveles de hemoglobina (Hb), de leucocitos y de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) más elevados en el grupo con mala adherencia. De hecho, de acuerdo con el modelo de regresión logística multivariante se objetivó que por cada unidad que aumentaba la probabilidad de buena adherencia, los PMN se reducían en un 4% (OR 0.96).

Esto explica por qué los pacientes en remisión tienen unas cifras de PMN más bajas que aquellos con actividad y es lógico pensar que aquellos pacientes con buena adherencia van a tener más posibilidades de estar en remisión clínica y por tanto tener unos niveles de PMN menores.

En relación con el volumen corpuscular medio (VCM) y únicamente considerando el cuestionario MMAS-4 como variable no dicotómica, en el grupo de pacientes con buena adherencia el 92.22% tuvieron un VCM en rango de estar en remisión clínica o ser debido a tratamiento con tiopurinas (macrocitosis). Entre los pacientes con una adherencia moderada, el 86.21% tuvieron un VCM en rango de macrocitosis mientras que un 13.79% tuvieron VCM bajo y anemia en relación a déficit de hierro (indicativo de EII activa).

Este hecho sugiere la importancia de monitorizar el VCM en la práctica clínica habitual en aquellos pacientes en tratamiento con tiopurinas. Gracias al estudio SONIC (11) sabemos que una media de VCM elevado se asocia a mejores resultados, y es bien sabido que este hecho es indicativo de buena adherencia terapéutica a las tiopurinas.

No se obtuvieron diferencias en el resto de parámetros indirectos analizados.

De los resultados anteriores se deduce que efectivamente es más probable que los pacientes con mala adherencia tengan más probabilidades de tener su EII activa.

En el estudio de Selinger (229), se objetivó una consistencia significativa y una correlación adecuada entre herramientas de adherencia autoinformada (MARS, EVA) y metabolitos de las tiopurinas en sangre si bien esta correlación varió entre débil y fuerte. Nosotros quisimos analizar la correlación existente entre la adherencia medida de acuerdo con los metabolitos en sangre y según los cuestionarios MMAS-4 y EVA (herramientas de adherencia autoinformada) y de MMAS-4 y EVA entre sí.

Al analizar las correlaciones hay que tener en cuenta la extrema variabilidad de las cifras de metabolitos.

Del total de 120 pacientes con EII y tratamiento con tiopurinas se realizaron metabolitos en sangre a 107 pacientes. El 12.15% (n=13) tuvieron buena adherencia y el 87.85% (n=94) se clasificaron como parcialmente adherentes según la clasificación de Selinger.

No hubo ningún paciente que reuniese criterios de falta de adherencia absoluta según la clasificación de Selinger, hecho que resulta relativamente sorprendente porque es indicativo de que el 100% de nuestros pacientes tomaban la tiopurina y no hubo falta de adherencia intencionada. Por tanto, probablemente estemos ante pacientes infradosificados.

Habitualmente la dosis de tiopurinas se ajusta de acuerdo al peso del paciente. Es muy frecuente encontrar pacientes infradosificados por olvidos o porque en muchas ocasiones se hace el cálculo la primera vez que se pone (EII activa) y cuándo el paciente está en remisión es posible que aumente de peso y si no se recalcula dosis, el paciente estará infradosificado.

De acuerdo con MMAS-4 dicotómica, de los pacientes a los que se les habían extraído metabolitos en sangre (n=107) el 54.20% (n=58) tuvieron buena adherencia y el 45.80% (n=49) mala.

De los clasificados como buena adherencia según MMAS-4 el 81.03% habían sido clasificados como parcialmente adherentes según los metabolitos en sangre, y de los etiquetados como no



adherentes según MMAS-4, el 95.2% tenían una adherencia parcial según los metabolitos en sangre. La concordancia entre MMAS-4 y metabolitos Selinger fue baja (coeficiente Kappa 0.138), siendo mejor para identificar a los no adherentes, al igual que en el estudio de Selinger (229).

Estos resultados hacen que los metabolitos en sangre se puedan utilizar para identificar los sesgos derivados de adherencia autoinformada, de manera que los pacientes que indicasen una buena adherencia deberían ser reclasificados como poco adherentes si no se detectasen niveles de metabolitos en sangre (188)

Calculamos sensibilidad (S), especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor predictivo negativo (VPN) de MMAS-4 considerando mala adherencia como categoría patológica. Los resultados mostraron una S del 50% y una E del 84.62%. El VPP fue 95.92% y el VPN 18.97%. Es decir; de los 13 sujetos adherentes según Selinger, el cuestionario MMAS-4 (dicotómica) fue capaz de detectar a 11 (E = 84.62%). De los 94 sujetos con adherencia parcial según Selinger, MMAS-4 fue capaz de detectar a la mitad (S = 50%). El VPP del cuestionario MMAS-4 indica que de los 49 sujetos que MMAS-4 detectó como con mala adherencia, 47 de ellos realmente no fueron adherentes según Selinger (47/49 = 95.92%). El VPN indica que de los 58 sujetos que MMAS-4 detectó como con buena adherencia, sólo 11 realmente lo fueron según Selinger (11/58 = 18.96%). La precisión global de MMAS-4 (porcentaje del total de sujetos que clasifica bien) fue del 54.21%, que obviamente se ve lastrada por el bajo acierto en la identificación de los pacientes adherentes.

El cuestionario MMAS-4 evalúa 4 razones muy comunes por las que los pacientes dejan de tomarse sus medicamentos, de manera que tiene un valor predictivo óptimo de resultados de salud; sin embargo, es poco probable que 4 ítems representen todas las razones de falta de adherencia terapéutica. Si no somos capaces de definir la(s) variable(s) latente(s) subyacente(s) y no tenemos en cuenta una cantidad suficiente de posibles razones de no adherencia, obtendremos distribuciones sesgadas y no seremos capaces de detectar asociaciones significativas entre incumplimiento, causas y resultados que permitan guiar las intervenciones para mejorar la adherencia.

Existe un cuestionario de adhesión a medicamentos de Morisky de ocho preguntas (MMAS-8) desarrollado a partir del original de 4 preguntas (221). Surgió al considerar el de 4 preguntas acusatorio y provocar una actitud defensiva en los pacientes. En el cuestionario MMAS-8 una puntuación total inferior a 6 puntos se interpreta como baja adhesión, 6-7 puntos se considera una adhesión media y de 8 puntos, alta adhesión terapéutica. Por cada respuesta negativa se suma 1 punto, por eso la adherencia es mejor a mayor puntuación.

En el MMAS-4 utilizado como variable dicotómica, una puntuación total mayor o igual a 1 punto se considera baja adherencia y de 0 puntos se considera buena adherencia ya que a diferencia del MMAS-8, por cada respuesta positiva se suma 1 punto, por eso la adhesión es mejor a menor puntuación.

En algunas enfermedades crónicas, MMAS-8 ha demostrado detectar falta de adhesión terapéutica con sensibilidad y especificidad adecuadas y poseer una buena correlación con algunos índices farmacéuticos (228). Así es el caso de algunos estudios (209,207) incluido el de Sara Campos (294) en el que la mayoría de los pacientes que mostraron una falta de adherencia objetivada mediante medición de metabolitos, también reconocían su baja adherencia terapéutica en el cuestionario; convirtiendo al cuestionario MMAS es una herramienta útil para la detección de falta de adherencia a las tiopurinas. Otros estudios (225,209) indican que los resultados en la EII no son satisfactorios. En nuestro estudio, considerando mala adherencia como categoría patológica, MMAS-4 que es una herramienta adecuada para detectar la falta de adherencia por tener un VPP Y E elevadas, de modo al igual que en el estudio de Sara Campos,

es un método fiable si el paciente se declara no cumplidor. Por el contrario, no es útil para detectar los no adherentes (VPN y S bajas).

La escala EVA (Escala Analógica Visual) es considerada como el método indirecto más fácil de aplicar. Al igual que sucedía con MMAS-4, el VCM fue mayor en el grupo adherente ( $p < 0.05$ ) y las mujeres mostraron una mejor adherencia ( $p < 0.05$ ). La edad no se relacionó de manera significativa.

De acuerdo con el modelo de regresión multivariante se observó que las mujeres tenían 4.19 más probabilidades de tener buena adherencia que los hombres ( $p < 0.05$ ).

Respecto a este punto, insisto en que no existe explicación clara de porqué en nuestro estudio obtenemos mejor adherencia (independientemente del método utilizado) en el sexo femenino con respecto al masculino.

De acuerdo con el cuestionario EVA el 82.50% ( $n=99$ ) de los pacientes se clasificaron como adherentes y el 17.50% ( $n=21$ ) como no adherentes.

Entre los sujetos con buena adherencia según EVA, un 13.79% mostraron buena adherencia de acuerdo con los metabolitos en sangre y entre los sujetos que en el cuestionario EVA indicaron adherencia pobre, el 95% tuvieron mala adherencia medida con metabolitos. Por tanto, hemos encontrado una buena concordancia aunque débil (coeficiente Kappa = 0.03) entre EVA y metabolitos (Selinger) con respecto a los pacientes con mala adherencia si bien hay que tener en cuenta la extrema variabilidad de las cifras de metabolitos a la hora de analizar las correlaciones. Estos mismos resultados se obtuvieron en el estudio de Selinger (229) donde de un total de 96 pacientes; el 16,6% se clasificaron como no adherentes absolutos según los metabolitos en sangre y el 14,9% fueron clasificados como no adherentes según EVA. Se obtuvo una correlación consistente y adecuada entre ambos.

De los sujetos clasificados en el grupo de buena adherencia de acuerdo con el cuestionario EVA, el 32.32% mostraron adherencia parcial según MMAS-4, mientras que del grupo de sujetos clasificados como no adherentes según EVA, el 90.48% se correspondieron a parcialmente adherentes según MMAS-4. Por tanto, con respecto a EVA y MMAS-4 se observó una concordancia baja-moderada entre ambos cuestionarios (32.32% buena adherencia vs 90.48% pobre adherencia) (coeficiente Kappa = 0.371) siendo también mejor para identificar a los pacientes no adherentes.

En la literatura publicada la correlación existente entre las tasas de adherencia indicadas por los diferentes métodos es pequeña a pesar de tratarse de la misma muestra por medir diferentes aspectos de la adherencia (MMAS-4, EVA) (302,303).

Respecto al BIPQ-8 y IBDQ-10 (Brief illness perceptions questionnaire & Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) hemos encontrado que los pacientes más jóvenes, con un mayor número de brotes y hospitalizaciones así como aquellos que necesitaron corticoides o biológicos para controlar su EII, tuvieron una mayor percepción de gravedad de su EII ( $p < 0.05$ ) según BIPQ-8. Respecto a la edad, es probable que los pacientes más jóvenes estuviesen sanos antes de padecer la EII y el simple hecho de tener una EII les haga percibir la enfermedad como grave en sí.

De igual manera, los pacientes que no necesitaron corticoides, que tuvieron menor número de hospitalizaciones o cirugías por su EII y que no experimentaron brotes o tuvieron un menor número de los mismos; tuvieron una mejor percepción de su calidad de vida según IBDQ-10 ( $p < 0.05$ ).

Entre los pacientes en tratamiento combo con biológicos o CyA, aquellos en tratamiento con ADA ( $n=16$ ) fueron los que peor percepción de su calidad de vida (IBDQ-10) tuvieron seguidos por los que estaban en tratamiento por IFX ( $n=6$ ) ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, el número de pacientes de dicho subgrupo es muy pequeña como para sacar conclusiones.

Los pacientes con un VCM más elevado obtuvieron menor puntuación en el cuestionario BIPQ-8 y mayor en IBDQ-10, es decir, percibieron la EII menos grave y mejor calidad de vida. Esto puede ser debido a un mejor cumplimiento terapéutico (El VCM elevado como ya hemos mencionado puede deberse al tratamiento con tiopurinas) y por tanto a posible remisión clínica.

Los pacientes que percibieron la EII más grave (BIPQ-8), tendían a presentar una mejor adherencia terapéutica ( $p=0.08$ ) medida con metabolitos (Selinger) aunque paradójicamente no sucedía lo mismo con la adherencia medida con MMAS-4. El hecho de que hubiese cierta tendencia con los metabolitos Selinger y no con el cuestionario MMAS-4 probablemente se deba al número de pacientes incluidos en nuestro estudio.

En un estudio transversal prospectivo en Singapore (288) ( $n=195$ ) en el que se estudió la CVRS de pacientes con EII medida con el cuestionario IBDQ-10 entre otros, los factores que empeoraron significativamente la CVRS fueron la presencia de enfermedad activa ( $b=-6,293$  [SIBDQ],  $-9.409$  [PCS],  $-9.743$  [MCS],  $-7.254$  [EVA]), el uso de corticoides ( $b=-7.392$  [SIBDQ],  $-10.390$  [PCS],  $-8.827$  [MCS]) y la pobre adherencia a la medicación ( $b=-4.049$  [SIBDQ],  $-1.320$  [MCS],  $-8.961$  [EVA]). Se concluye que las características clínicas son más determinantes de la CVRS de los pacientes que los factores sociodemográficos.

De acuerdo con la literatura publicada, la puntuación del cuestionario IBDQ-10 fue paralela a la actividad de la EII (medida de manera indirecta), de manera que a mayor actividad de enfermedad; puntuaciones más bajas en el IBDQ y por tanto peor percepción del estado de salud por parte del paciente. A diferencia de los resultados publicados en la literatura en los que puntuaciones bajas en el cuestionario IBDQ-10 (peor percepción de calidad de vida) se asociaron con una peor adherencia (189), en nuestro estudio la adherencia (MMAS-4, metabolitos Selinger) no se vio influenciada por la percepción de la calidad de vida de los pacientes.

Estos resultados pueden ser debidos al número de pacientes de nuestro estudio, ya que como hemos visto anteriormente, los pacientes con VCM más elevado (indicativo de buena adherencia a tiopurinas) obtuvieron puntuaciones más altas en el IBDQ-10. Es posible que si aumentáramos la muestra, se obtuvieran resultados significativos respecto IBDQ-10 y adherencia.

En relación con el PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2): Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran que la depresión se relacionó de manera directamente proporcional a la presencia de brotes y número de éstos ( $p<0.05$ ). También se observó una tendencia ( $p=0.073$ ) a mayor probabilidad de depresión en pacientes con EC y afectación ileocólica ( $p=0.079$ ) así como a necesidad de corticoides ( $p=0.079$ ). Es decir, mayor probabilidad de depresión en pacientes con EII más compleja.

En el estudio de Sara Campos (294) la falta de adherencia a las tiopurinas fue mayor en los pacientes con depresión (OR: 2.22; 95% CI: 1.36–3.62;  $P=0.001$ ), hecho que también se confirma en el estudio de López San Roman (46). Sin embargo, en nuestro estudio no hubo relación entre depresión y adherencia (medida mediante MMAS-4 y metabolitos Selinger); resultado posiblemente en relación con el número de pacientes de nuestro estudio, ya que sí que se observó un VCM más elevado en el grupo sin depresión ( $p<0.005$ ) y dado que un VCM elevado es indicativo de buena adherencia a tiopurinas, podríamos pensar que es más probable que los pacientes más adherentes fuesen aquellos sin depresión, resultados que probablemente se obtendrían al aumentar nuestro tamaño muestral.

El cuestionario de creencias sobre la medicación (18-BMQ) (Beliefs Medication questionnaire) consiste en una escala estandarizada que evalúa las preocupaciones específicas sobre la medicación que una persona consume y sus opiniones sobre la importancia de los medicamentos en general. Dichas creencias juegan un papel clave en la adherencia terapéutica (201,226).

Entre los pacientes con EII, los estudios muestran variaciones en la adherencia en dependencia de la percepción que tienen sobre la necesidad de la medicación pautada, de la preocupación que tienen por los efectos secundarios (208) y de las posibles interacciones farmacológicas.

Existen estudios en los que el miedo a los efectos secundarios potenciales son una razón probada para la falta de adherencia mientras que otros no encuentran relación con la adherencia (189). Con respecto a las creencias de los pacientes sobre la necesidad del tratamiento de mantenimiento, 2 estudios no encontraron relación significativa con la falta de adherencia mientras que otros sí (189).

Un estudio realizado en población pediátrica (304) observó que cuándo las creencias que los padres/tutores tenían sobre la necesidad de las tiopurinas para controlar la EII de sus hijos superaban las preocupaciones (puntuaciones más altas en el diferencial de necesidad-preocupación), los niños tenían más probabilidades de ser clasificados como adherentes.

De acuerdo con los resultados de Sara Campos et al. (294) la mayoría de los pacientes (86,7%) creían en la necesidad de mantener su inmunosupresión (BMQ-necesidades) mientras que un 36,6% (41/112) informó estar preocupado. El 78,5% estaban preocupados por los posibles efectos adversos a largo plazo de la medicación y el 58% tenían miedo de volverse muy dependientes. Había mucha menos preocupación por los inconvenientes que la medicación les pudiese generar en la vida diaria (26%). Más de 1/3 de los pacientes mostraron una buena adherencia a pesar de tener fuertes preocupaciones sobre los potenciales efectos adversos a largo plazo o la dependencia de estos. En el estudio de M<sup>a</sup> Luisa de Castro (228) los pacientes tampoco parecían tener muchas dudas en relación con la necesidad de tomar la inmunosupresión (45,6%-79,4%) a pesar de que el 38,2% expresaban su preocupación en relación con tratamiento fundamentalmente por los efectos adversos a largo plazo (61.8%); resultados similares a los del estudio de Sara Campos. A diferencia del estudio de Sara Campos en el que no se encontró influencia de los resultados del BMQ en la adherencia, en el estudio de M<sup>a</sup> Luisa de Castro puntuaciones altas en las subescalas BMQ-preocupaciones o BMQ-daños generales se asociaron de manera significativa con falta de adhesión terapéutica en MMAS-8 ( $p < 0,05$ ).

En nuestro estudio el 50% de los pacientes tuvieron creencias sólidas a cerca de la necesidad y eficacia de las tiopurinas frente al 86.7% obtenido en el estudio de Sara Campos o el 45,6%-79,4% del estudio de M<sup>a</sup> Luisa de Castro. Es decir, que tanto los pacientes de nuestro estudio como los del estudio de M<sup>a</sup> Luisa de Castro tuvieron más dudas acerca de la eficacia y necesidad de las tiopurinas, lo que explica que en nuestro estudio sólo el 43.33% confiase más en los beneficios de las tiopurinas que en los riesgos.

Las preocupaciones de los pacientes sobre los efectos adversos de las tiopurinas, las creencias sobre la necesidad y eficacia de las mismas, las creencias sobre lo dañinas y aditivas que éstas podían llegar a ser, las creencias sobre el posible abuso de estos fármacos por parte de los médicos o el riesgo/beneficio de tomar tiopurinas percibido por los pacientes; no influyeron en la adherencia medida según los metabolitos en sangre (Selinger).

Sin embargo, de acuerdo con la adherencia medida según el cuestionario MMAS-4 sí que se objetivó que los pacientes con mayor confianza en la necesidad y eficacia del fármaco o que confiaban más en los beneficios que en los riesgos de tomarlo, fueron más adherentes ( $p < 0.05$ ) y que aquellos con más preocupaciones tuvieron una tendencia a una peor adherencia ( $p = 0.078$ ).

Estos resultados podrían explicarse porque cabe la posibilidad de que aquellos pacientes que por una parte estuvieran convencidos de que la medicación era necesaria para controlar su enfermedad ( $n = 50\%$ ), pero por otro lado tuvieran fuertes preocupaciones acerca de los riesgos ( $n = 43.3\%$ ) de tomarla, respondieran a dicho dilema de manera lógica tratando de minimizar los riesgos percibidos de la medicación tomando menor cantidad de la dosis recomendada (280).

Dado que en nuestro estudio no hubo pacientes con falta de adherencia absoluta según la clasificación de Selinger sino que el 87.85% se clasificaron como parcialmente adherentes como hemos expuesto con anterioridad; es lógico que las diferencias anteriormente expuestas sólo se encontrasen respecto de la adherencia según MMAS-4.

Se observó que los pacientes más adherentes creían más en los beneficios del fármaco que en los riesgos ( $p < 0.05$ ) y que la preocupación por los efectos adversos del fármaco fue mayor en aquellos pacientes con una mediana de brotes más alta ( $p < 0.05$ ) a pesar de que no se encontraron diferencias significativas en relación con el número de brotes. Es muy posible que una  $n$  más alta sí que aportase significación estadística al respecto. El número de brotes sí que influyó en las creencias que los pacientes tenían sobre el uso excesivo de tiopurinas por parte de los médicos, de manera que, a mayor número de brotes, las creencias al respecto fueron más sólidas ( $p < 0.05$ ).

Los pacientes con EC con afectación ileocólica y por tanto aquellos con mayor extensión de la EII, también mostraron mayor preocupación ( $p < 0.05$ ) por las posibles reacciones adversas de las tiopurinas. Este hallazgo no se encontró en el caso de la CU.

Las mujeres confiaron más en la necesidad y eficacia de las tiopurinas que los hombres ( $p < 0.05$ ), hallazgo que a su vez podría explicar por qué las mujeres en nuestro estudio tuvieron mejor adherencia que los hombres, a pesar de que como he mencionado en apartados anteriores, los resultados descritos en la literatura muestran cierta controversia al respecto.

Las creencias que los pacientes tuvieron sobre cuán dañinas y aditivas podían llegar a ser las tiopurinas eran más fuertes si además estaban en tratamiento combo con IFX ( $p < 0.05$ ) a pesar de que el porcentaje de no adherencia no dependió de la asociación o no al tratamiento con biológicos como hemos visto con anterioridad.

La edad influyó en dichas creencias de manera directamente proporcional ( $p < 0.05$ ) a pesar de haber objetivado la misma relación (aunque no estadísticamente significativa) respecto a la adherencia según MMAS-4 tal y como se expone en el apartado correspondiente. Es decir, que aunque conforme aumentó la edad, los pacientes creyeron que las tiopurinas podían ser muy aditivas y dañinas, también mejoró la adherencia. Es posible que conforme aumenta la edad los pacientes tomen conciencia de la necesidad de tomar el fármaco pautado a pesar de las creencias negativas que puedan tener sobre el fármaco, mejorando así la adherencia.

Con respecto a las creencias de los pacientes sobre el abuso de las tiopurinas por parte de los médicos, la edad de los pacientes en el momento de realizar la encuesta no influyó, pero sí lo hizo en el momento del diagnóstico de la EII, de manera que, a más edad al diagnóstico, más fuertes fueron estas creencias.

Como conclusiones de lo anterior, podemos decir que en nuestro estudio:

- a) Las creencias que los pacientes tenían sobre la medicación influyeron en la adherencia (MMAS-4), de manera que los pacientes con mayor confianza en la necesidad, eficacia y beneficios de las tiopurinas, fueron más adherentes.
- b) Las mujeres confiaron más en la necesidad y eficacia de las tiopurinas, hecho que se tradujo en una mejor adherencia (MMAS-4).
- c) Los brotes influyeron negativamente en las creencias de los pacientes sobre los efectos a largo plazo de las tiopurinas y se relacionaron con el hecho de pensar que los médicos sobreutilizan las tiopurinas.
- d) Los pacientes en tratamiento combo con IFX y tiopurinas son pacientes un curso más grave de su EII que tuvieron creencias sólidas sobre lo dañinas y aditivas que las tiopurinas podían llegar a ser. Es decir, que los pacientes más graves desconfiaron más de las tiopurinas.

- e) A mayor edad, más sólidas fueron las creencias de los pacientes sobre los daños y adicción que las tiopurinas podían generar. Afortunadamente este hecho no sólo no influyó en la adherencia sino que conforme aumentó la edad, aumentó el porcentaje de adherencia a las tiopurinas a pesar de que en muchos estudios no se ha encontrado relación entre edad y adherencia.

Respecto a la medición de los metabolitos en sangre: Las tiopurinas (AZA y MCP) son fármacos inmunomoduladores orales eficaces en el mantenimiento de la remisión de la EII gracias a la producción de TGN pero hay que tener en cuenta que niveles muy elevados de este nucleótido pueden producir aplasia medular del mismo modo que niveles elevados de MMP pueden inducir hepatotoxicidad, por lo que las Organizaciones Europea y Americana de Crohn y Colitis y recomiendan medir la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) (305). En nuestro estudio la mediana de TPMT fue de 18.70 (15.7-20.99) ( $p=0.572$ )

Es importante optimizar el tratamiento con tiopurinas mediante la monitorización de los niveles de metabolitos en sangre, estrategia que permite mejorar la tasa de respuesta clínica y minimizar los efectos adversos de las tiopurinas, además es un método accesible y bien establecido en la práctica clínica habitual (306). Algunos fármacos modifican la actividad de la TPMT repercutiendo por tanto en los niveles de TGN Y MMP y por tanto en los efectos adversos de las tiopurinas.

Se sospecha que los 5-ASA inhiben TPMT pudiendo potenciar los efectos de TGN (127,126,128,45,307). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar un efecto inhibición de TPMT por aminosalicilatos (308,309,310,311). A pesar de que hemos registrado los pacientes en tratamiento con 5-ASA no hemos mirado su relación con la posible variación en los niveles de metabolitos en sangre ya que no estaba entre los objetivos de nuestro estudio.

La medición de los metabolitos en sangre se ha llevado a cabo con los laboratorios CERBA® de Barcelona ya que, en el momento de realizar el estudio, no era una prestación que estuviese incluida en la cartera de servicios de los hospitales de Aragón. Esta limitación económica (60€ por paciente) hizo que sólo se pudiesen medir metabolitos en sangre a 107 pacientes.

Es posible que en la literatura encontremos diferencias en los resultados derivados de la medición de metabolitos en dependencia del laboratorio y ciudad en la que se realicen o de si se dispone de la técnica en la propia ciudad o no. La medición de los metabolitos en sangre está sujeta a variaciones en el metabolismo de cada sujeto (312) pudiendo falsear los resultados si el paciente se toma la medicación en un corto periodo de tiempo antes de acudir a la visita médica, hecho que no ha sucedido en nuestro estudio porque el paciente no sabía con antelación que se le iban a medir los metabolitos en sangre.

Los rangos terapéuticos de metabolitos en sangre recomendados por los laboratorios CERBA fueron TGN: 230-450 pmol/8 x 10<sup>8</sup> hematíes y MMP: <5700 pmol/8 x 10<sup>8</sup> hematíes, los mismos que los publicados en la literatura.

La falta de adherencia medida con metabolitos objetivada en la literatura, oscila entre el 9% y el 13% de los pacientes, aunque estos estudios se han realizado con n pequeñas y son mucho menos frecuentes que aquellos que estudian la adherencia con cuestionarios (188).

De acuerdo con la clasificación de Selinger, en nuestro estudio hubo 13 pacientes (12.15%) con adherencia completa y 94 (87.85%) parcialmente adherentes. No hubo ningún paciente con una no adherencia absoluta, resultado que como ya hemos explicado anteriormente puede estar en relación a una posible infradosificación. Es posible que si hubiésemos utilizado otra clasificación diferente a la que propone Selinger, habríamos obtenido un porcentaje de adherencia similar al descrito en la literatura.

La mediana de dosis de AZA utilizada fue de 150 mg/d frente a 50 mg/d de MCP, tanto en el grupo de adherencia completa como en el de adherencia parcial.

Al igual que en la adherencia medida con el cuestionario MMAS-4, en el caso de la adherencia medida con metabolitos (Selinger) se objetivó cierta tendencia a un VCM más alto en el grupo de adherencia completa frente a adherencia parcial.

No se obtuvieron diferencias en relación con el tipo de EII ni a la necesidad de corticoides, biológicos o ciclosporina. Tampoco se objetivaron parámetros que se asociasen de manera estadísticamente significativa a la variable adherencia de acuerdo con los metabolitos (Selinger) según el modelo de regresión multivariante.

Los niveles de tioguanina (TGN) en sangre son los que determinan la respuesta a las tiopurinas más que la dosis de tiopurina administrada, los cuales no dependen del tipo de tiopurina administrada (AZA vs MCP), por lo que los resultados se han evaluado de manera conjunta.

Si bien no existen rangos terapéuticos establecidos de TGN, los niveles recomendados por los laboratorios en los que hicimos la medición de los metabolitos y los publicados en la literatura son entre 234-450 pmol/ $8 \times 10^8$  hematíes (313,65) ya que niveles de TGN por encima de 230-235 pmol/ $8 \times 10^8$  hematíes se han asociado con respuesta clínica y más de 450 pmol se han asociado con un mayor riesgo de mielotoxicidad. Existen otros estudios (45) en los que no se ha encontrado correlación entre los niveles de TGN y la respuesta clínica.

En nuestro estudio los niveles de TGN fueron mayores en los pacientes con menor actividad de TPMT mientras que aquellos con mayor actividad de TPMT tuvieron niveles más bajos de TGN si bien los resultados no fueron estadísticamente significativos.

En la literatura, la aplasia medular se ha objetivado casi de manera exclusiva en pacientes con concentraciones elevadas de TGN (314,315,316) aunque también se ha observado que cierto grado de leucopenia o neutropenia son necesarias para conseguir la eficacia terapéutica de las tiopurinas; hecho que sucede pasado un tiempo después de que la TGN alcance el pico máximo de concentración en sangre. En nuestro estudio, se observó neutropenia a partir de niveles de TGN de 224.2 (202.43-246.1) ( $p < 0,05$ ), una cifra próxima a los rangos considerados terapéuticos por la literatura y que coincide con la afirmación de que cierto grado de neutropenia es necesaria para conseguir la eficacia terapéutica.

Existen estudios en los que se ha objetivado que el fenotipado de la TPMT así como el genotipado de NUDT15 previenen la mielotoxicidad grave y añadir Alopurinol evita un exceso de MMP en pacientes hipermetiladores (291).

También se midieron los niveles de metilmercaptapurina (MMP) ya que parecen estar estrechamente relacionados con alteraciones hepatobiliares y hepatotoxicidad.

Se define hepatotoxicidad como incremento de transaminasas  $> 2$  veces el límite superior de la normalidad, o de la fosfatasa alcalina  $> 2$  veces el límite superior de la normalidad (AST  $> 74$  UI/l, ALT  $> 82$  UI/l, FA  $> 294$  UI/l). Los efectos hepatotóxicos de las tiopurinas están establecidos a partir de 5700 pmol/ $8 \times 10^8$  hematíes) en la literatura (317). Ningún paciente alcanzó estos niveles, de la misma manera que ninguno alcanzó cifras compatibles con hepatotoxicidad.

Con respecto a las alteraciones hepatobiliares (hipertransaminasemia y colestasis) sin alcanzar niveles de hepatotoxicidad, teniendo en cuenta los hallazgos de acuerdo con la literatura; a mayores niveles de MMP, mayor probabilidad de alteraciones hepatobiliares. En nuestro estudio, los sujetos con GGT  $< 50$  U/l tuvieron valores más altos de MMP a pesar de que cabría esperar lo contrario. Estos hallazgos no tienen relevancia clínica ya que podrían estar en relación con el tamaño muestral.

La no adherencia al tratamiento en la EII impacta negativamente en los resultados en salud y supone costes económicos. Identificar los factores de riesgo de no adherencia permite detectar a los pacientes con riesgo de pobre adherencia y centrar la atención en ellos (187).

Los factores relacionados con la no adherencia se pueden clasificar en cuatro categorías: demográficos, clínicos, relacionados con el tratamiento y psicosociales (318). Se pueden distinguir 2 tipos de no adherencia, la no intencionada (derivada de los olvidos de la toma, poca destreza para su manejo, pérdidas del fármaco o no disponibilidad de éste) y la no adherencia intencionada (derivada de la decisión consciente de no tomar la medicación influenciada por las creencias (BMQ) de los pacientes sobre su enfermedad y sobre el tratamiento).

En una revisión sistemática de 17 estudios en la que se incluyeron 4322 pacientes (188) en los que se midió la adherencia al tratamiento oral (2 de los cuales se llevaron a cabo con tiopurinas), se objetivó que la adherencia era mejor con tiopurinas que con otros fármacos y que las variables demográficas, clínicas y de tratamiento no se asociaban de manera consistente con la falta de adhesión terapéutica. Estos mismos resultados se confirman en diferentes estudios tanto nacionales como los de M<sup>re</sup> Luisa de Castro (228) y Sara Campos (294) y otros extranjeros (319,320). En la revisión de Vangeli et al. (318) la mayor evidencia sobre factores asociados a la falta de adherencia corresponde a los psicosociales.

#### Analizando de manera global nuestro estudio:

De acuerdo con los resultados generales publicados en la literatura, en nuestro estudio no se encontró asociación entre adherencia y tipo de EII (a pesar de que entre los pacientes con EC sí que se encontró peor adherencia a menor extensión de la enfermedad y viceversa ( $p < 0.05$ ) como ya hemos explicado), indicación para la que se habían pautado las tiopurinas, tratamiento combo con biológicos o ciclosporina, uso de corticoides, hospitalizaciones, brotes o cirugías por EII, tiempo de evolución de la EII o peso. Sin embargo, sí que objetivamos asociación entre edad, sexo, tipo de tiopurina utilizada, exposición a AINES y adherencia.

En el caso de la exposición AINEs, en nuestro estudio se vio asociación con adherencia únicamente al utilizar el MMAS-4 como variable no dicotómica. Sin embargo y a pesar de que los AINEs generalmente se han asociado con un mayor riesgo de exacerbación de la EII, la literatura publicada sobre este tema es de calidad mixta y muchos de los estudios son criticables.

En la revisión de Moninuola et al. (322) se identificaron dieciocho publicaciones entre los años 1983 y 2016 en las que se examinaba la asociación entre paracetamol, AINEs e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2) y el riesgo de exacerbación de la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Se llevó a cabo un metaanálisis en el que los RR agrupados de exacerbación de la enfermedad con el uso de AINE fueron (1,42, IC del 95 %, 0,65-3,09),  $I^2 = 60,3$  % para EC y (1,52, IC del 95 %, 0,87-2,63),  $I^2 = 56,1$  % para CU. Los análisis de sensibilidad limitados a estudios con bajo riesgo de sesgo mostraron un riesgo significativamente mayor de exacerbación de EC (1,53, IC del 95 %, 1,08 a 2,16) pero no de CU (0,94, IC del 95 %, 0,36 a 2,42) con el uso de AINEs. Estos resultados llevan a concluir ausencia de asociación consistente entre el uso de AINEs y el riesgo de exacerbación de EC y CU. Otra revisión sistemática (323) concluye que los AINEs convencionales pueden causar una recaída clínica en alrededor del 20 % de los pacientes con EII inactiva por la posible doble inhibición de las enzimas COX. Por el contrario, los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen ser seguros.

Profundizando en el tiempo de evolución de la enfermedad y su relación con la adherencia, los resultados publicados en la literatura también son contradictorios. En nuestro estudio, tal y como hemos indicado anteriormente no encontramos asociación, al igual que tampoco se encontró en el estudio de Alsous et al (304) ni en la mayoría de los estudios publicados (189).

Algunos estudios (321,322) afirman que a más tiempo de duración de la EII mayor posibilidad de una menor adherencia terapéutica mientras que otros concluyen totalmente lo contrario, a menor duración de la EII, peor adherencia (189).

Con respecto al sexo, 2 estudios detectan asociaciones significativas con sexo masculino (205,43) y 2 estudios con sexo femenino (197,204) mientras que la gran mayoría de los estudios



(189,294), incluida la revisión sistemática de Jackson et al (188), no lo identifican como factor de riesgo de no adherencia. En nuestro estudio, utilizando el cuestionario MMAS-4 como Gold estándar para medir la adherencia, se objetivó una tendencia a una peor adherencia asociada al sexo masculino ( $p=0.073$ ) tal y como sucede en muchos estudios incluido el de Sara Campos (294). Al medir la adherencia según los metabolitos en sangre, los resultados no fueron concluyentes.

La edad joven se ha asociado a no adherencia en varios estudios hallazgo que ha sido contradictorio en al menos 10 estudios en los que no se demostró asociación estadísticamente significativa (229,294). En otros estudios (304,323) y de manera contradictoria, se objetiva menor adherencia conforme aumenta la edad. Respecto a la influencia de la edad, en nuestro estudio objetivamos que la adherencia medida de manera indirecta con MMAS-4 aumentaba conforme aumentaba la edad ( $p=0.057$ ), hecho que no se llegó a constatar con la adherencia según los metabolitos en sangre pero que probablemente si se objetivaría si se aumentase el tamaño muestral.

El tabaco se ha descrito como factor de riesgo de no adherencia en un único estudio (324). En otros estudios (325,326,202) no se identifica dicha asociación, y en el de Sara Campos se identifica la condición de no fumador como factor de no adherencia (294). En nuestro estudio no se encontró que el tabaco tuviese relación con la adherencia.

Respecto a los aspectos psicosociales (318), una mayor preocupación por el tratamiento y menor percepción sobre la eficacia y necesidad del mismo, así como la presencia de depresión y una relación médico-paciente subóptima parecen tener un impacto negativo sobre la adherencia al tratamiento si bien hay estudios contradictorios al respecto.

Michetti et al. (196) concluyen que la necesidad del tratamiento percibida por el paciente (más que las preocupaciones) (BMQ) y motivada por la percepción que tiene sobre su enfermedad (BIPQ) está asociada a una mayor adherencia (mmas-4) a este. Según Selinger (189) los pacientes con EII adherentes creen en la necesidad de su tratamiento mientras que las dudas acerca de la necesidad de este disminuyen la adherencia. En el estudio de Sara Campos (294) existe asociación clara entre depresión y pobre adherencia mientras que las creencias de los pacientes sobre el tratamiento pautado no parecen tener ningún impacto en la adherencia. En la revisión de Jackson (188) existe asociación no sólo con la depresión, sino también con las creencias de los pacientes sobre la medicación.

En nuestro estudio la depresión de acuerdo con el cuestionario PHQ-2 no influyó en la adherencia. Como ya hemos visto anteriormente la presencia o número de brotes no influyó en la adherencia a pesar de que sí que lo hizo en la depresión (a más brotes, más puntuación en el PHQ-2 con una  $p<0.05$ ). Tiene sentido por tanto pensar que, aunque los brotes puedan influir en la depresión, ésta no tiene porqué influir en la adherencia del mismo modo que no lo hacen los brotes.

Con respecto a las creencias de los pacientes (BMQ) sobre la medicación; las preocupaciones y las creencias sólidas en los riesgos de tomarla sí que influyeron en la no adherencia. Sin embargo, no influyó la percepción de la calidad de vida de los pacientes (BIPQ).

Hay una evidencia limitada sobre la asociación entre la no adherencia y factores relacionados con el tratamiento. En nuestro estudio se objetivó mejor adherencia en aquellos pacientes en tratamiento con MCP frente a los que tomaban AZA, posiblemente por mejor tolerancia a MCP. Otro factor claramente asociado a la falta de adherencia pero no evaluado en nuestro estudio, son los regímenes terapéuticos complejos.

De acuerdo con los hallazgos de nuestro estudio, podemos concluir que los factores asociados a la falta de adherencia terapéutica son:

- a) Menor edad
- b) Sexo masculino
- c) Utilización de AZA (frente a MCP)
- d) AINES (MMAS-4 como variable no dicotómica)
- e) Preocupaciones de los pacientes sobre la medicación y creencias sólidas sobre los riesgos de tomarla (BMQ)

### ¿Cómo podemos mejorar la adherencia a las tiopurinas?

Una correcta identificación de los pacientes no cumplidores del tratamiento supone una prioridad para poder trabajar diferentes aspectos que mejoren su adhesión. Sin embargo al no haber una buena definición de los factores de riesgo y del riesgo cuantitativo asociado a ellos, con los datos disponibles actualmente, no es posible prever con exactitud en un paciente concreto la falta de adherencia (188). No se han identificado parámetros demográficos o clínicos con suficiente valor predictivo que nos permitan sospecharla.

Los resultados del estudio ENADEII (293) (primer estudio europeo sobre la actitud de los especialistas en gastroenterología sobre la adherencia en los pacientes con EII) muestran que, pese a que casi el 99% de gastroenterólogos españoles conceden una gran importancia a la adherencia en el manejo de la EII, su estimación no se lleva a cabo en la práctica clínica habitual por casi la mitad de los médicos (46,8%). Resultados similares a los que se objetivaron en el estudio de Trindade et al (327). Estas cifras podrían deberse a que los médicos infraestiman la tasa de no adherencia en la práctica clínica habitual.

Entre los médicos que llevan a cabo una estimación de la adherencia de sus pacientes, sólo el 19-24,2% utiliza métodos objetivos siendo la entrevista clínica con la pregunta simple (sí/no) el método más utilizado (81%) a pesar de ser el menos válido existente de acuerdo a Fletcher et al (328) y a muchos otros grupos (329,330) por sobreestimar la adherencia terapéutica.

Entre los factores potencialmente modificables se incluyen la frecuencia de dosificación, el conocimiento del paciente sobre la enfermedad y factores psicosociales tales como la ansiedad, la depresión (PHQ-2), las creencias sobre la medicación (BMQ-18), la percepción de la enfermedad (BIPQ-10) (331) y la relación médico-paciente; la cual es considerada, de acuerdo a la revisión sistemática de Jackson et al (188) como el factor más importante para mejorar la adherencia.

Respecto al impacto de variables sociodemográficas, clínicas o de tratamiento sobre la adherencia, los datos publicados en la literatura son inconsistentes y por otra parte no son modificables.

Las intervenciones para mejorar la adherencia se pueden agrupar en cuatro categorías (242,332):

- a) Educativas: Información sobre la propia enfermedad y el tratamiento de esta.
- b) Conductuales: Incentivan la toma de medicación.
- c) Cognitivo-conductuales: Modifican los patrones de pensamiento estableciendo patrones conductuales que favorezcan la adherencia (capacidad del paciente para resolver problemas).
- d) Multifactoriales: Combinación de todas las anteriores.

Algunas de las intervenciones probadas como efectivas para mejorar la falta de adherencia involuntaria (olvidos) son la educación, la simplificación del régimen terapéutico y uso de pastilleros y sistemas de recordatorio con nuevas tecnologías (mensajes cortos de teléfonos móviles, alarmas, correo electrónico) o recordatorios tradicionales (almacenamiento de medicamentos cerca de objetos utilizados a diario como la taza del desayuno o el cepillo de dientes).

Para mejorar la falta de adherencia intencional, las estrategias más efectivas se basan en el abordaje de cuestiones motivacionales y la autosuficiencia a la hora de resolver determinados problemas (242). En este sentido, se ha comprobado que la telemedicina permite una terapia dirigida y la participación activa por parte del paciente en la búsqueda de información y en la toma de decisiones (333) mejorando el autocontrol de su EII y en consecuencia la adherencia (334).

En algunos estudios se ha comprobado que los pacientes con EII con una buena comprensión de su enfermedad, un mejor control de la misma y que reconocen la influencia de su enfermedad sobre su estado de ánimo, presentan un menor riesgo de falta de adherencia al tratamiento (198), por ello Selinger (189) recomienda informar ampliamente al paciente en la consulta sobre la medicación que se le va a prescribir y establecer una discusión abierta sobre las posibles preocupaciones derivadas de tomar el fármaco a largo plazo o de una posible dependencia del mismo, ya que una intervención educativa efectiva requiere una implicación activa tanto del paciente como del médico y la introducción de información basada en la evidencia en el sistema de creencias previas, mediante una buena relación médico-paciente (334). El BMQ-específico puede utilizarse para dirigir el discurso que se va a tener con los pacientes.

Hasta ahora, las estrategias para mejorar la adherencia terapéutica se han focalizado en el paciente, con resultados poco satisfactorios y sin estudios que demuestren de manera convincente que la aplicación de éstas mejore la adherencia de manera estadísticamente significativa. Las intervenciones propuestas en la literatura para mejorar la adherencia terapéutica son demasiado complejas como para que puedan ser implantadas en la práctica clínica habitual y no son muy efectivas (210), motivo por el que la medición de la adherencia no esté recomendada en las guías de práctica clínica (335,336).

Mejorar la depresión, las creencias de los pacientes sobre la medicación y la relación médico-paciente parecen objetivos claros sobre los que incidir para mejorar la adherencia. Habría que ampliar la investigación al respecto y dejar de lado el intento de incidir sobre variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento; ya que además de que los datos publicados en la literatura sobre su repercusión en la adherencia no son consistentes, muchas de esas variables no son modificables.

Por otra parte, debería evaluarse en futuros estudios si un cambio en la actitud de los médicos sobre la adherencia podría suponer una mejora en el pronóstico de los pacientes con EII.

A continuación resumimos los principales aspectos de la discusión expuesta:

La falta de adherencia descrita en la literatura varía del 7-72%. La mayoría de estudios indican una falta de adherencia entre el 30-45% (295) con herramientas de adherencia autoinformada frente a un 9-13% con metabolitos en sangre (188). En nuestro estudio, la falta de adherencia según MMAS-4 fue del 42.50% frente a un 17.50% con EVA o a un 87.85% con los metabolitos en sangre (utilizando la clasificación de Selinger, no hubo pacientes con falta de adherencia completa sino que el 12.15% fueron completamente adherentes y el resto [87.85%] tuvieron una adherencia parcial). No se obtuvieron diferencias en la adherencia respecto del tipo de EII (EC vs CU).

La adherencia terapéutica es fundamental para mejorar el curso de la EII. Su medición debería realizarse combinando métodos directos (metabolitos en sangre) y métodos indirectos (cuestionarios que miden la adherencia autoinformada). Respecto a éstos últimos, tanto EVA como MMAS-4 se correlacionaron de manera adecuada con los metabolitos en sangre para identificar a los pacientes con una mala adherencia. Este hecho junto a su fácil aplicabilidad (a diferencia de la medición de metabolitos en sangre que requiere de una extracción sanguínea y conlleva costes económicos) las convierte en herramientas sencillas y eficaces para un primer cribado de falta de cumplimiento terapéutico.

El cuestionario MMAS-4 aplicado a nuestro estudio tuvo una E y VPP elevados, una S y VPN bajos y una correlación significativa aunque débil con los metabolitos en sangre (coeficiente Kappa 0.138). Estos resultados hacen que sea una herramienta especialmente útil en la detección de pacientes no adherentes.

Utilizando este cuestionario para medir la adherencia; ésta fue mayor con MCP, en el sexo femenino, a mayor edad y a mayor gravedad de la EII (medida de manera indirecta) a pesar de que con el aumento de edad, también fueron mayores las creencias sobre lo perjudiciales que podían llegar a ser las tiopurinas (BMQ-18) y de que a mayor gravedad de la EII, mayor fue la desconfianza de los pacientes en estos fármacos (BMQ-18). Y es que las creencias de los pacientes sobre las tiopurinas (BMQ-18) sí que influyeron en la adherencia según MMAS-4, de manera que a mayor confianza en la necesidad, en la eficacia o en los beneficios de tomarlas; mejor fue la adherencia con respecto a aquellos pacientes que tuvieron más preocupaciones. El porcentaje de adherencia también fue mayor en los pacientes con cifras menores de PMN y altas de VCM. Por el contrario, no dependió de estar tomando tiopurinas en monoterapia frente al tratamiento combo con biológicos o CyA a pesar de que los pacientes en tratamiento combo tuvieran creencias sólidas sobre lo aditivas y perjudiciales que podían llegar a ser las tiopurinas. Tampoco dependió de la percepción que los pacientes tuvieron de su calidad de vida (IBDQ-10) o de padecer depresión (PHQ-2). No hubo resultados concluyentes en relación a la influencia que la propia percepción de la gravedad de la EII (BIPQ-8) pudo tener sobre la adherencia medida con MMAS-4. El consumo de AINEs se asoció a peor adherencia medida con MMAS-4.

El porcentaje de confianza en la necesidad y eficacia de las tiopurinas (BMQ-18) fue más alto en el sexo femenino, por lo que es lógico que la adherencia también fuera mayor en el sexo femenino.

El cuestionario EVA presentó una buena concordancia, aunque débil (coeficiente Kappa = 0.03), con los metabolitos en sangre; y concordancia baja-moderada (coeficiente Kappa = 0.371) con MMAS-4, identificando mejor a los pacientes con mala adherencia en ambos casos. Utilizando EVA para medir la adherencia, ésta también fue mayor en el sexo femenino.

Respecto a la utilización de la medición de los metabolitos en sangre de acuerdo a la clasificación de Selinger para determinar la adherencia a las tiopurinas, ésta no se vio influenciada por usar las tiopurinas en monoterapia frente al tratamiento combo con biológicos o CyA, tampoco por la percepción de la calidad de vida de los pacientes (IBDQ-10), la depresión (PHQ-2) ni las creencias de los pacientes sobre la medicación (BMQ-18). No se obtuvieron resultados concluyentes en relación la percepción de la gravedad de la EII (BIPQ-8) por parte de los pacientes.

Las tiopurinas tienen un rango terapéutico estrecho. En nuestro estudio se objetivó neutropenia leve en aquellos pacientes con niveles de TGN próximos al límite inferior del rango considerado como terapéutico. Este hallazgo, junto con el hecho de que los pacientes con una mejor adherencia de acuerdo a MMAS-4 tuvieran cifras de PMN más bajas (indicativo de remisión clínica); confirma la hipótesis de que los pacientes con mejor adherencia tienen un mejor curso evolutivo de su EII y que cierto grado de neutropenia es necesario para conseguir eficacia terapéutica. La monitorización de los niveles de metabolitos en sangre es una estrategia de optimización del tratamiento eficaz que permite mejorar la tasa de respuesta clínica y minimizar los efectos adversos.

El VCM elevado es indicativo de una correcta adherencia a las tiopurinas, tanto medida con los metabolitos en sangre como con MMAS-4, por tanto se confirma que el VCM es un método útil para monitorizar la adherencia a tiopurinas de manera indirecta.

Nuestro estudio tiene limitaciones:

Se trata de un estudio transversal (observacional de base individual) en el que la medición de la adherencia se ha realizado en una sola visita médica en lugar de hacerlo de manera continuada. La medición de la falta de adherencia podría mejorarse si se hiciese una distinción entre los indicadores causales y los de efecto y si ésta se evaluase de manera longitudinal.

Otra limitación es el número de pacientes a los que se les ha medido los metabolitos (n=107) en sangre por cuestiones de presupuesto y que puede ser responsable de que no se hallen diferencias estadísticamente significativas en algunas de las determinaciones realizadas.

Nuestra muestra incluye pacientes de dos centros: Zaragoza y Huesca, por lo que muy posiblemente la cohorte de pacientes sea representativa de los pacientes con EII de Aragón, pero puede no serlo de los pacientes con EII de las diferentes CCAA de España. Desconocemos, por tanto, si los resultados son extrapolables al resto del territorio nacional.

Adicionalmente nuestro estudio podría infraestimar la tasa de no adherencia ya que se selecciona a pacientes que voluntariamente acuden a su cita en la consulta de EII y es muy probable que aquellos que no acuden a sus citas sean no adherentes, lo que podría suponer un sesgo de selección.

Por último, la adherencia autoinformada mediante cuestionarios está sujeta a sesgos como el de recuerdo (aunque este sesgo tal y como se ha expuesto se ha podido limitar en los cuestionarios IBDQ-10, PHQ-2, y EVA) o el hecho de que algunos pacientes quieran mostrar una imagen de su adhesión mejorada que difiere de lo que es en realidad (sesgo de respuesta).

Siendo conscientes que nuestro estudio tiene diferentes limitaciones, ya expuestas, también tiene algunas ventajas:

En primer lugar, se ha utilizado la medición de metabolitos en sangre de las tiopurinas, método implantado en la práctica clínica habitual y sobre el que existe consenso en su interpretación.

Asimismo, se trata de un estudio multicéntrico en el que se han intentado recoger el mayor número de pacientes posibles desde 2014 hasta 2016 tanto de un hospital terciario (HCU Zaragoza) como de un comarcal (HSJ Huesca). Este hecho, permite obtener una muestra más real de los pacientes con EII en Aragón, evitando así un sesgo de selección al no incluir únicamente los pacientes graves, que son más frecuentes en un hospital terciario.

Aunque la medición de los metabolitos en sangre puede falsificar la adherencia en aquellos pacientes que sólo tomen la medicación desde unos cuantos días antes de su cita en consulta y de la extracción sanguínea, en nuestro estudio los pacientes no eran conocedores de que se les iba a extraer sangre para monitorizar niveles de metabolitos hasta que firman el consentimiento informado en ese mismo momento; evitando así el sesgo de respuesta.

Se evalúa la adhesión al tratamiento en pacientes con EII en condiciones reales. En la mayoría de los estudios (208) únicamente se mide la adherencia con métodos indirectos (cuestionarios) y existen pocos estudios que analicen la adherencia combinando métodos indirectos (cuestionarios) y directos (metabolitos) como es el caso de nuestro estudio, lo que nos permite aumentar la precisión a la hora de caracterizar a los pacientes en más o menos adherentes. Por otra parte, existen pocos estudios que midan la adherencia con terapias combinadas, un ejemplo de ello es el de Sara Campos et al (294). En nuestro caso, hemos medido la adherencia en pacientes que además de tomar tiopurinas están en tratamientos concomitantes con biológicos o ciclosporina.

Otro dato favorable de nuestro estudio es la alta tasa de respuesta a los cuestionarios que fue del 100% y el número de pacientes (N=120) que aunque puede no parecer muy alto y para determinados análisis estadísticos es claramente mejorable, fue relativamente alto en

comparación a estudios de características similares. Todo ello aumenta la confianza en los resultados encontrados en nuestro estudio a pesar de las limitaciones de éste.

Por último, es posible que los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre la adherencia a tiopurinas puedan ser extrapolados a otros fármacos utilizados en la EII.

## **7. CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio y en respuesta a la hipótesis planteada, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Observamos una tasa de mala adherencia entre el 17,5% (Método EVA) y el 42,5% (Método MMAS-4). La determinación de metabolitos, por su parte, demostró una adherencia subóptima en el 87,8% de los pacientes; por lo que podemos confirmar que la mala adherencia al tratamiento con tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal es un problema clínico relevante, que los métodos basados en cuestionarios muy probablemente infraestiman.
2. Los cuestionarios MMAS-4 y EVA reflejan correctamente la presencia de mala adherencia al tratamiento, puesto que las determinaciones objetivas confirman sus estimaciones. Sin embargo, su sensibilidad es insuficiente.
3. La determinación de metabolitos en sangre complementa la información obtenida por los cuestionarios clínicos.
4. La adherencia es mejor en los pacientes que confían en los beneficios clínicos del fármaco que en aquellos que expresan preocupaciones no resueltas con respecto al tratamiento, de acuerdo con cuestionarios estandarizados (BMQ-18). La edad (a mayor edad mejor adherencia), el sexo femenino, la gravedad y el uso de mercaptopurina se asocian débilmente a una mejor adherencia al tratamiento.
5. Los niveles más bajos de leucocitos polimorfonucleares se asocian débilmente con buena adherencia expresada tanto en los cuestionarios clínicos como en las determinaciones de metabolitos.
6. El volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM) elevado sugiere indirectamente una buena adherencia a las tiopurinas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gargallo-Puyuelo C, Laredo V, Gomollon F. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease. How to Optimize Thiopurines in the Biologic Era? *Front. Med.* 2021; 8: p. 681907.
2. Sicilia, B; Garcia-Lopez, S; Gonzalez-Lama, Y; Zabala, Y; Hinojosa, J; Gomollon, F; en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43(Supl 1)(1-57).
3. Lennard-Jones J. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989; 170: p. 2-6.
4. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, marin L, Mañosa M, Navarro M, et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec; 51(12): p. 2165-9.
5. Feagan B. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Dec; 98(12 Suppl): p. S6-S17.
6. Hanauer S PDJW. The state of the art in the management of inflammatory bowel disease: update and recent advances in colorectal cancer prevention. *Clin Courier.* 2004; 22(1-8).
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan; 11(1): p. 3-25.
8. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan 1; 14(1): p. 4-22.
9. Feuerstein J, Isaacs K, Schneider Y, Siddique S, Falck-Ytter Y, Singh S. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020 Apr; 158(5): p. 1450-61.
10. D'Haens G, Baert F, Assche van 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 Feb 23; 371(9613): p. 660-7.
11. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15; 362(15): p. 1383-95.
12. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Feb; 14(2): p. 145-53.
13. Gomollón , F.. Treatment adherence is always worse than we think: an unresolved problem in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep; 39(Suppl 1): p. 14-9.
14. [Online]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gertrude\\_B.\\_Elion](https://en.wikipedia.org/wiki/Gertrude_B._Elion).
15. Pearson D, May G, Fick G, Sutherland L. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: p. 132-42.
16. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domenech E, Echarri A, Garcia-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(3): p. 205-21.



17. Chande N, Townsend C, Paarker C, MacDonald J. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2106 Oct 26; 10(10): p. CD000545.
18. Hazlewood G, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow C, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015 Feb; 148(2): p. 344-54.
19. Prefontaine E, Sutherland L, Macdonald J, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; 1: p. CD000067.
20. Chande N, Patton P, Tsoulis D, Thomas B, MacDonald J. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 30; 10: p. CD000067.
21. Gisbert J, Chaparro M, Gomollón F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: p. 3467-78.
22. 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 Oct; 145(4): p. 758-65.
23. Kariyawasam V, Selinger C, Katelaris P, Jones D, McDonald C, Barr G, et al. Early use of thiopurines or methotrexate reduces major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Aug; 20(8): p. 1382-90.
24. Domènech E, López-Sanromán A, Nos P, Vera M, Chaparro M, Esteve M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the monitoring, prevention and treatment of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug-Sep; 40(7): p. 472-483.
25. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer S, 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 Aug; 104(8): p. 2089-96.
26. Mañosa M, Cabré E, Bernal I, Esteve M, Garcia-Planella E, Ricart E, et al. Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Aug; 19(9): p. 1889-95.
27. D'Haens G, 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 Oct; 135(4): p. 1123-9.
28. López-Sanromán A, Vera-Mendoza I, Domènech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marín-Jiménez I, et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. *J Crohns Colitis.* 2017 Oct 27; 11(11): p. 1293-1301.
29. 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: p. 1475-81.
30. Gisbert J, Linares P, McNicholl A, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: p. 126-37.

31. Timmer A, Patton P, Chande N, McDonald J, MacDonald J. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May; 5: p. CD000478.
32. 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: p. 47-53.
33. Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al-Ali M, Jewell D, Travis S. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: The 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: p. 823-8.
34. Sandborn W. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2001; 48: p. 591-2.
35. Bourrier A, Seksik P, Cosnes J. Is there still a room for azathioprine monotherapy in inflammatory bowel disease? *Curr Drug Targets.* 2013; 14: p. 1471-9.
36. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr; 11(4): p. 389-94.
37. 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 Oct; 145(4): p. 766-74.
38. Actis G, Pellicano R, Rizzetto M, Ayoubi M, Leone N, Tappero G, et al. Individually administered or co-prescribed thiopurines and mesalamines for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: p. 1420-6.
39. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E, Ricart E, Ber-Nieto Y, Márquez L, et al. Thiopurine Therapy Reduces the Incidence of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2015 Dec; 9(12): p. 1063-70.
40. Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, et al. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Apr; 12(4): p. 251-7.
41. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager J, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: An in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: p. 79-85.
42. Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91(12): p. 2498-9.
43. Mantzaris G, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, et al. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6): p. 1122-8.
44. Rubin D, Cruz-Correa M, Gasche C, Jass J, Lichtenstein G, Montgomery E, et al. Colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Feb; 14(2): p. 265-74.
45. Lowry P, Franklin C, Weaver A, Szumlanski C, Mays D, Loftus E, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut.* 2001 Nov; 49(5): p. 656-64.
46. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97: p. 249-57.

47. Roblin X, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine metabolism in the era of combotherapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22: p. 1496-501.
48. Rosen D, Dubinsky M. The evolving role of thiopurines for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22: p. 234-40.
49. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez J, Scott B, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb; 146(2): p. 392-400.
50. Roblin X, Boschetti G, Williet N, Nancey S, Marotte H, Berger A, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul; 46(2): p. 142-9.
51. Kariyawasam V, Ward M, Blaker P, Patel K, Goel R, Sanderson J, et al. Thiopurines Dosed to a Therapeutic 6-Thioguanine Level in Combination with Adalimumab Are More Effective Than Subtherapeutic Thiopurine-based Combination Therapy or Adalimumab Monotherapy During Induction and Maintenance in Patients with Long-standing Cro. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep; 23(9): p. 1555-1565.
52. Nakase H, Motoya S, Matsumoto T, Watanabe K, Hisamatsu T, Yoshimura N, et al. Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Nov; 46(9): p. 873-82.
53. Shih D, Nguyen M, Zheng L, Ibanez P, Mei L, Kwan L, et al. Split-dose administration of thiopurine drugs: a novel and effective strategy for managing preferential 6-MMP metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep; 36(5): p. 449-58.
54. Bouhnik Y, Lémann M, Mary J, 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 Jan; 347(8996): p. 215-9.
55. Treton X, Bouhnik Y, Mary J, Colombel J, Duclos B, Soule J, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(1): p. 80-5.
56. Lémann M, Mary J, Colombel J, Duclos B, Soule J, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005 Jun; 128(7): p. 1812-8.
57. Cassinotti A, Actis G, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov; 104(11): p. 2760-7.
58. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995 Nov; 37(5): p. 674-8.
59. Rahier J, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun; 3(2): p. 47-91.
60. Wasan S, Baker S, Skolnik P, Farraye F. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: p. 1231-8.
61. Gisbert J, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: p. 277-85.

62. Loras C, Saro CGHF, Mínguez M, Merino O, Gisbert J, Barrio J, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan; 104(1): p. 57-63.
63. Gisbert J, Menchén L, García-Sánchez V, Marín I, Villagrana J, Chaparro M. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan; 104(1): p. 57-63.
64. Stangl J, Carroll K, Illichmann M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on Flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation*. 2004; 77: p. 562-7.
65. Linton M, Kroeker K, Fedorak D, Dieleman L, Fedorak R. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: A prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: p. 1248-54.
66. Fries W, Cottone M, Cascio A. Systematic review: Macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: p. 1033-45.
67. Zimm S, Collins J, O'Neill D, Chabner B, Poplack D. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. *Clin Pharmacol Ther*. 1983 Dec; 34(6): p. 810-7.
68. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger K, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(3): p. 187-208.
69. Elion G. The comparative metabolism of imuran and 6-mercaptopurine (6-MP) in man. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1969; 10(21).
70. Elion G. Significance of azathioprine metabolites. *Proc R Soc Med*. 1972 Mar; 65(3): p. 257-60.
71. Van Os E, Zins B, Sandborn W, Mays D, Tremaine W, Mahoney D, et al. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut*. 1996 Jul; 39(1): p. 63-8.
72. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Enhanced bioavailability of azathioprine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Aug; 14(8): p. 1009-14.
73. Biemans V, Savelkoul E, Gabriëls R, Simsek M, Dijkstra G, Pierik M, et al. A comparative analysis of tioguanine versus low-dose thiopurines combined with allopurinol in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun; 51(11): p. 1076-86.
74. Blaker P, Arenas-Hernandez M, Marinaki A, Sanderson J. The pharmacogenetic basis of individual variation in thiopurine metabolism. *Per Med*. 2012 Sep; 9(7): p. 707-725.
75. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan; 8(1): p. 24-36.
76. Tidd D, Kim S, Horakova K, Moriwaki A, Paterson A. A delayed cytotoxic reaction for 6-mercaptopurine. *Cancer Res*. 1972 Feb; 32(2): p. 317-22.
77. 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 Apr; 111(8): p. 1133-45.
78. Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirtz S, et al. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependent T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanosine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol*. 2006 Jan 1; 176(1): p. 640-51.
79. Relling M, Gardner E, Sandborn W, Schmiegelow K, Pui C, Yee S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine

- methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Mar; 89(3): p. 387-91.
80. Moon W LEJ. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Apr; 43(8): p. 863-83.
  81. Krynetski E, Tai H, Yates C, Fessing M, Loennechen T, Schuetz J, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics.* 1996 Aug; 6(4): p. 279-90.
  82. Lim S, Chua E. Revisiting the Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease Through Pharmacogenomics and Use of Novel Methods for Therapeutic Drug Monitoring. *Front Pharmacol.* 2018 Oct 8;9:1107. 2018 Oct; 8(9): p. 1107.
  83. Jacqz-Aigrain E, Bessa E, Medard Y, Mircheva Y, Vilmer E. Thiopurine methyltransferase activity in a French population: h.p.l.c. assay conditions and effects of drugs and inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 38: p. 1-8.
  84. Vesell E. Therapeutic lessons from pharmacogenetics. *Ann Intern Med.* 1997; 126: p. 653-5.
  85. 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 Sep; 34(5): p. 544-54.
  86. Black A, McLeod H, Capell H, Powrie R, Matowe L, Pritchard S, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med.* 1998 Nov 1; 129: p. 716–718.
  87. Colombel J, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre J, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology.* 2000 Jun; 118(6): p. 1025-30.
  88. Coenen M, de Jong D, van Marrewijk C, Derijks L, Vermeulen S, Wong D, et al. Identification of Patients With Variants in TPMT and Dose Reduction Reduces Hematologic Events During Thiopurine Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2015 Oct; 149(4): p. 907-17.
  89. Newman W, Payne K, Tricker K, Roberts S, Fargher E, Pushpakom S, et al. A pragmatic randomized controlled trial of thiopurine methyltransferase genotyping prior to azathioprine treatment: the TARGET study. *Pharmacogenomics.* 2011 Jun;(12): p. 815-26.
  90. Relling M, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui C, Stein C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 May; 105(5): p. 1095-1105.
  91. Dewit O, Moreels T, Baert F, Peeters H, Reenaers C, de Vos M, et al. Limitations of extensive TPMT genotyping in the management of azathioprine-induced myelosuppression in IBD patients. *Clin Biochem.* 2011 Sep; 44(13): p. 1062-6.
  92. Dubinsky M, Reyes E, Ofman J, Chiou C, Wade S, Sandborn W. 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 Oct; 100(2): p. 2239-47.
  93. Winter J, Walker A, Shapiro D, Gaffney D, Spooner R, Mills P. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Sep; 15(20): p. 593-9.

94. Priest V, Begg E, Gardiner S, Frampton C, Gearry R, Barclay M, et al. Pharmacoeconomic analyses of azathioprine, methotrexate and prospective pharmacogenetic testing for the management of inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(8): p. 767-81.
95. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017 Sep; 153(3): p. 835-857.
96. Feuerstein J, Nguyen G, Kupfer S, Falck-Ytter Y, Singh S, Committee. AGAICG. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Sep; 153(3): p. 827-834.
97. Sayani F, Prosser C, Bailey R, Jacobs P, Fedorak R. Thiopurine methyltransferase enzyme activity determination before treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine: effect on cost and adverse events. *Can J Gastroenterol*. 2005 Mar; 19(3): p. 147-51.
98. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017 Sep; 153(3): p. 835-57.
99. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1; 14(1): p. 4-22.
100. Gisbert J, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: p. 1783-800.
101. Fong SC BPAHMMASJ. Getting the best out of thiopurine therapy: Thiopurine S-methyltransferase and beyond. *Biomark Med*. 2015; 9: p. 51-65.
102. Dart R, Irving P. Optimising use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13: p. 877-88.
103. Collie-Duguid E, Pritchard S, Powrie R, Matowe L, Pritchard S, Collie-Duguid E, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: p. 37-42.
104. Yang S, Hong M, Baek J, Choi H, Zhao W, Jung Y, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet*. 2014 Sep; 46(9): p. 1017-20.
105. Singh M, Bhatia P, Khera S, Trehan A. Emerging role of NUDT15 polymorphisms in 6-mercaptopurine metabolism and dose related toxicity in acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res*. 2017; 62: p. 17-22.
106. Chao K, Wang X, Cao Q, Qian J, Wu K, Zhu X, et al. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicentre analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: p. 1592-9.
107. Yang J, Landier W, Yang W, Liu C, Hageman L, Cheng C, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33: p. 1235-42.
108. Walker G, Harrison J, Heap G, Voskuil M, Andersen V, Anderson C, et al. Association of genetic variants in NUDT15 With thiopurine-induced myelosuppression in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2019. 2019; 321: p. 773-85.

109. Kakuta Y, Naito T, Onodera M, M K, Kimura T, Shiga H, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenom J*. 2016; 16: p. 280-5.
110. Lee Y, Hwang E, Park J, Shin J, Kang B, Kim S. NUDT15 variant is the most common variant associated with thiopurine-induced early leukopenia and alopecia in Korean pediatric patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28: p. 475-8.
111. van Genneep S, Konté K, Meijer B, Heymans M, D'Haens G, Löwenberg M, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for thiopurine-induced leukopenia in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Sep; 50(5): p. 484-506.
112. Sousa P, Estevinho M, Dias C, Ministro P, Kopylov U, Danese S, et al. Thiopurines' Metabolites and Drug Toxicity: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Jul 13; 9(7): p. 2216.
113. Mao R, Guo J, Lubner R, Chen B, He Y, Zeng Z, et al. 6-Thioguanine Nucleotide Levels Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov; 24(12): p. 2621-7.
114. Feng R, Guo J, Zhang S, Qiu Y, Chen B, He Y, et al. Low 6-thioguanine nucleotide level: Effective in maintaining remission in Chinese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr; 34(4): p. 679-685.
115. Shaye O, Yadegari M, Abreu M, Poordad F, Simon K, Martin P, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov; 102(11): p. 2488-94.
116. Lubner R, Honap S, Cunningham G, Irving P. Can We Predict the Toxicity and Response to Thiopurines in Inflammatory Bowel Diseases? *Front Med (Lausanne)*. 2019 Nov 28; 6: p. 279.
117. Neurath M, Kiesslich R, Teichgräber U, Fischer C, Hofmann U, Eichelbaum M, et al. 6-thioguanosine diphosphate and triphosphate levels in red blood cells and response to azathioprine therapy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct; 3(10): p. 1007-14.
118. Moreau A, Paul S, Del Tedesco E, Rinaudo-Gaujous M, Boukhadra N, Genin C, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Mar; 20(3): p. 464-71.
119. Dassopoulos T, Dubinsky M, Bentsen J, Martin C, Galanko J, Seidman E, et al. Randomised clinical trial: individualised vs. weight-based dosing of azathioprine in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: p. 163-175.
120. Reinshagen M, Schutz E, Armstrong V, Behrens C, von Tirpitz C, Stallmach A, et al. 6-thioguanine nucleotide-adapted azathioprine therapy does not lead to higher remission rates than standard therapy in chronic active Crohn disease: results from a randomized, controlled, open trial. *Clin Chem*. 2007; 53: p. 1306-14.
121. Haines M, Ajlouni Y, Irving P, Sparrow M, Rose R, Geary R, et al. Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of thiopurines in patients with inadequately controlled inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun; 17(6): p. 1301-7.
122. Goldberg R, Moore G, Cunningham G, Schulberg J, Marsh P, Brown S, et al. Thiopurine metabolite testing in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar; 31(3): p. 553-60.
123. Kennedy N, Asser T, Mountfield R, Doogue M, Andrews J, Bampton P. Thiopurine metabolite measurement leads to changes in management of inflammatory bowel disease. *Intern Med J*. 2013 Mar; 43(3): p. 278-86.
124. Mardini H, Arnold G. Utility of measuring 6-methylmercaptopurine and 6-thioguanine nucleotide levels in managing inflammatory bowel disease patients treated with 6-

- mercaptopurine in a clinical practice setting. *J Clin Gastroenterol*. 2003 May-Jun; 36(5): p. 390-5.
125. Smith M, Blaker P, Patel C, Marinaki A, Arenas M, Escuredo E, et al. The impact of introducing thioguanine nucleotide monitoring into an inflammatory bowel disease clinic. *Int J Clin Pract*. 2013 Feb; 67(2): p. 161-9.
  126. Lewis L, Benin A, Szumlanski C, Otterness D, Lennard L, Weinshilboum R, et al. Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Oct; 62(4): p. 464-75.
  127. Szumlanski C, Weinshilboum R. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol*. 1995 Apr; 39(4): p. 456-9.
  128. Lowry PSC, Weinshilboum R, Sandborn W. Balsalazide and azathioprine or 6-mercaptopurine: evidence for a potentially serious drug interaction. *Gastroenterology*. 1999 Jun; 116(6): p. 1505-6.
  129. Xin H, Fischer C, Schwab M, Klotz U. Thiopurine S-methyltransferase as a target for drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):395-8. 2005 Jul 1; 61(5-6): p. 395-8.
  130. Lowry P, Franklin C, Weaver A, Szumlanski C, Mays D, Loftus E, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut*. 2001 Nov; 49(5): p. 656-64.
  131. Dilger K, Schaeffeler E, Lukas M, Strauch U, Herfarth H, Müller R, et al. Monitoring of thiopurine methyltransferase activity in postsurgical patients with Crohn's disease during 1 year of treatment with azathioprine or mesalazine. *Ther Drug Monit*. 2007 Feb; 29(1): p. 1-5.
  132. Brouwer C, De Abreu R, Keizer-Garritsen J, Lambooy L, Ament K, ter Riet P, et al. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukaemia: biochemical and molecular biological aspects. *Eur J Cancer*. 2005 Mar; 41(4): p. 613-23.
  133. McLeod H, Relling M, Liu Q, Pui C, Evans W. Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1995 Apr 1; 85(7): p. 1897-902.
  134. Gilissen L, Derijks L, Verhoeven H, Bierau J, Hooymans P, Hommes D, et al. Pancytopenia due to high 6-methylmercaptopurine levels in a 6-mercaptopurine treated patient with Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2007 Feb; 39(2): p. 182-6.
  135. Present D. Interaction of 6-mercaptopurine and azathioprine with 5-aminosalicylic acid agents. *Gastroenterology*. 2000 Jul; 119(1): p. 276.
  136. Kennedy D, Hayney M, Lake K. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1996 Sep;30(9):951-4. 1996 Sep; 30(9): p. 951-4.
  137. Rosenberg J, Wall A, Levin B, Binder H, Kirsner J. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1975 Jul; 69(1): p. 96-9.
  138. Kirk A, Lennard-Jones J. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 May 1; 284(6325): p. 1291-2.
  139. Sparrow M, Hande S, Friedman S, Lim W, Reddy S, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Sep 1; 22(5): p. 441-6.
  140. Smith M, Blaker P, Marinaki A, Anderson S, Irving P, Sanderson J. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: p. 905-12.



141. Friedman A, Brown S, Bampton P, Barclay M, Chung A, Macrae F, et al. Randomised clinical trial: efficacy, safety and dosage of adjunctive allopurinol in azathioprine/mercaptopurine nonresponders (AAA Study). *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr; 47(8): p. 1092-1102.
142. Pavlidis P, Stamoulos P, Abdulrehman A, Kerr P, Bull C, Duley J, et al. Long-term Safety and Efficacy of Low-dose Azathioprine and Allopurinol Cotherapy in Inflammatory Bowel Disease: A Large Observational Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jul; 22(7): p. 1639-46.
143. Ng H, Crowther M. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006 Mar; 4(1): p. 75-7.
144. Rivier G, Khamashta M, Hughes G. Warfarin and azathioprine: a drug interaction does exist. *Am J Med.* 1993 Sep; 95(3): p. 342.
145. Singleton J, Conyers L. Warfarin and azathioprine: an important drug interaction. *Am J Med.* 1992 Feb; 92(2): p. 217.
146. 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.* Jun; 19(7): p. 1404-10.
147. Fraser A, Orchard T, Jewell D. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut.* 2002; 50: p. 485-9.
148. Nielsen O, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov; 15(11): p. 1699-708.
149. Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, Alibrandi A, Fries W. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: Response predictors, safety, and withdrawal in follow-up. *J Crohns Colitis.* 2012; 6: p. 588-96.
150. Connell W, Kamm M, Ritchie J, Lennard-Jones J. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut.* 1993; 34: p. 1081-5.
151. Weinshilboum R, Sladek S. Mercaptopurine pharmacogenetics: Monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.* 1980; 32: p. 651-2.
152. Gerhartz H, Stern A, Wolf-Hornung B, Kazempour M, Schmetzer H, Gugerli U, et al. Intervention treatment of established neutropenia with human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients undergoing cancer chemotherapy. *Leukemia Res.* 1993; 17(2): p. 175-85.
153. Gisbert J, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: p. 1518-27.
154. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 1; 22(9): p. 775-82.
155. Kennedy N, Rhatigan E, Arnott I, Noble C, Shand A, Satsangi J, et al. A trial of mercaptopurine is a safe strategy in patients with inflammatory bowel disease intolerant to azathioprine: an observational study, systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Nov; 38(10): p. 1255-66.
156. Bermejo F, López-Sanromán A, Algaba A, Van-Domselaar M, Gisbert J, García-Garzón S, et al. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan; 31(1): p. 120-4.

157. McGovern D, Travis S, Duley J, Shobowale-Bakre eMDH. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology*. 2002; 122: p. 838-9.
158. Present D, Meltzer S, Krumholtz M, Wolke AKB. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*. 1989; 111: p. 641-9.
159. Stein R, Hanauer S. Comparative tolerability of treatments for IBD. *Drug Safety*. 2000; 23: p. 429-48.
160. Seksik P, Mary J, Beaugerie L, Lémann M, Colombel J, Vernier-Massouille G, et al. Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Feb; 17(2): p. 565-72.
161. Lamers C, Griffioen G, vanHogezand R, Veenendaal R. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 230(Suppl): p. 11-5.
162. Kirschner B. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998; 115: p. 813-21.
163. Matsuda K, Watanabe T, Abo Y, Uchida H, Kawamura Y, Masaki T, et al. Severe complications of ulcerative colitis after high-dose prednisolone and azathioprine treatment. *J Gastroenterol*. 1999 Jun; 34(3): p. 390-4.
164. Ponticelli C, Tarantino A, Vegeto A. Renal transplantation, past, present, future. *J J Nephrol*. 1999; 12(Suppl 2): p. S105-10.
165. Chaparro M, Ramas M, Benítez J, López-García A, Juan A, Guardiola J, et al. Extracolonic Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Data from the GETECCU Eneida Registry. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1135-1143. .
166. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(163-9).
167. Singh S, Nagpal S, Murad M, Yadav S, Kane S, Pardi D, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb; 12(2): p. 210-8.
168. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins P, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3 rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014 Jan; 8(1): p. 31-44.
169. listed Na. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. *Transplantation*. 1996 Mar 15; 61(5): p. 722-9.
170. Farrell R, Ang Y, Kileen P, O'Briain D, Kelleher D, Keeling P, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut*. 2000; 47(4): p. 514-9.
171. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier A, Colombel J, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009 Nov 7; 374(9701): p. 1617-25.
172. Kotlyar D, Lewis J, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger C, Gisbert J, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May; 13(5): p. 847-58.
173. Beaugerie L. Use of immunosuppressants and biologicals in patients with previous cancer. *Dig Dis*. 2013; 31: p. 254-9.

174. van der Woude C, Ardizzone S, Bengtson M, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb;9(2):107-24. 2015 Feb; 9(2): p. 107-24.
175. Lewis J, Schwartz J, Lichtenstein G. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000; 118: p. 1018-24.
176. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud J, Modigliani R, Gendre J, et al. Pronostic de la grossesse au cours des maladies inflammatoires intestinales [Pregnancy outcome in inflammatory bowel diseases]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999 May; 23(5): p. 464-9.
177. Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, Taxonera C, Pérez-Calle J, Gisbert J, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep; 105(9): p. 2003-8.
178. Valer P, Algaba A, Santos D, Fuentes M, Nieto E, Gisbert J, et al. Evaluation of the Quality of Semen and Sexual Function in Men with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul; 23(7): p. 1144-53.
179. Garrido E, van Domselaar M, Morales S, López-Sanromán A. Enfermedad inflamatoria intestinal y gestación. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33: p. 517-29.
180. Regueiro M, Feagan B, Zou B, Johanns J, Blank M, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150(7): p. 1568-78.
181. Feuerstein J, Lewandowski J, Martinez-Vazquez M, Leffler D, Cheifetz A. Documented compliance with inflammatory bowel disease quality measures is poor. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: p. 339-44.
182. Regueiro M, Hashash J, Kip K, Ramalingam S, Parkinson M, Perkins S, et al. Inflammatory Bowel Disease (IBD) Complexity and Quality of Life Correlates With Health Care Utilization in a New Patient Centered Medical Home (PCMH). *Gastroenterology*. 2016; 150(Suppl 1): p. S798-9.
183. Korzenik J, Kirby CKL, Currier M, Norton B, Nadkarni A, Collins E, et al. A Study of a Novel Pilot Program to Address the Psychosocial Needs of IBD Patients: Possible Impact on Disease Outcome and Reduction of Health Care Utilization. *Gastroenterology*. 2016; 150(Suppl1): p. S1005.
184. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization Report. 2003.
185. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci*. 2008; 53(4): p. 1020-4.
186. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: p. 487-97.
187. Lenti M, Selinger C. Medication nonadherence in adult patients affected by inflammatory bowel disease: a critical review and update of the determining factors, consequences and possible interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(3): p. 215-26.
188. Jackson C, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with nonadherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: p. 525-39.
189. Selinger C, Robinson A, Leong R. Clinical impact and drivers of nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10: p. 863-70.
190. Shale M, Riley S. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: p. 191-8.

191. Bhatt J, Patil S, Joshi A, Abraham P, Desai D. Self-reported treatment adherence in inflammatory bowel disease in India patients. *Indian J Gastroenterol.* 2009 Jul-Aug; 28(4): p. 143-6.
192. Wroe A. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med.* 2002; 25: p. 355-72.
193. Bermejo F, Lopez-San Roman A, Algaba A, Guerra I, Valer P, García-Garzón S, et al. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010; 4: p. 422-6.
194. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003; 114: p. 39-43.
195. Higgins P, Rubin D, Kaulback K, Schoenfield P, SV. K. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acidm products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 293(3): p. 247-57.
196. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of Treatment-Related Beliefs on Medication Adherence in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Results of the Global ALIGN Study. *Adv Ther.* 2017 Jan; 34(1): p. 91-108.
197. Goodhand J, Hedin C, Croft N, Lindsay J. Adolescents with IBD: the importance of structured transition care. *J Crohns Colitis* 2011. 2011; 5: p. 509-19.
198. Goodhand J, Kamperidis N, Sirwan B, Macken L, Tshuma N, Koodun Y, et al. Factors associated with thiopurine non-adherence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: p. 1097-1108.
199. Severs M, Mangen M, Fidler H, ME vdV, van der Have M, van Bodegraven A, et al. Clinical Predictors of Future Nonadherence in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Sep; 23(9): p. 1568-1576.
200. Ediger J, Walker J, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul; 102(7): p. 1417-26.
201. Sewitch M, Abrahamowicz M, Bitton A, Daly D, Wild G, Cohen A, et al. Psychological distress, social support, and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2001 May; 96(5): p. 1470-9.
202. Shale M, Riley S. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: p. 191-8.
203. Waters B, Jensen L, Fedorak R. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19: p. 235-44.
204. Lakatos P, Czegledi Z, David G, Kispal Z, Kiss L, Palatka K, et al. Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010 Sep; 4(3): p. 283-90.
205. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jun; 15(6): p. 837-44.
206. Kane S, Cohen R, Aikens J, Hanauer S. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: p. 2929-33.
207. Nigro G, Angelini G, Grosso S, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of noncompliance in infl ammatory bowel disease: psychiatry and compliance. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 32: p. 66-8.

208. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, Hartmann P, Fischer C, Schaeffeler E, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: p. 217-25.
209. Moshkovska T, Stone M, Clatworthy J, Smith R, Bankart J, Baker R, et al. An investigation of medication adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis, using self-report and urinary drug excretion measurements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30: p. 1118-27.
210. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun; 17(6): p. 1270-6.
211. Haynes R, Ackloo E, Sahota N, McDonald H, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr; 16(2): p. CD000011.
212. Shaw I, Jobson B, Silverman D, Ford J, Hearing S, Ball D, et al. Is your patient taking the medicine? A simple assay to measure compliance with 5-aminosalicylic acid-containing compounds. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Dec; 16(12): p. 2053-9.
213. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24: p. 67-74.
214. Krousel-Wood M, Islam T, Webber L, Re R, Morisky D, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care.* 2009 Jan; 15(1): p. 59-66.
215. Morisky D, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May; 10(5): p. 348-54.
216. Trindade A, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman T. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb; 17(2): p. 599-604.
217. Kane S, Becker B, Harmsen W, Kurian A, Morisky D, Zinsmeister A. Use of a screening tool to determine nonadherent behavior in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012 Feb; 107(2): p. 154-60.
218. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol and Health.* 1999;: p. 1-24.
219. Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del "Beliefs about Medicines Questionnaire". *Int J Clin Heal Psychol.* 2000; 7: p. 767-79.
220. de Castro M, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, et al. Assessing medication adherence in inflammatory bowel diseases. A comparison between a self-administered scale and a pharmacy refill index. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Aug; 109(8): p. 542-51.
221. Selinger C, Ochieng A, George V, Leong R. The Accuracy of Adherence Self-report Scales in Patients on Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease: A Comparison With Drug Metabolite Levels and Medication Possession Ratios. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Apr 11; 25(5): p. 919-924.
222. Robinson A. Review article: Inflammatory bowel disease – empowering the patient and improving outcome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(Suppl 4): p. 84-7.

223. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: p. 170-3.
224. Cawdron R, Issenman R. Patient web-resource interest and Internet readiness in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: p. 518-21.
225. Panes J, De Lacy A, Sans M, Soriano A, Pique J. Elevado índice de consultas por Internet de los pacientes catalanes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2001; 25: p. 306-9.
226. Maunder R, Lancee W, Hunter J, Greenberg G, Steinhart A. Attachment insecurity moderates the relationship between disease activity and depressive symptoms in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: p. 919-26.
227. Maunder R, Esplen M. Facilitating adjustment to inflammatory bowel disease: a model of psychosocial intervention in non-psychiatric patients. *Psychother Psychosom*. 1999; 68: p. 230-40.
228. Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Mar; 27(Suppl 1): p. 9-14.
229. Robinson A, Thompson D, Wilkin D, Roberts C, Group. NGR. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358(9286): p. 976-81.
230. Quera R, Simian D, Flores L, Ibáñez P, Figueroa C. Impact of the COVID-19 pandemic on treatment adherence in patients with inflammatory bowel disease: Experience of a tertiary hospital in Chile. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov; 44(9): p. 654-6.
231. Lusilla-Palacios P, Gomollon F. Entrevista motivacional y adherencia terapéutica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia*. 2017; 16(3): p. 121-6.
232. Moyers T, Miller W. Is low therapist empathy toxic? *Psychol Addict Behav*. 2013; 27: p. 878-84.
233. Project MATCH Research Group. Therapist effects in three treatments for alcohol problems. *Psychotherapy Research*. 1998; 8: p. 455-74.
234. McLellan A, Woody G, Luborsky L, Goehl L. Is the counselor an "active ingredient" in substance abuse rehabilitation? An examination of treatment success among four counselors. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1998; 176: p. 423-30.
235. Luborsky L, McLellan A, Diguier L, Woody G, Seligman D. The psychotherapist matters: Comparison of outcomes across twenty-two therapists and seven patient samples. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 1997; 4: p. 53-65.
236. Norcross J, Wampold B. Evidence-based therapy relationships: Research conclusions and clinical practices. *Psychotherapy*. 2011; 48(1): p. 98-102.
237. WR M, Taylor C, West J. Focused versus broad spectrum behavior therapy for problem drinkers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1980; 48: p. 590-601.
238. Truax C, Carkhuff R. *Toward effective counseling and psychotherapy*. 1967.
239. Ritter A, Bowden S, Murray T, Ross P, Greeley J, Pead J. The influence of the therapeutic relationship in treatment for alcohol dependency. *Drug and Alcohol Review*. 2002; 21: p. 261-8.
240. Pantaloni M, Chawarski M, Falcioni J, Pakes J, Schottenfeld R. Linking process and outcome in the community reinforcement approach for treating cocaine dependence: A preliminary report. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2004; 30(2): p. 353-67.

241. Fiorentine R, Hillhouse M. Drug treatment effectiveness and client-counselor empathy: Exploring the effects of gender and ethnic congruency. *Journal of Drug Issues*. 1999; 29(1): p. 59-74.
242. Greenley R, Kunz J, Walter J, Hommel K. Practical strategies for enhancing adherence to treatment regimen in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: p. 1534-45.
243. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005; 55: p. 305-12.
244. Lundahl B, Moleni T, Burke B, Butters R, Tollefson D, Butler C, et al. Motivational interviewing in medical care settings: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2013; 93: p. 157-68.
245. Cook P, Emiliozzi S, el-Hajj D, McCabe M. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: A preliminary study. *Patient Educ Couns*. 2010; 81: p. 182-6.
246. Moshkovska T, Stone M, Smith R, Bankart J, Baker R, Mayberry J. Impact of a tailored patient preference interventions in adherence to 5-aminosalicylic acid medication in ulcerative colitis: Results from an exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: p. 1874-81.
247. Pengchit W, Walters S, Simmons R, Kohlmann W, Burt R, Schwartz M, et al. Motivation-based intervention to promote colonoscopy screening: An integration of a fear management model and motivational interviewing. *J Health Psychol*. 2011; 16: p. 1187-97.
248. Lusilla-Palacios P, Masferrer E. La entrevista motivacional en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107: p. 627-30.
249. Zabana Y, Garcia-Planella E, Van Domselaar M, Mañosa M, Gordillo J, López San Román A, et al. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study. *J Crohns Colitis*. 2013 May; 7(4): p. 280-5.
250. Nunes T, Etchevers M, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct; 38(7): p. 752-60.
251. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan; p. 67-74.
252. Green L, Levine D, Wolle J, Deeds S. Development of randomized patient education experiments with urban poor hypertensives. *Patient Couns Health Educ*. 1979; 1(3): p. 106-11.
253. Mushlin A, Appel F. Diagnosing patient noncompliance: Physicians' ability in a behavioral dimension of medical care. *Arch Int Med*. 1978; 137: p. 318.
254. Morisky D, DiMatteo M. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *J Clin Epidemiol*. 2011 mar; 64(3): p. 255-7; discussion 258-63.
255. Voils C, Hoyle R, Thorpe C, Maciejewski M, Yancy WJ. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Mar; 64(3): p. 250-4.
256. Koschack J, Marx G, Schnakenberg J, Kochen M, Himmel W. Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63: p. 299-306.
257. Kim M, Hill MBLD. Development and testing of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000; 15: p. 90-6.

258. Heller G, M M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*. 2016 Oct; 13(67-75).
259. Voutilainen A, Pitkäaho T, Kvist T, Vehviläinen-Julkunen K. How to ask about patient satisfaction? The visual analogue scale is less vulnerable to confounding factors and ceiling effect than a symmetric Likert scale. *J Adv Nurs*. 2016 Apr; 72(4): p. 946-57.
260. Voutilainen A, Kvist T, Sherwood P, Vehviläinen-Julkunen K. A new look at patient satisfaction: learning from self-organizing maps. *Nurs Res*. 2014 Sept-Oct; 63(5): p. 333-45.
261. Shirley E, Sanders J. Patient satisfaction: Implications and predictors of success. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 May 15; 95(10): p. e69.
262. Ware J, Hays R. Methods for measuring patient satisfaction with specific medical encounters. *Medical Care*. 1998; 26(4): p. 393-402.
263. Ben-Nun P. Respondent fatigue. In Lavrakas P. *Encyclopedia of Survey Research Methods*. Thousands Oaks: Sage Publications; 2008.
264. Tervo-Heikkinen T, Kvist T, Partanen P, Vehviläinen-Julkunen K, Aalto P. Patient satisfaction as a positive nursing outcome. *J Nurs Care Qual*. 2008 Jan-Mar; 23(1): p. 58-65.
265. Leventhal H, Nerenz D, Steele D. Illness representations and coping with health threats. In Baum A, Taylor S, Singer J, editors. *Handbook of Psychology and Health, Volume IV: social psychological aspects of health*. Hillsdale: Erlbaum; 1984. p. 219-52.
266. Weinman J, Petrie K, Moss-Morris R, Horne R. The Illness Perception Questionnaire: a new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychol Health*. 1996; 11: p. 431-45.
267. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*. 2002; 17: p. 1-16.
268. Broadbent E, Petrie , KJ MJ, Weinman J. The Brief Illness Perception Questionnaire. *J Psychosom Res*. 2006; 60: p. 631-7.
269. Lau R, Hartman K. Common sense representations of common illnesses. *Health Psychol*. 1983; 2: p. 167-85.
270. Guyatt G, Mitchell A, Irvine E, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989 Mar; 96(3): p. 804-10.
271. Pallis A, Mouzas I, Vlachonikolis I. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: p. 261-9.
272. Irvine E. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28: p. S23-S27.
273. Irvine E, Zhou Q, Thompson A. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol*. 1996 Aug; 91(8): p. 1571-8.
274. López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada J. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion*. 1999; 60(3): p. 274-80.
275. Love J, Irvine E, Fedorak R. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1992; 14: p. 15-9.



276. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, et al. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol.* 2022 Apr; 57(4): p. 246-66.
277. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001; 16: p. 606-13.
278. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care.* 2003 Nov; 41(11): p. 1284-92.
279. Kroenke K, Spitzer R, Williams J, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010 Jul-Aug; 32(4): p. 345-59.
280. Gilbody SRD, Brealey S, Hewitt C. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: p. 1596-602.
281. Wittkamp K, Naeije L, Schene A, Huyser J, van Weert H. Diagnostic accuracy of the mood module of the Patient Health Questionnaire: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007; 29: p. 388-95.
282. van Ravesteijn H, Wittkamp K, Lucassen P, van de Lisdonk E, van den Hoogen H, van Weert H, et al. Detecting somatoform disorders in primary care with the PHQ-15. *Ann Fam Med.* 2009 May-Jun; 7(3): p. 232-8.
283. Mitchell A, McGlinchey J, Young D, Chelminski I, Zimmerman M. Accuracy of specific symptoms in the diagnosis of major depressive disorder in psychiatric out-patients: data from the MIDAS project. *Psychol Med.* 2009; 39: p. 1107-16.
284. Watson L, Zimmerman S, Cohen L, Dominik R. Practical depression screening in residential care/assisted living: five methods compared with gold standard diagnoses. *Am J Geriatric Psychiatry.* 2009; 17: p. 556-64.
285. Kroenke K, Spitzer R, Williams J, Lowe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009; 50: p. 613-21.
286. Löwe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010 Apr; 122(1-2): p. 86-95.
287. Horne R. Assessing perceptions of medication: psychological perspectives In. In H M, editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology.*: United Kingdom Drug Utilisation Research Group; 2000. p. 1-20.
288. Horne R. Representations of medication and treatment: advances in theory and measurement.. In Petrie K, Weinman J, editors. *Perceptions of Health and Illness : Current Research and Applications.* London: Harwood Academic; 1997. p. 55-187.
289. E B. Survey Research. In Anonymous *The Practice of Social Research.* Belmont; 1992. p. 261-3.
290. Abraham C, Hampson S. A social cognition approach to health psychology. *Psychology and Health.* 1996; 11: p. 233-41.
291. Britain RPSoG. From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking.. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and Merck Sharp & Dohme; 1997.
292. Cantero J, García V. Marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. In Gomollón F, Gisbert J. *Abordaje integral de la enfermedad inflamatoria intestinal.* Barcelona: Elsevier; 2015.

293. Selinger C, Eaden J, Jones D, Katelaris P, Chapman G, McDonald C, et al. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep; 19(10): p. 2199-206.
294. Crouwel F, Buitter H, de Boer N. The thiopurine tale: an unexpected journey. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 12; Epub ahead of print.
295. Crouwel F, Buitter H, de Boer N. There is still a place for optimised thiopurine therapy in IBD.. *Gut*. 2021 Nov; 70(11): p. 2207.
296. Alonso-Abreu I, Alarcón-Fernández O, Carrillo-Palau M, Ramos-López L, Gisbert J, Chaparro M, et al. Survey of adherence to treatment in inflammatory bowel disease. ENADEII study. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun-Jul; 43(6): p. 285-92.
297. Campos S, Portela F, Sousa P, Sofia C. Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.. 2016 Nov; 28(11): p. 1313-9.
298. Selinger C, Robinson A, Leong R. Clinical impact and drivers of non-adherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Nov; 10(6): p. 863-70.
299. Farmer K. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999 Jun; 21(6): p. 1074-90.
300. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(12): p. 1097-107.
301. Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Sep; 79(3): p. 177-85.
302. Morisky D, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting.. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5): p. 348-54.
303. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. 1986 Jan; 24(1): p. 67-74.
304. Lakatos P. Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: how to improve it? *World J Gastroenterol*. 2009 Sep; 15(34): p. 4234-9.
305. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar; 45(3): p. 215-222.
306. Velligan D, Wang M, Diamond P, Glahn D, Castillo D, Bendle S, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv*. 2007 Sep; 58(9): p. 1187-92.
307. Garber M, Nau D, Erickson S, Aikens J, Lawrence J. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 2004 Jul;42(7):649-52. 2004 Jul; 42(7): p. 649-52.
308. Alsous M, Hawwa A, Imrie C, Szabo A, Alefishat E, Farha R, et al. Adherence to Azathioprine/6-Mercaptopurine in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Diseases: A Multimethod Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb 25; 2020: p. 9562192.
309. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Arai O, Watanabe F, Abe J, et al. Thiopurine maintenance therapy for ulcerative colitis: the clinical significance of monitoring 6-thioguanine nucleotide. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug; 16(8): p. 1376-81.
310. Leong R, Geary R, Sparrow M. Thiopurine hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: the role for adding allopurinol. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Sep; 7(5): p. 607-16.

311. Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, et al. 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr; 12(4): p. 251-7.
312. Gisbert J, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares J, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci*. 2007 May; 52(5): p. 1262-9.
313. Dubinsky M, Yang H, Hassard P, Seidman E, Kam L, Abreu M, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr; 122(4): p. 904-15.
314. Gisbert J, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro L. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol*. 2006 Dec;101(12):2769-76. 2006; 101(12): p. 2769-76.
315. Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine.. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(3): p. 389-98.
316. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase.. *Drug Metab Dispos*. 2001 Apr;29(4 Pt 2):601-5.. 2001; 29((Pt 2)): p. 601-5.
317. Dubinsky M, Lamothe S, Yang H, Targan S, Sinnett D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Apr; 118(4): p. 705-13.
318. Schölmerich J. Immunosuppressive treatment for refractory ulcerative colitis--where do we stand and where are we going? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Sep; 9(9): p. 842-9.
319. Colonna T, Korelitz B. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994 Mar; 89(3): p. 362-6.
320. Burke D, Dixon M, Axon A. Ulcerative colitis: prolonged remission following azathioprine-induced pancytopenia. *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11(3): p. 327-30.
321. Wusk B, Kullak-Ublick G, Rammert C, von Eckardstein A, Fried M, Rentsch K. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov; 16(12): p. 1407-13.
322. Vangeli S, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, et al. Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther*. 2015 Nov; 32(11): p. 983-1028.
323. van den Bemt B, Zwikker H, van den Ende C. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 May; 8(4): p. 337-51.
324. Blum M, Koo D, Doshi J. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011 Jul; 33(7): p. 901-13.
325. Moninuola O, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun; 47(11): p. 1428-39.
326. Kvasnovsky C, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar; 50(3): p. 255-63.

327. Reed-Knight B, Lewis J, Blount R. Association of disease, adolescent, and family factors with medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2011 Apr; 36(3): p. 308-17.
328. Kitney L, Turner J, Spady D, Malik B, El-Matary W, Persad R, et al. Predictors of medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease patients at the Stollery Children's Hospital. *Can J Gastroenterol*. 2009 Dec; 23(12): p. 811-5.
329. D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato M, Rumiati R, Sturniolo G. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 15; 27(2): p. 166-72.
330. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durance C, Olympie A, Lesgourgues B, et al. Socioeconomic and psychological factors associated with nonadherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun; 17(6): p. 1270-6.
331. Cervený P, Bortlík M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos P, Lukás M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(10): p. 1244-9.
332. Cervený P, Bortlík M, Vlcek J, Kubena A, Lukás M. Non-adherence to treatment in inflammatory bowel disease in Czech Republic. *J Crohns Colitis*. 2007 Dec; 1(2): p. 77-81.
333. Trindade A, Morisky D, Ehrlich A, Tinsley A, Ullman T. Current practice and perception of screening for medication adherence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov-Dec; 45(10): p. 878-82.
334. Fletcher S, Pappius E, Harper S. Measurement of medication compliance in a clinical setting. Comparison of three methods in patients prescribed digoxin. *Arch Intern Med*. 1979 Jun; 139(6): p. 635-8.
335. Liu H, Golin C, Miller L, Hays R, Beck C, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med*. 2001 May 15; 134(10): p. 968-77.
336. Jasti S, Siega-Riz A, Cogswell M, Hartzema A. Correction for errors in measuring adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. *J Nutr*. 2006 Feb; 136(2): p. 479-83.
337. Burudpakdee C, Khan Z, Gala S, Nanavaty M, Kaura S. Impact of patient programs on adherence and persistence in inflammatory and immunologic diseases: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Mar; 11(9): p. 435-48.
338. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut*. 2010; 59(12): p. 1652-61.
339. Elkjaer M. E-health: Web-guided therapy and disease self-management in ulcerative colitis. Impact on disease outcome, quality of life and compliance. *Dan Med J*. 2012 Jul; 59(7).
340. Hanauer S, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar; 96(3): p. 635-43.
341. Kornbluth A, Sachar D. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar; 105(3): p. 501-23.

342. Xin H, Fischer C, Schwab M, Klotz U. Effects of aminosalicylates on thiopurine S-methyltransferase activity: An ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: p. 1105-9.
343. Gomollón F. Treatment adherence is always worse than we think: an unresolved problem in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep; 39(Suppl 1): p. 14-19.
344. Marinker M. Personal paper: writing prescriptions is easy. *BMJ.* 1997 Mar; 314(7082): p. 747-8.
345. Min Ho P, Hu W, Lee Y, Gao C, Tan Y, Cheen H, et al. Health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease in Singapore. *Intest Res.* 2019 Jan; 17(1): p. 107-118.
346. de Castro M, Sanromán L, Martín A, Figueira M, Martínez N, Hernández V, et al. Assessing medication adherence in inflammatory bowel diseases. A comparison between a self-administered scale and a pharmacy refill index.. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Aug; 109(8): p. 542-51.

## **9. ANEXOS**

### **Anexo 1: Clasificación de Montreal.**

Clasificación de Montreal para la EC
<b>Edad al diagnóstico (A)</b>
A1: 16 años o menos A2: 17-40 años A3: > 40 años
<b>Localización (L)</b>
L1: Íleon terminal L2: Colon L3: Ileocólica L4: Tracto digestivo alto L1 + L4: Íleon terminal + tracto digestivo alto L2 + L4: Colon + tracto digestivo alto L3 + L4: Ileocólica + tracto digestivo alto
<b>Patrón clínico</b>
B1: Inflamatorio B2: Estenosante B3: Fistulizante B1p: Inflamatorio con afección perianal asociada B2p: Estenosante con afección perianal asociada B3p: Fistulizante con afección perianal asociada

Clasificación de Montreal para la CU
<b>Extensión (E)</b>
E1: Proctitis; CU limitada al recto. E2: Colitis izquierda; hasta ángulo esplénico. E3: Pancolitis; sobrepasa ángulo esplénico.
<b>Gravedad (S)</b>
S0: Colitis silente; sin síntomas. S1: Colitis leve: Cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG S2: Colitis moderada; con criterios intermedios entre leve y grave aunque siempre con signos de afección sistémica leve. S3: Colitis grave: Seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG; a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

## Anexo 2: Índice de Truelove-Witts.

## Índice Truelove Witts original para la CU

<b>Variable</b>	<b>Leve</b>	<b>Grave</b>
Nº de deposiciones	<4	>6
Sangre en las deposiciones	+/-	++/+++
Hemoglobina (g/L)	Anemia no grave	<75%
Temperatura (°C)	No fiebre	>37,8°C
Taquicardia	Ausente	>90 lat/min
VSG (mm. 1ª hora)	<30	>30

## Valoración del índice:

- *Brote leve: Cuando todas las variables se encuentran en la categoría "leve".*
- *Brote grave: Cuando todas las variables se encuentran en la categoría "grave"*
- *Brote moderado: Cuando hay variables en ambas categorías.*

## Índice Truelove Witts modificada para la CU

<b>Variable</b>	<b>3 puntos</b>	<b>2 puntos</b>	<b>1 punto</b>
Nº de deposiciones	>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina (g/L)			
- Hombre	< 10	10-14	>14
- Mujer	< 20	10-12	>12
Albúmina (g/L)	<30	30-32	>32
Fiebre (°C)	>38	37-38	<37
Taquicardia (lat/min)	>100	80-100	<80
VSG	>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1000)	>13	10-13	<10
Potasio (mE1/L)	<3	3-3,8	>3,8

*\*1 El índice de Truelove Witts no ha sido validado formalmente en ningún estudio, y su utilización puede resultar controvertida. De hecho, no se dispone de ningún índice clínico de actividad de referencia.*

**Anexo 3: Escala MMAS-8 (Modified Morisky Adherence Scale) y su puntuación.**

	SI (0)	No (1)
¿Algunas veces te olvidas de tomar los medicamentos para tu Enfermedad Inflamatoria Intestinal?		
Algunas veces la gente no toma su medicación por otras razones diferentes al olvido. Pensando en las dos semanas anteriores ¿alguna vez no has tomado tu medicación?		
¿Alguna vez has interrumpido o parado de tomar tus medicamentos sin haberle contado a tu médico que te sentías peor cuando los estabas tomando?		
Cuando viajas o estás fuera de tu domicilio ¿algunas veces te olvidas de llevar tu medicación?		
¿Has tomado toda tu medicación para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal ayer?		
Cuando sientes que tus síntomas de la enfermedad inflamatoria están bajo control, ¿algunas veces dejas de tomar tu medicación?		
Tomar medicamentos cada día es un inconveniente o una incomodidad para algunas personas. ¿Alguna vez te sientes molesto por tener que tomar el tratamiento para tu Enfermedad Inflamatoria Intestinal?		
¿Con qué frecuencia te olvidas de tomar toda la medicación para tu Enfermedad Inflamatoria Intestinal Nunca-raramente (1) De vez en cuando (0.75) Algunas veces (0.5) Habitualmente (0.25) Siempre (0)		

Nota de la escala: La puntuación de las ocho preguntas se suma considerando una baja (< 6 puntos), media (6-7 puntos), o alta adhesión terapéutica (8 puntos). La utilización de la escala MMAS© está protegida por leyes de derechos de autor norteamericanas. Es necesario para su empleo solicitar una licencia a Donald E. Morisky, ScD, ScM, MSPH, profesor del Departamento de Ciencias de la Salud: School of Public Health, de la Universidad de California (UCLA), 650 Charles E. Young Drive South, Los Angeles, CA 90095-17.

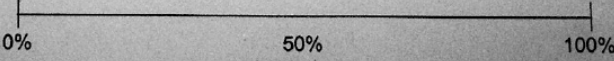


Anexo 4: Escala EVA.

**Escala Analógica Visual (EVA)**

**Ponga una marca sobre la línea de abajo que muestra su mejor estimación sobre la cantidad de sus medicamentos que se ha tomado en los últimos 3 meses**

0 % significa que usted no ha tomado los medicamentos  
50 % significa que ha tomado la mitad de las dosis prescritas  
100 % significa que se han tomado todas las dosis prescritas



A horizontal line with three tick marks. The leftmost tick mark is labeled '0%', the middle tick mark is labeled '50%', and the rightmost tick mark is labeled '100%'. The line is intended for a patient to place a mark indicating their medication adherence level.

## Anexo 5: BIPQ-8

## 1- Cuestionario Breve de Percepción de Enfermedad (BIPQ)

En las siguientes preguntas, por favor, marque con un círculo el número que mejor representa su opinión.

¿Cuánto afecta su enfermedad a su vida?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no la afecta absolutamente nada										afecta gravemente mi vida
¿Cuánto cree Ud. que durará su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
muy poco tiempo										para siempre
¿Cuánto control siente Ud. que tiene sobre su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absolutamente ninguno										control total
¿En qué medida cree Ud. que su tratamiento ayuda a mejorar su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absolutamente nada										ayuda muchísimo
¿En qué medida siente Ud. síntomas debidos a su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absolutamente ningún síntoma										muchos síntomas graves
¿En qué medida está Ud. preocupado por su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absolutamente nada de preocupado										extremadamente preocupado
¿En qué medida siente Ud. que entiende su enfermedad?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no la entiendo nada										la entiendo muy claramente
¿En qué medida lo afecta emocionalmente su enfermedad? (Es decir, ¿Lo hace sentirse con rabia, asustado, enojado o deprimido?)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absolutamente nada de afectado emocionalmente										extremadamente afectado emocionalmente

## Anexo 6: Cuestionario IBDQ

<b>1. ¿Con qué frecuencia la sensación de fatiga o de estar cansado y exhausto le ha supuesto un problema durante las dos últimas semanas?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>2. ¿Con que frecuencia durante las dos últimas semanas ha tenido que retrasar o cancelar un compromiso social debido a su problema intestinal?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>3. ¿Cuánta dificultad ha tenido, debido a sus problemas intestinales, para llevar a cabo actividades deportivas o de ocio que le hubiera gustado hacer durante las dos últimas semanas?</b>
Apenas ninguna dificultad
Bastante dificultad
Cierta dificultad
Mucha dificultad
Muchísima dificultad; imposibilidad de realizar las actividades
Ninguna dificultad: los problemas intestinales no limitaron las actividades deportivas o de ocio
Poca dificultad
<b>4. ¿Con qué frecuencia durante las dos últimas semanas ha sufrido dolor en el abdomen?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>5. ¿Con qué frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido deprimido o desanimado?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>6. ¿En general, durante las dos últimas semanas, ¿cómo considera el problema que le ha supuesto expulsar grandes cantidades de gases?</b>
Apenas ningún problema
Ningún problema
Poco problema

Un cierto problema
Un gran problema
Un problema muy importante
Un problema significativo
<b>7. ¿En general, durante las dos últimas semanas, ¿cómo considera el problema que le ha supuesto el mantenerse o llegar al peso deseado?</b>
Apenas ningún problema
Ningún problema
Poco problema
Un cierto problema
Un gran problema
Un problema muy importante
Un problema significativo
<b>8. ¿Con qué frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido relajado y sin tensión?</b>
A veces
Casi siempre
La mayoría de las veces
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>9. ¿Con cuánta frecuencia durante las dos últimas semanas ha tenido la sensación de tener que ir al baño incluso teniendo el intestino vacío?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo
<b>10. ¿Con cuánta frecuencia durante las dos últimas semanas se ha enfadado debido a su problema intestinal?</b>
A veces
Casi nunca
Casi siempre
Nunca
Pocas veces
Siempre
Una buena parte del tiempo

**Anexo 7: Cuestionario PHQ-2**

<b>1. Poco interés en hacer cosas o disfrutar poco al hacerlas</b>
Casi todos los días
Más de la mitad de los días
Nunca
Varios días
<b>2. Sensación de decaimiento, depresión o falta de esperanza</b>
Casi todos los días
Más de la mitad de los días
Nunca
Varios días

Cada ítem se puntúa del 0-3

**Anexo 8: Formulario BMQ y puntuaciones de cada apartado**

## BMQ específico (preocupaciones)

Preocupaciones específicas	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>De acuerdo</i>	<i>Ni de acuerdo ni en desacuerdo</i>	<i>En desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>
Me preocupa tener que tomar mi medicamento.	5	4	3	2	1
A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicamento.	5	4	3	2	1
Mi medicamento es un misterio para mí.	5	4	3	2	1
Mi medicamento trastorna mi vida.	5	4	3	2	1

\* Puntuación = 5-25

## BMQ específico (necesidades)

Necesidades específicas	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>De acuerdo</i>	<i>Ni de acuerdo ni en desacuerdo</i>	<i>En desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>
En el futuro mi salud dependerá de mi medicamento.	5	4	3	2	1
En estos momentos, mi salud depende de mi medicamento.	5	4	3	2	1
Mi vida sería imposible sin mi medicamento.	5	4	3	2	1
Sin mi medicamento, estaría muy enfermo/a.	5	4	3	2	1
Mi medicamento impide que mi enfermedad empeore.	5	4	3	2	1

\* Puntuación = 5-25

## BMQ general (uso excesivo)

Uso excesivo	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>De acuerdo</i>	<i>Ni de acuerdo ni en desacuerdo</i>	<i>En desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>
Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes, recetarían menos medicamentos.	5	4	3	2	1
Los médicos utilizan demasiados medicamentos.	5	4	3	2	1
Los médicos confían demasiado en los medicamentos.	5	4	3	2	1

Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.	5	4	3	2	1
--	---	---	---	---	---

\* Puntuación = 4-20

#### BMQ general (daño)

Daños generales	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>De acuerdo</i>	<i>Ni de acuerdo ni en desacuerdo</i>	<i>En desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>
La mayoría de los medicamentos generan adicción.	5	4	3	2	1
Los medicamentos hacen más mal que bien.	5	4	3	2	1
La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando.	5	4	3	2	1
Todos los medicamentos son venenos (tóxicos).	5	4	3	2	1

\* Puntuación = 4-20

Anexo 9: Informe favorable del CEICA



Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI14/0103  
29 de octubre de 2014

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/10/2014, Acta N° 17/2014 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: ESTUDIO DE ADHERENCIA A TIOPURINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**Investigador Principal: Marina Solano Sánchez. HCU Lozano Blesa**

**Versión protocolo: 22/10/2014**

**Versión hoja de información para los pacientes y consentimiento informado: 22/10/2014**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 29 de octubre de 2014

Fdo:

Dña. María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



## Anexo 10: Informe científico técnico del IIS-Aragón



## INFORME CIENTIFICO-TÉCNICO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

El proyecto con código ICS14/0022 titulado: *Estudio de adherencia a tiopurinas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, cuyo investigador principal es **Marina Solano Sánchez**, ha sido presentado para su evaluación por parte de esta Comisión de Investigación que, una vez evaluado, considera que:

- La hipótesis y los objetivos son claros, concretos y con posibilidades de avance en el área de conocimiento en que se enmarca.
- La metodología es correcta, adecuada a los objetivos y bien planteada en sus distintos aspectos.
- La factibilidad es alta, dada la consistencia del grupo investigador, su trayectoria investigadora y su experiencia en esta línea.
- La relevancia científica y sanitaria prevista es importante.

Por todo ello, esta Comisión de Investigación considera que el proyecto es **viable**,

Zaragoza, a 27 de febrero de 2014

**Ángel Lanas Arbeloa**

Presidente Comisión Investigación



**Anexo 11: Anexo de tablas adicionales***Tabla A1: Distribución de acuerdo con la clasificación de Montreal para EC.*

<b>Clasificación Montreal EC</b>	<b>n (%)</b>
Montreal-A: Edad al diagnóstico (A):	
A1: 16 años o menos	6 (7.50%)
A2: 17-40 años	57 (71.2%)
A3: > 40 años	17 (21.2%)
Montreal-L: Localización (L):	
L1 Íleon terminal	24 (30.0%)
L2 Colon	11 (13.8%)
L2+L4 (colon + tracto digestivo alto)	1 (1.25%)
L3 Ileocólica	41 (51.2%)
L3+L4 (ileocólica+tracto digestivo alto)	3 (3.75%)
Montreal-B: Patrón clínico (B):	
B1 Inflamatorio	31 (38.8%)
B1p (inflamatorio con afección perianal asociada)	6 (7.50%)
B2 Estenosante	15 (18.8%)
B2p (estenosante con afección perianal asociada)	5 (6.25%)
B3 Fistulizante	14 (17.5%)
B3p (fistulizante con afección perianal asociada)	9 (11.2%)

*Tabla A2: Distribución de acuerdo con la clasificación de Montreal para CU.*

<b>Clasificación Montreal CU</b>	<b>n (%)</b>
Extensión (E):	
E1) Proctitis ulcerosa	9 (22.5%)
E2) Colitis izquierda (o colitis distal)	13 (32.5%)
E3) Colitis extensa (pancolitis)	18 (45.0%)
Gravedad (S): ver índice de Truelove-Witts, anexo	
S1) Colitis leve	16 (40.0%)
S2) Colitis moderada	13 (32.5%)
S3) Colitis grave	11 (27.5%)

- Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.
- Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
- Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (toxicidad) sistémica grave.

Tabla A3: Escala de Clínica Mayo para la valoración clínica de CU.

Parámetro	0	1	2	3
Frecuencia de deposiciones	Normal para el paciente	1-2 más de lo normal	3-4 más de lo normal	≥5 de lo normal
Rectorragia	No	Hilos de sangre en <50% de las veces	Sangre evidente en la mayor parte de las veces	Sólo sangre en las deposiciones
Valoración del médico	Normal	Leve	Moderada	Grave

≤ 2 puntos: Remisión.  
 3-5 puntos: Actividad leve.  
 6-10 puntos: Actividad moderada.  
 11-12 puntos: Actividad grave

Tabla A4: Índice de actividad clínica de Harvey-Bradshaw modificado.

Variable	Puntuación
<b>A) N.º diario de deposiciones</b>	
- Por cada deposición	1
<b>B) Dolor abdominal</b>	
- Ninguno	0
- Leve	1
- Moderado	2
- Muy intenso	3
<b>C) Estado general</b>	
- Bueno	0
- Regular	1
- Malo	2
- Muy malo	3
- Terrible	4
<b>D) Masa abdominal</b>	
- Ausente	0
- Dudosa	1
- Definida	2
- Definida y dolorosa	3
<b>E) Manifestaciones extradigestivas</b>	
- Por cada manifestación	1

Índice A+B+C+D+E  
 ⇒ Brote leve: 0-5  
 ⇒ Brote moderado: 6-10  
 ⇒ Brote grave: >10

Tabla A5 : Número de brotes y gravedad de estos en la muestra

	n (%)
<b>BROTOS</b>	
No	23 (19.2%)
Si	97 (80.8%)
Nº de brotes: mediana (rango)	3.00 (1-14)
<b>Necesidad de corticoides</b>	
No	8 (8.08%)
Si	91 (91.9%)
<b>BROTE 1</b>	
Grave	33 (34.0%)
Leve	23 (23.7%)
Moderado	41 (42.3%)
<b>BROTE 2</b>	
Grave	13 (14.9%)
Leve	27 (31.0%)
Moderado	47 (54.0%)
<b>BROTE 3</b>	
Grave	9 (15.0%)
Leve	21 (35.0%)
Moderado	30 (50.0%)
<b>BROTE 4</b>	
Grave	5 (10.6%)
Leve	13 (27.7%)
Moderado	29 (61.7%)
<b>BROTE 5</b>	
Grave	6 (17.1%)
Leve	10 (28.6%)
Moderado	19 (54.3%)
<b>BROTE 6</b>	
Grave	3 (12.5%)
Leve	8 (33.3%)
Moderado	13 (54.2%)
<b>BROTE 7</b>	
Grave	2 (13.3%)
Leve	6 (40.0%)
Moderado	7 (46.7%)
<b>BROTE 8</b>	
Grave	1 (14.3%)
Leve	2 (28.6%)
Moderado	4 (57.1%)
<b>BROTE 9</b>	
Grave	2 (50.0%)
Leve	2 (50.0%)
<b>BROTE 10</b>	
Grave	1 (33.3%)
Leve	2 (66.7%)
<b>BROTE 11</b>	
Leve	2 (66.7%)

Moderado	1 (33.3%)
<b>BROTE 12</b>	
Leve	2 (66.7%)
Moderado	1 (33.3%)
<b>BROTE 13: Grave</b>	<b>1 (100%)</b>
<b>BROTE 14: Grave</b>	<b>1 (100%)</b>

#### Análisis de adherencia según MMAS.-4 como variable no dicotómica

Tabla A6: relación entre adherencia medida mediante metabolitos y adherencia mediante MMAS-4 (no dicotómica).

	[ALL] N=107	Buena adherencia N=79	Mala Adherencia N=0	Moderada adherencia N=28	p.overall
Selinger:					0.177
Adherent	13 (12.15%)	12 (15.19%)	0 (.%)	1 (3.57%)	
Partial.Adherence	94 (87.85%)	67 (84.81%)	0 (.%)	27 (96.43%)	

Tabla A7: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y necesidad de tratamiento biológico.

	n=120	Buena adherencia n=69	Mala adherencia n=51	Moderada adherencia n=29	p
<b>Indicación</b>					
Mantenimiento	87 (72.50%)	65 (72.22%)	1 (100%)	21 (72.41%)	0.617
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	5 (5.56%)	0 (0%)	0 (0%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	4 (4.44%)	0 (0%)	3 (10.34%)	
Otro tratamiento concomitante	21 (17.50%)	16 (17.78%)	0 (0%)	5 (17.24%)	
<b>Fármaco</b>					
AZA	86 (71.67%)	62 (68.89%)	0 (0%)	24 (82.76%)	0.088
MCP	34 (28.33%)	28 (31.11%)	1 (100%)	5 (17.24%)	
<b>Biológicos</b>					
Adalimumab	16 (13.33%)	12 (13.33%)	0 (0%)	4 (13.79%)	0.693
Golimumab	1 (0.83%)	1 (1.11%)	0 (0%)	0 (0%)	
Infliximab	6 (5%)	3 (3.33%)	0 (0%)	3 (10.34%)	
Ninguno	96 (80%)	73 (81.11%)	1 (100%)	22 (75.86%)	
<b>Ciclosporina</b>	1 (0.83%)	1 (1.11%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla A8: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y necesidad de corticoides.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
Corticoides:					0.403
No	29 (24.17%)	19 (21.11%)	0 (0.00%)	10 (34.48%)	
Yes	91 (75.83%)	71 (78.89%)	1 (100.00%)	19 (65.52%)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A9: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y hospitalizaciones y su número.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
Hospitalizaciones:					0.848
No	27 (22.50%)	20 (22.22%)	0 (0.00%)	7 (24.14%)	
Yes	93 (77.50%)	70 (77.78%)	1 (100.00%)	22 (75.86%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	3.00 [3.00;3.00]	1.50 [1.00;2.00]	0.214

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A10: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) e intervenciones quirúrgicas.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
Intervenciones:					0.640
No	85 (70.83%)	65 (72.22%)	1 (100.00%)	19 (65.52%)	
Yes	35 (29.17%)	25 (27.78%)	0 (0.00%)	10 (34.48%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	. [.:]	1.00 [1.00;1.75]	0.858

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A11: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y brotes.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
Brotos:					0.416
No	23 (19.17%)	15 (16.67%)	0 (0.00%)	8 (27.59%)	
Yes	97 (80.83%)	75 (83.33%)	1 (100.00%)	21 (72.41%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	3.00 [1.25;5.00]	2.00 [2.00;2.00]	2.00 [0.00;4.00]	0.324
BROTOS_MAS_DE_UNO:					0.606
0	23 (19.17%)	15 (16.67%)	0 (0.00%)	8 (27.59%)	
1	10 (8.33%)	8 (8.89%)	0 (0.00%)	2 (6.90%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	67 (74.44%)	1 (100.00%)	19 (65.52%)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A12: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y marcadores serológicos.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
ALT	17.00 [11.75;28.00]	17.00 [12.00;24.75]	28.00 [28.00;28.00]	15.00 [10.00;33.00]	0.670
AST	21.00 [17.00;24.25]	20.50 [16.25;24.00]	25.00 [25.00;25.00]	23.00 [17.00;25.00]	0.427
FA	57.50 [45.75;73.25]	56.50 [45.25;68.50]	54.00 [54.00;54.00]	63.00 [46.00;85.00]	0.627
GGT	19.00 [12.00;28.00]	17.00 [12.00;25.75]	9.00 [9.00;9.00]	23.00 [16.00;45.00]	<u>0.011</u>
HB	14.10 [13.17;15.22]	13.95 [13.03;15.17]	11.80 [11.80;11.80]	14.60 [13.70;15.60]	<u>0.055</u> 0.134
Hemoglobina:					
Anemia	12 (10.00%)	9 (10.00%)	1 (100.00%)	2 (6.90%)	
Normal	108 (90.00%)	81 (90.00%)	0 (0.00%)	27 (93.10%)	
Leucocitos	5.80 [4.69;6.93]	5.60 [4.62;6.57]	4.20 [4.20;4.20]	6.40 [5.30;7.40]	0.127
LEUCOCITOS_rec:					1.000
Inflamación	5 (4.17%)	4 (4.44%)	0 (0.00%)	1 (3.45%)	
Remisión	115 (95.83%)	86 (95.56%)	1 (100.00%)	28 (96.55%)	
Linfocitos	1.60 [0.98;2.20]	1.60 [1.02;2.15]	0.40 [0.40;0.40]	1.70 [0.90;2.20]	0.276
PCR	0.17 [0.03;0.42]	0.09 [0.03;0.33]	0.17 [0.17;0.17]	0.33 [0.11;0.62]	0.162
PCR_rec:					0.706
infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.52%)	3 (3.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
infección viral/proceso inflamatorio leve	12 (10.08%)	10 (11.24%)	0 (0.00%)	2 (6.90%)	
Remisión	104 (87.39%)	76 (85.39%)	1 (100.00%)	27 (93.10%)	
Plaquetas	229.00 [188.75;262.25]	224.50 [180.00;264.25]	299.00 [299.00;299.00]	237.00 [207.00;261.00]	0.245
PLAQUETAS_rec:					1.000
Inflamación	2 (1.67%)	2 (2.22%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Remisión	118 (98.33%)	88 (97.78%)	1 (100.00%)	29 (100.00%)	
PMN	3.50 [2.60;4.43]	3.40 [2.50;4.30]	1.20 [1.20;1.20]	3.90 [3.30;4.50]	<u>0.089</u>
VCM	97.15 [92.27;99.85]	97.70 [92.80;100.00]	105.60 [105.60;105.60]	95.30 [90.50;98.80]	<u>0.084</u> <u>0.017</u>
VCM_rec:					
Déficit B12/fólico	2 (1.67%)	1 (1.11%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	6 (6.67%)	0 (0.00%)	4 (13.79%)	
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	83 (92.22%)	0 (0.00%)	25 (86.21%)	

Tabla A13: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y clasificación de Montreal para EC (cuestionario como variable no dicotómica).

	[ALL] N=80	Buena adherencia N=57	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=22	p.overall
MONTREAL_A:					0.555
16 años o menos	6 (7.50%)	6 (10.53%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
17-40 años	57 (71.25%)	39 (68.42%)	1 (100.00%)	17 (77.27%)	
40 años	17 (21.25%)	12 (21.05%)	0 (0.00%)	5 (22.73%)	
	[ALL] N=80	Buena adherencia N=57	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=22	p.overall
MONTREAL_L:					0.940
L1	24 (30.00%)	16 (28.07%)	0 (0.00%)	8 (36.36%)	
L2	11 (13.75%)	9 (15.79%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	
L3	41 (51.25%)	29 (50.88%)	1 (100.00%)	11 (50.00%)	
L2+L4	1 (1.25%)	1 (1.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
L3+L4	3 (3.75%)	2 (3.51%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	
	[ALL] N=80	Buena adherencia N=57	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=22	p.overall
MONTREAL_B:					0.559
B1	31 (38.75%)	19 (33.33%)	1 (100.00%)	11 (50.00%)	
B2	15 (18.75%)	14 (24.56%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	
B3	14 (17.50%)	10 (17.54%)	0 (0.00%)	4 (18.18%)	
B1p	6 (7.50%)	4 (7.02%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	
B2p	5 (6.25%)	4 (7.02%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	
B3p	9 (11.25%)	6 (10.53%)	0 (0.00%)	3 (13.64%)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A14: relación entre adherencia medida mediante MMAS-4 (no dicotómica) y características sociodemográficas.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
Tiempo de Seguimiento	11.06 [5.17;17.29]	11.44 [5.22;17.74]	20.77 [20.77;20.77]	7.56 [5.16;15.61]	0.286
Sexo:					0.286
Hombre	58 (48.33%)	41 (45.56%)	0 (0.00%)	17 (58.62%)	
Mujer	62 (51.67%)	49 (54.44%)	1 (100.00%)	12 (41.38%)	
Tabaco diagnóstico:					0.205
No	58 (48.33%)	47 (52.22%)	0 (0.00%)	11 (37.93%)	
Yes	62 (51.67%)	43 (47.78%)	1 (100.00%)	18 (62.07%)	
Tabaco:					0.286
No fumador	54 (45.00%)	44 (48.89%)	0 (0.00%)	10 (34.48%)	
Fumador activo	30 (25.00%)	20 (22.22%)	1 (100.00%)	9 (31.03%)	
Ex fumador	36 (30.00%)	26 (28.89%)	0 (0.00%)	10 (34.48%)	
Exposición AINES:					<u>0.022</u>
No	92 (77.31%)	74 (82.22%)	0 (0.00%)	18 (64.29%)	
Yes	27 (22.69%)	16 (17.78%)	1 (100.00%)	10 (35.71%)	
Edad Fecha del Cuestionario	43.50 [35.75;55.00]	45.50 [36.00;55.75]	47.00 [47.00;47.00]	39.00 [33.00;51.00]	0.221
Peso	69.00 [58.00;78.50]	68.00 [56.50;78.00]	58.00 [58.00;58.00]	70.00 [61.00;80.00]	0.518

Hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con el consumo de AINES y AINES, de manera que entre los pacientes con buena adherencia el 82.22% no tomaba AINES mientras que entre los pacientes con mala adherencia el 100% tomaba AINES. En el caso de los pacientes con adherencia moderada el 64.29% no tomaban AINES mientras que el 35.71% sí. Esto se traduce en una mejor adherencia en el grupo de pacientes que no toma AINES.

#### Adherencia medida con metabolitos (Selinger)

Tabla A15: Relación entre adherencia y necesidad de tratamientos biológicos y CyA.

:	n=107	Adherente n=13	Adherencia parcial n=94	p
Adalimumab	13 (12.15%)	2 (15.38%)	11 (84.62%)	0.890
Golimumab	1 (0.93%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
Infliximab	6 (5.61%)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
Ninguno	86 (80.37%)	11 (12.79%)	75 (87.21%)	
Ciclosporina	1 (0.93%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	

Tabla A16: relación entre la adherencia al tratamiento y la dosis de AZA -MCP utilizada.

	[ALL] N=79	Adherent N=8	Partial.Adherence N=71	p.overall
DOSIS_AZA	150.00 [100.00;150.00]	150.00 [100.00;156.25]	150.00 [100.00;150.00]	0.388

	[ALL] N=28	Adherent N=5	Partial.Adherence N=23	p.overall
DOSIS_MCP	50.00 [50.00;75.00]	50.00 [50.00;50.00]	50.00 [50.00;75.00]	0.623

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Tabla A17: relación entre la adherencia al tratamiento y los parámetros bioquímicos en el momento de la extracción.

	Global n=107	Adherente n=13	Parcial n=94	p
ALT	16.00 (11.00;25.00)	23.00 (12.00;28.00)	16.00 (11.00;24.00)	0.294
AST	20.00 (16.00;24.00)	21.00 (18.00;26.00)	20.00 (16.00;24.00)	0.395
FA	58.00 (45.50;73.50)	54.00 (43.00;60.00)	60.50 (46.00;75.00)	0.250
GGT	19.00 (12.00;28.50)	17.00 (11.00;28.00)	19.00 (12.00;28.75)	0.541
HB	14.10 (13.10;15.15)	13.20 (12.70;14.80)	14.30 (13.22;15.20)	0.215
Hemoglobina:				0.353
Anemia	11 (10.28%)	0 (0.00%)	11 (11.70%)	
Normal	96 (89.72%)	13 (100.00%)	83 (88.30%)	
Leucocitos	5.80 (4.64;6.95)	5.10 (4.20;7.00)	5.80 (4.68;6.88)	0.654
LEUCOCITOS_rec:				0.484
Inflamación	5 (4.67%)	1 (7.69%)	4 (4.26%)	
Remisión	102 (95.33%)	12 (92.31%)	90 (95.74%)	
Linfocitos	1.60 (0.90;2.05)	1.40 (1.00;1.80)	1.60 (0.90;2.20)	0.431
PCR	0.17 (0.04;0.47)	0.16 (0.05;0.32)	0.17 (0.03;0.49)	0.973
PCR_rec:				0.563
Infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.83%)	0 (0.00%)	3 (3.23%)	
Infección viral/proceso inflamatorio leve	11 (10.38%)	0 (0.00%)	11 (11.83%)	
Remisión	92 (86.79%)	13 (100.00%)	79 (84.95%)	
Plaquetas	225.00 (182.50;261.50)	193.00 (169.00;248.00)	230.00 (194.25;261.75)	0.145
PLAQUETAS_rec:				1.000
Inflamación/actividad	2 (1.87%)	0 (0.00%)	2 (2.13%)	
Remisión	105 (98.13%)	13 (100.00%)	92 (97.87%)	
PMN	3.50 (2.65;4.60)	3.10 (2.70;5.20)	3.50 (2.62;4.57)	0.567
VCM	96.90 (92.60;99.75)	98.60 (97.40;100.90)	96.65 (92.23;99.70)	0.066
VCM_rec:				0.641
Déficit B12/fólico	1 (0.93%)	0 (0.00%)	1 (1.06%)	
Déficit Fe	8 (7.48%)	0 (0.00%)	8 (8.51%)	
Remisión/tiopurinas	98 (91.59%)	13 (100.00%)	85 (90.43%)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A18: relación entre las características demográficas de los pacientes y la adherencia.

	[ALL] N=107	Adherent N=13	Partial.Adherence N=94	p.overall
Peso	69.00 [58.00;78.00]	62.50 [56.00;70.00]	70.00 [58.50;79.50]	0.218
Sexo:				0.282
Hombre	52 (48.60%)	4 (7.69%)	48 (92.31%)	
Mujer	55 (51.40%)	9 (16.36%)	46 (83.64%)	
Exposición AINES:				1.000
No	83 (78.30%)	10 (12.05%)	73 (87.95%)	
Yes	23 (21.70%)	3 (13.04%)	20 (86.96%)	
Asociación con alopurinol: 0	107 (100.00%)	13 (12.15%)	94 (87.85%)	.
Tabaco CTUALIDAD:				0.446
No fumador	49 (45.79%)	8 (16.33%)	41 (83.67%)	
Fumador activo	27 (25.23%)	3 (11.11%)	24 (88.89%)	
Ex fumador	31 (28.97%)	2 (6.45%)	29 (93.55%)	
Tabaco al diagnóstico:				0.530
No	53 (49.53%)	8 (15.09%)	45 (84.91%)	
Yes	54 (50.47%)	5 (9.26%)	49 (90.74%)	
Edad Fecha del Cuestionario	44.00 [35.50;55.50]	43.00 [38.00;53.00]	44.50 [34.25;56.00]	0.951

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A19: Clasificación de Montreal EC. Relación entre la edad al dx y adherencia.

	n=72	Adherente n=6	Adherencia parcial n=66	p
MONTREAL_A:				
16 años o menos	6 (8.33%)	1 (16.67%)	5 (7.58%)	0.273
17-40 años	50 (69.44%)	5 (83.33%)	45 (68.18%)	
40 años	16 (22.22%)	0 (0.00%)	16 (24.24%)	

De los 72 pacientes con EC a los que se les midieron metabolitos predominan los pacientes con adherencia parcial en todos los grupos de edad, siendo mayor la diferencia a favor de la adherencia parcial en el grupo de edad de entre 17-40 años.

Tabla A20: Clasificación de Montreal EC. Relación entre la localización y adherencia.

	n=72	Adherente n=6	Adherencia parcial n=66	p
MONTREAL_L:				
L1	23 (31.94%)	3 (50.00%)	20 (30.30%)	0.490
L2	9 (12.50%)	1 (16.67%)	8 (12.12%)	
L3	38 (52.78%)	2 (33.33%)	36 (54.55%)	
L3+L4	2 (2.78%)	0 (0.00%)	2 (3.03%)	

Un total de 23 pacientes tenían afectación ileal, de los cuales 23 presentaban una adherencia parcial y 3 completa. Nueve pacientes tenían una afectación cólica, de los cuales 8 presentaban una adherencia parcial y sólo 1 tenía adherencia completa. La mayor parte de pacientes con EC tenían afectación ileocólica, de éstos la mayoría (n=36) presentaban adherencia parcial mientras que 2 tenían adherencia completa. Únicamente 2 pacientes tenían afectación del tracto digestivo superior, además de afectación ileocólica y en este grupo el 100% mostró adherencia parcial.

Tabla A21: Clasificación de Montreal EC. Relación entre el patrón de la enfermedad y adherencia.

	N=72	Adherente N=6	Adherencia parcial N=66	p
MONTREAL_B:				
B1	28 (38.89%)	2 (33.33%)	26 (39.39%)	0.693
B2	15 (20.83%)	1 (16.67%)	14 (21.21%)	
B3	12 (16.67%)	2 (33.33%)	10 (15.15%)	
B1p	5 (6.94%)	0 (0.00%)	5 (7.58%)	
B2p	5 (6.94%)	1 (16.67%)	4 (6.06%)	
B3p	7 (9.72%)	0 (0.00%)	7 (10.61%)	

El patrón predominante fue el inflamatorio, seguido del estenosante y finalmente el penetrante. Entre los pacientes con patrón inflamatorio hubo 5 con afectación perianal, lo mismo que entre los pacientes con patrón estenosante. De entre los pacientes con patrón penetrante en 7 casos había afectación perineal. En todos los casos la adherencia fue parcial.

Tabla A22: Clasificación de Montreal CU. Relación entre la extensión de la enfermedad y la adherencia.

	n=35	Adherente n=7	Adh. parcial n=28	p
MONTREAL-E:				
E1	8 (22.86%)	1 (14.29%)	7 (25.00%)	0.650
E2	13 (37.14%)	2 (28.57%)	11 (39.29%)	
E3	14 (40.00%)	4 (57.14%)	10 (35.71%)	

Ocho presentaban proctitis, de éstos 7 mostraban una adherencia parcial y solamente 1 mostraba una adherencia completa. Trece tenían colitis izquierda, de los cuales 11 tenían una adherencia parcial y solamente 2 de ellos mostraban una adherencia completa. La mayoría de los paciente con CU tenían pancolitis, 10 de los cuales tenían adherencia parcial y solamente 4 tenían adherencia completa.

Tabla A23: Clasificación de Montreal CU. Relación entre la gravedad y la adherencia.

	n=35	Adherente n=7	Adh. parcial n=28	p
MONTREAL_S:				
S1	14 (40.00%)	1 (14.29%)	13 (46.43%)	0.315
S2	11 (31.43%)	3 (42.86%)	8 (28.57%)	
S3	10 (28.57%)	3 (42.86%)	7(25.00%)	

Catorce pacientes debutaron con brote leve de CU, 13 de los cuales mostraron una adherencia parcial al tratamiento. Sólo 1 mostró una adherencia completa. Once pacientes tuvieron brote moderado al diagnóstico de la enfermedad, de los cuales 8 mostraron una adherencia parcial a las tiopurinas y 3 adherencia completa. 10 pacientes tuvieron un debut grave, de los cuales 7 tuvieron una adherencia parcial y sólo 3 completa.

Tabla A24: Relación entre adherencia y la existencia de intervenciones quirúrgicas previas.

	n=107	Adherente n=13	Adherencia parcial n=94	p
Intervenciones:				
No	77 (71.96%)	11 (14.29%)	66 (85.71%)	0.345
Yes	30 (28.04%)	2 (6.67%)	28 (93.33%)	
IQ_MAS_DE_UNO:				
0	77 (71.96%)	11 (14.29%)	66 (85.71%)	0.685
1	22 (20.56%)	2 (9.09%)	20 (90.91%)	
Mas de Uno	8 (7.48%)	0 (0.00%)	8 (100.00%)	
IQ_N	1.00 (1.00;1.75)	1.00 (1.00;1.00)	1.00 (1.00;2.00)	0.391

De los 107 pacientes a los que se les midieron metabolitos 30 precisaron cirugía, de los cuales 28 tenían una adherencia parcial y sólo 2 una adherencia completa. Entre los 77 que no precisaron cirugía, 66 tenían una adherencia parcial y 11 completa.

Entre los que necesitaron cirugía, en el grupo de buena adherencia hubo 2 pacientes que necesitaron 1 única cirugía frente a 20 pacientes del grupo de adherencia parcial. Así mismo, sólo hubo 8 pacientes que precisaron más de 1 cirugía, y fueron

pertencientes al grupo de adherencia parcial. La mediana del número de cirugías fue de 1 en ambos grupos.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas

*Tabla A25: Relación entre adherencia y la necesidad de hospitalizaciones previas.*

	n=107	Adherente n=13	Adh. parcial n=94	p
Hospitalizaciones:				
No	25 (23.36%)	2 (15.38%)	23 (24.47%)	0.728
Yes	82 (76.64%)	11 (84.62%)	71 (75.53%)	
Hospitalizaciones:				
0	25 (23.36%)	2 (15.38%)	23 (24.47%)	0.868
1	33 (30.84%)	4 (30.77%)	29 (30.85%)	
>1	49 (45.79%)	7 (53.85%)	42 (44.68%)	
Núm Hospitalizaciones	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.960

De los 107 pacientes a los que se les midieron metabolitos 82 precisaron ingreso hospitalario. De éstos 71 tenían una adherencia parcial y 11 completa. Entre los 25 pacientes que no necesitaron ingreso hospitalario, 23 tenían una adherencia parcial y sólo 2 completa. Entre el grupo de buena adherencia 4 pacientes necesitaron 1 única hospitalización y 7 más de una; frente a los 29 y 42 del grupo de adherencia parcial respectivamente. La mediana del número de hospitalizaciones en ambos grupos fue de 2. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## IBDQ-10

*Tabla A26: IBDQ 10: Global.*

	n=120
<b>1. ¿con qué frecuencia la sensación de fatiga o de estar cansado y exhausto le ha supuesto un problema durante las dos últimas semanas?</b>	
A veces	31 (25.83%)
Casi nunca	17 (14.17%)
Casi siempre	13 (10.83%)
Nunca	24 (20.00%)
Pocas veces	15 (12.50%)
Siempre	7 (5.83%)
Una buena parte del tiempo	13 (10.83%)
<b>2. ¿con que frecuencia durante las dos últimas semanas ha tenido que retrasar o cancelar un compromiso social debido a su problema intestinal?</b>	
A veces	15 (12.50%)
Casi nunca	18 (15.00%)
Casi siempre	1 (0.83%)
Nunca	67 (55.83%)
Pocas veces	9 (7.50%)
Siempre	3 (2.50%)
Una buena parte del tiempo	7 (5.83%)

<b>3. ¿cuánta dificultad ha tenido, debido a sus problemas intestinales, para llevar a cabo actividades deportivas o de ocio que le hubiera gustado hacer durante las dos últimas semanas?</b>	
Apenas ninguna dificultad	21 (17.50%)
Bastante dificultad	9 (7.50%)
Cierta dificultad	15 (12.50%)
Mucha dificultad	7 (5.83%)
Muchísima dificultad; imposibilidad de realizar las actividades	6 (5.00%)
Ninguna dificultad: los problemas intestinales no limitaron las actividades deportivas o de ocio	45 (37.50%)
Poca dificultad	17 (14.17%)
<b>4. ¿con qué frecuencia durante las dos últimas semanas ha sufrido dolor en el abdomen?</b>	
A veces	24 (20.00%)
Casi nunca	13 (10.83%)
Casi siempre	10 (8.33%)
Nunca	39 (32.50%)
Pocas veces	20 (16.67%)
Siempre	6 (5.00%)
Una buena parte del tiempo	8 (6.67%)
<b>5. ¿con qué frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido deprimido o desanimado?</b>	
A veces	23 (19.17%)
Casi nunca	19 (15.83%)
Casi siempre	5 (4.17%)
Nunca	43 (35.83%)
Pocas veces	17 (14.17%)
Siempre	5 (4.17%)
Una buena parte del tiempo	8 (6.67%)
<b>6. ¿en general, durante las dos últimas semanas, ¿cómo considera el problema que le ha supuesto expulsar grandes cantidades de gases?</b>	
Apenas ningún problema	19 (15.83%)
Ningún problema	30 (25.00%)
Poco problema	30 (25.00%)
Un cierto problema	17 (14.17%)
Un gran problema	8 (6.67%)
Un problema muy importante	5 (4.17%)
Un problema significativo	11 (9.17%)
<b>7. ¿en general, durante las dos últimas semanas, ¿cómo considera el problema que le ha supuesto el mantenerse o llegar al peso deseado?</b>	
Apenas ningún problema	12 (10.00%)
Ningún problema	45 (37.50%)
Poco problema	22 (18.33%)
Un cierto problema	15 (12.50%)
Un gran problema	10 (8.33%)
Un problema muy importante	10 (8.33%)
Un problema significativo	6 (5.00%)
<b>8. ¿con qué frecuencia durante las dos últimas semanas se ha sentido relajado y sin tensión?</b>	
A veces	20 (16.67%)

Casi siempre	22 (18.33%)
La mayoría de las veces	16 (13.33%)
Nunca	5 (4.17%)
Pocas veces	28 (23.33%)
Siempre	12 (10.00%)
Una buena parte del tiempo	17 (14.17%)
<b>9. ¿con cuánta frecuencia durante las dos últimas semanas ha tenido la sensación de tener que ir al baño incluso teniendo el intestino vacío?</b>	
A veces	24 (20.00%)
Casi nunca	24 (20.00%)
Casi siempre	7 (5.83%)
Nunca	35 (29.17%)
Pocas veces	17 (14.17%)
Siempre	2 (1.67%)
Una buena parte del tiempo	11 (9.17%)
<b>10. ¿con cuánta frecuencia durante las dos últimas semanas se ha enfadado debido a su problema intestinal?</b>	
A veces	20 (16.67%)
Casi nunca	28 (23.33%)
Casi siempre	3 (2.50%)
Nunca	47 (39.17%)
Pocas veces	15 (12.50%)
Siempre	1 (0.83%)
Una buena parte del tiempo	6 (5.00%)

Tabla A27: IBDQ-10 en dependencia del tipo de EII.

	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	p
IBDQ_1	4.00 (3.00;6.00)	4.00 (3.00;6.00)	4.50 (3.75;6.25)	0.497
IBDQ_2	7.00 (5.00;7.00)	7.00 (5.00;7.00)	7.00 (5.75;7.00)	0.472
IBDQ_3	6.00 (4.00;7.00)	6.00 (4.00;7.00)	6.00 (4.75;7.00)	0.521
IBDQ_4	5.00 (4.00;7.00)	5.00 (4.00;7.00)	5.00 (4.00;7.00)	0.914
IBDQ_5	6.00 (4.00;7.00)	5.00 (4.00;7.00)	6.00 (4.00;7.00)	0.462
IBDQ_6	5.00 (4.00;6.25)	5.00 (4.00;6.00)	5.00 (4.00;7.00)	0.413
IBDQ_7	5.00 (4.00;7.00)	5.00 (4.00;7.00)	5.50 (4.00;7.00)	0.879
IBDQ_8	4.00 (2.00;6.00)	4.00 (3.00;6.00)	4.00 (2.00;6.00)	0.930
IBDQ_9	5.00 (4.00;7.00)	5.00 (4.00;6.00)	6.00 (4.00;7.00)	0.201
IBDQ_1	6.00 (4.75;7.00)	6.00 (4.00;7.00)	6.00 (5.00;7.00)	0.792
IBDQ	52.00 (41.00;62.00)	51.50 (40.75;59.25)	53.00 (43.50;64.00)	0.365

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A28: IBDQ-10 y necesidad y número de cirugías.

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	52.00 [42.00;62.00]	49.00 [39.50;59.50]	0.537

	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	52.00 [42.00;62.00]	53.50 [45.00;60.50]	39.00 [32.50;53.00]	0.274

Tabla A29: IBDQ-10 y hospitalizaciones.

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	51.00 [46.50;60.00]	52.00 [40.00;62.00]	0.806

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A30: IBDQ-10 y Clasificación de Montreal para EC: Edad-A.

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
IBDQ	51.50 [40.75;59.25]	53.50 [42.75;59.75]	52.00 [43.00;60.00]	51.00 [36.00;58.00]	0.607

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y edad.

Tabla A31: IBDQ-10 y Clasificación de Montreal para EC: Localización-L.

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
IBDQ	51.50 [40.75;59.25]	52.50 [49.25;58.00]	55.00 [40.50;61.00]	48.00 [39.00;58.00]	35.00 [35.00;35.00]	65.00 [56.00;66.00]	0.380

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y la localización de la EC.

Tabla A32: IBDQ-10 y Clasificación de Montreal para EC: Patrón-B.

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3p N=9	p.overall
IBDQ	51.50 [40.75;59.25]	52.00 [45.50;58.00]	52.00 [38.00;58.50]	49.50 [42.00;58.75]	45.00 [37.00;50.00]	55.00 [54.00;57.00]	58.00 [40.00;62.00]	0.860

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A33: IBDQ-10 y clasificación de Montreal para CU: Extensión-E.

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
IBDQ	53.00 [43.50;64.00]	49.00 [42.00;59.00]	54.00 [44.00;63.00]	55.00 [48.25;64.00]	0.622

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y la mayor o menor extensión de la CU.

Tabla A34: IBDQ-10 y clasificación de Montreal para CU: Gravedad-S.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
IBDQ	53.00 [43.50;64.00]	56.50 [47.25;64.50]	47.00 [33.00;57.00]	56.00 [50.00;64.00]	0.092

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

También se ha relacionado el cuestionario IBDQ-10 con las siguientes características sociodemográficas de los pacientes:

*Tabla A35: IBDQ-10 y sexo.*

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	54.50 [41.50;63.00]	51.00 [41.25;57.00]	0.172

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre percepción de calidad de vida y sexo.

*Tabla A36: IBDQ-10 y tabaco en el momento de entrevistar al paciente*

	[ALL] N=120	No fumador N=54	Fumador activo N=30	Ex fumador N=36	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	49.50 [41.00;58.75]	54.50 [47.75;62.75]	54.00 [37.25;60.50]	0.329

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre percepción de calidad de vida y hábitos tabáquicos en el momento de completar los cuestionarios (día de la entrevista clínica).

*Tabla A37: IBDQ-10 y AINES.*

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	53.50 [41.75;63.00]	50.00 [40.50;56.00]	0.180

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas

*Tabla A38: IBDQ-10 y adherencia mediante MMAS-4 no dicotómica.*

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
IBDQ	52.00 [41.00;62.00]	52.00 [41.25;62.75]	41.00 [41.00;41.00]	51.00 [45.00;58.00]	0.551

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## PHQ-2

*Tabla A39: Cuestionario PHQ-2*

	n=120
<b>1. Poco interés en hacer cosas o disfrutar poco al hacerlas</b>	



Casi todos los días	12 (10.00%)
Más de la mitad de los días	14 (11.67%)
Nunca	60 (50.00%)
Varios días	34 (28.33%)
<b>2. Sensación de decaimiento, depresión o falta de esperanza</b>	
Casi todos los días	10 (8.33%)
Más de la mitad de los días	12 (10.00%)
Nunca	62 (51.67%)
Varios días	36 (30.00%)

Tabla A40: Cuestionario PHQ-2 en dependencia del tipo de EII

	n=120	EC n=80	CU n=40	p
PHQ_1INTERES	0.50 (0.00;1.00)	1.00 (0.00;1.00)	0.00 (0.00;1.00)	0.458
PHQ_2DECAIMIENTO	0.00 (0.00;1.00)	1.00 (0.00;1.00)	0.00 (0.00;1.00)	0.257
Total PHQ	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	0.234
PHQ:				
PHQ mayor 3	24 (20.00%)	16 (20.00%)	8 (20.00%)	1.000
PHQ menor 3	96 (80.00%)	64 (80.00%)	32 (80.00%)	

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A41. Relación entre PHQ-2 y adherencia de acuerdo con el cuestionario MMAS-4.

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
MMAS:				0.213
Buena adherencia	69 (57.50%)	17 (70.83%)	52 (54.17%)	
Mala Adherencia	51 (42.50%)	7 (29.17%)	44 (45.83%)	
MMAS_total_REC_3_Grupos:				0.834
Buena adherencia	90 (75.00%)	19 (79.17%)	71 (73.96%)	
Mala Adherencia	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (1.04%)	
Moderada adherencia	29 (24.17%)	5 (20.83%)	24 (25.00%)	

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A42: PHQ-2 en relación con la necesidad de biológicos.

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
Indicación:				0.377
Mantenimiento	87 (72.50%)	15 (62.50%)	72 (75.00%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	1 (4.17%)	4 (4.17%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	1 (4.17%)	6 (6.25%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	7 (29.17%)	14 (14.58%)	
Fármaco:				1.000
AZA	86 (71.67%)	17 (70.83%)	69 (71.88%)	
MCP	34 (28.33%)	7 (29.17%)	27 (28.12%)	
BIOLOGICOS:				0.635
Adalimumab	16 (13.33%)	5 (20.83%)	11 (11.46%)	
Golimumab	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (1.04%)	
Infliximab	6 (5.00%)	1 (4.17%)	5 (5.21%)	
Ninguno	96 (80.00%)	18 (75.00%)	78 (81.25%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (1.04%)	

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A43: PHQ-2 en relación con hospitalizaciones y su número.

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
Hospitalizaciones:				0.299
No	27 (22.50%)	3 (12.50%)	24 (25.00%)	
Yes	93 (77.50%)	21 (87.50%)	72 (75.00%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	0.324

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A44: PHQ-2 y Necesidad de cirugías y número.

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
Intervenciones:				0.451
No	85 (70.83%)	15 (62.50%)	70 (72.92%)	
Yes	35 (29.17%)	9 (37.50%)	26 (27.08%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;1.75]	0.433

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A45: PHQ-2 y clasificación de Montreal para EC: Edad – A.

	[ALL] N=80	PHQ mayor o igual a 3 N=16	PHQ menor 3 N=64	p.overall
MONTREAL_A:				0.216
16 años o menos	6 (7.50%)	1 (6.25%)	5 (7.81%)	
17-40 años	57 (71.25%)	9 (56.25%)	48 (75.00%)	
40 años	17 (21.25%)	6 (37.50%)	11 (17.19%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de sufrir depresión y la edad en el momento del diagnóstico de la EC.

Tabla A46: PHQ-2 y clasificación de Montreal para EC: Localización – L

	[ALL] N=80	PHQ mayor o igual a 3 N=16	PHQ menor 3 N=64	p.overall
MONTREAL_L:				0.073
L1	24 (30.00%)	1 (6.25%)	23 (35.94%)	
L2	11 (13.75%)	3 (18.75%)	8 (12.50%)	
L3	41 (51.25%)	12 (75.00%)	29 (45.31%)	
L2+L4	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (1.56%)	
L3+L4	3 (3.75%)	0 (0.00%)	3 (4.69%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto percepción de calidad de vida y la localización aunque sí que se observó una tendencia ( $p=0.073$ ) a mayor probabilidad de depresión en pacientes con afectación ileocólica, por tanto con enfermedad más compleja.

Tabla A47: PHQ-2 y clasificación de Montreal para EC: Patrón – B.

	[ALL] N=80	PHQ mayor o igual a 3 N=16	PHQ menor 3 N=64	p.overall
MONTREAL_B:				0.184
B1	31 (38.75%)	4 (25.00%)	27 (42.19%)	
B2	15 (18.75%)	4 (25.00%)	11 (17.19%)	
B3	14 (17.50%)	1 (6.25%)	13 (20.31%)	
B1p	6 (7.50%)	2 (12.50%)	4 (6.25%)	
B2p	5 (6.25%)	1 (6.25%)	4 (6.25%)	
B3p	9 (11.25%)	4 (25.00%)	5 (7.81%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de sufrir depresión y el patrón de la EC.

Tabla A48: PHQ-2 y clasificación de Montreal para CU: Gravedad – S.

	[ALL] N=40	PHQ mayor o igual a 3 N=8	PHQ menor 3 N=32	p.overall
MONTREAL_S:				<u>0.003</u>
S1	16 (40.00%)	0 (0.00%)	16 (50.00%)	
S2	13 (32.50%)	6 (75.00%)	7 (21.88%)	
	[ALL] N=40	PHQ mayor o igual a 3 N=8	PHQ menor 3 N=32	p.overall
S3	11 (27.50%)	2 (25.00%)	9 (28.12%)	

Se objetivó mayor porcentaje de pacientes con depresión entre los pacientes con debut de la CU moderado ( $p=0,03$ )

Tabla A49: PHQ-2 y clasificación de Montreal para CU: Extensión – E.

	[ALL] N=40	PHQ mayor o igual a 3 N=8	PHQ menor 3 N=32	p.overall
MONTREAL_E:				0.357
E1	9 (22.50%)	3 (37.50%)	6 (18.75%)	
E2	13 (32.50%)	3 (37.50%)	10 (31.25%)	
E3	18 (45.00%)	2 (25.00%)	16 (50.00%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la probabilidad de sufrir depresión y la extensión de la CU al debut de la enfermedad.

Tabla A50: PHQ-2 y características socio-demográficas

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
Tiempo de Seguimiento	11.06 [5.17;17.29]	10.34 [4.64;16.63]	11.06 [5.90;17.46]	0.679
Sexo:				0.964
Hombre	58 (48.33%)	11 (18.97%)	47 (81.03%)	
Mujer	62 (51.67%)	13 (20.97%)	49 (79.03%)	
Tabaco al diagnóstico:				0.964
No	58 (48.33%)	11 (18.97%)	47 (81.03%)	
Yes	62 (51.67%)	13 (20.97%)	49 (79.03%)	
Tabaco actualidad:				0.054
No fumador	54 (45.00%)	11 (20.37%)	43 (79.63%)	
Fumador activo	30 (25.00%)	2 (6.67%)	28 (93.33%)	
Ex fumador	36 (30.00%)	11 (30.56%)	25 (69.44%)	
Exposición AINES:				0.262
No	92 (77.31%)	16 (17.39%)	76 (82.61%)	
Yes	27 (22.69%)	8 (29.63%)	19 (70.37%)	
Edad Fecha del Cuestionario	43.50 [35.75;55.00]	42.00 [36.00;56.50]	44.00 [35.75;55.00]	0.748
Peso	69.00 [58.00;78.50]	70.00 [61.50;78.00]	68.00 [58.00;80.00]	0.765

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A51: PHQ-2 y tipo de EI.

	[ALL] N=120	PHQ mayor o igual a 3 N=24	PHQ menor 3 N=96	p.overall
DIAGNOSTICO:				1.000
EC	80 (66.67%)	16 (20.00%)	64 (80.00%)	
CU	40 (33.33%)	8 (20.00%)	32 (80.00%)	

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### BIPQ-8

Tabla A52: BIPQ-8 según tipo de EEI.

	[ALL] N=120	EC N=80	CU N=40	p.overall
BIPQ_1AFECTA	5.00 [3.00;6.00]	5.00 [3.00;6.25]	5.00 [3.00;6.00]	0.709
BIPQ_2DURARA	10.00 [10.00;10.00]	10.00 [9.00;10.00]	10.00 [10.00;10.00]	0.224
BIPQ_3CONTROL	7.00 [5.00;9.00]	7.00 [5.00;9.00]	6.50 [5.00;8.00]	0.696
BIPQ_4TTO	8.50 [8.00;10.00]	9.00 [8.00;10.00]	8.00 [7.00;10.00]	0.307
BIPQ_5SINTOMAS	6.00 [3.00;7.00]	5.50 [3.00;7.00]	6.00 [3.75;7.00]	0.917
BIPQ_6PREOCUPADO	6.00 [4.00;8.00]	6.00 [4.00;8.00]	6.00 [4.00;8.00]	0.902
BIPQ_7ENTIENDE	7.00 [5.75;9.00]	7.00 [5.00;9.00]	8.00 [6.00;9.00]	0.333
BIPQ_8EMOCIONALMENTE	5.00 [2.00;7.00]	5.00 [1.75;7.00]	5.00 [2.75;6.25]	0.982
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	41.00 [30.75;45.00]	38.00 [33.00;46.00]	0.976

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A53: BIPQ-8 según sexo.

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	38.50 [30.25;45.00]	40.00 [31.75;46.00]	0.565

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A54: BIPQ-8 y Tabaco en el momento de entrevistar al paciente: fumador-  
exfumador-nunca-fumador.

	[ALL] N=120	No N=58	Yes N=62	p.overall
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	40.00 [31.75;45.00]	40.50 [30.25;46.00]	0.969

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A55: BIPQ-8 y AINES.

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
BIPQ	40.00 [30.50;46.00]	38.00 [30.75;43.25]	43.00 [31.50;49.00]	<u>0.099</u>

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A56: BIPQ-8 y Características propias de la enfermedad según la clasificación de  
Montreal para EC: EDAD – A.

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
BIPQ	41.00 [30.75;45.00]	37.50 [28.25;45.25]	41.00 [31.00;45.00]	40.00 [32.00;42.00]	0.848

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A57: BIPQ-8 y Características propias de la enfermedad según la clasificación de  
Montreal para EC: LOCALIZACIÓN – L

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
BIPQ	41.00 [30.75;45.00]	41.00 [31.25;45.25]	37.00 [18.00;41.50]	41.00 [31.00;50.00]	42.00 [42.00;42.00]	43.00 [38.50;44.00]	0.616

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A58: BIPQ-8 y Características propias de la enfermedad según la clasificación de  
Montreal para EC: PATRÓN – B.

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3p N=9	p.overall
BIPQ	41.00 [30.75;45.00]	37.00 [28.50;46.50]	42.00 [37.00;47.50]	38.50 [34.25;42.75]	43.50 [40.50;48.75]	41.00 [33.00;46.00]	30.00 [18.00;41.00]	0.502

Tabla A59: BIPQ-8 y Características propias de la enfermedad según la clasificación de Montreal para Clasificación de Montreal para CU: GRAVEDAD – S

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BIPQ	38.00 [33.00;46.00]	38.00 [34.00;43.25]	46.00 [36.00;49.00]	38.00 [21.50;42.00]	0.230

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A60: BIPQ-8 y Características propias de la enfermedad según la clasificación de Montreal para Clasificación de Montreal para CU: EXTENSIÓN – E

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BIPQ	38.00 [33.00;46.00]	40.00 [38.00;45.00]	38.00 [34.00;46.00]	37.00 [30.00;44.50]	0.729

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla A61: BIPQ-8 y Hospitalizaciones (sí/no)

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	35.00 [31.50;47.50]	41.00 [30.00;45.00]	0.443

No hubo diferencias en relación a la percepción de la gravedad de la EII y el número de hospitalizaciones.

Tablas A62a y b: BIPQ-8 y N.º de cirugías (sí/no) (1 vs >1)

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	38.00 [31.00;46.00]	41.00 [30.50;43.50]	0.885

	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BIPQ	40.00 [30.75;46.00]	38.00 [31.00;46.00]	40.00 [29.75;42.00]	44.00 [36.00;53.00]	0.345

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la percepción de la EII y la necesidad y número de cirugías.

## EVA

Tabla A63: EVA según tipo de EII

	n=120	EC N=80	CU N=40	p
EVA	100 (89.14-100)	97.88 (84.19-100)	100 (90- 100)	0.052
EVA recodificada:				
Adherencia	99 (82.50%)	63 (78.75%)	36 (90.00%)	0.203
No Adherencia	21 (17.50%)	17 (21.25%)	4 (10.00%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A64a y b: Relación entre EVA y Necesidad de fármacos biológicos, ciclosporina o corticoides.

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
Indicación:				0.697
Mantenimiento	87 (72.50%)	72 (72.73%)	15 (71.43%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	5 (5.05%)	0 (0.00%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	5 (5.05%)	2 (9.52%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	17 (17.17%)	4 (19.05%)	
Fármaco:				0.439
AZA	86 (71.67%)	69 (69.70%)	17 (80.95%)	
MCP	34 (28.33%)	30 (30.30%)	4 (19.05%)	
BIOLOGICOS:				0.289
Adalimumab	16 (13.33%)	13 (13.13%)	3 (14.29%)	
Golimumab	1 (0.83%)	1 (1.01%)	0 (0.00%)	
Infliximab	6 (5.00%)	3 (3.03%)	3 (14.29%)	
Ninguno	96 (80.00%)	81 (81.82%)	15 (71.43%)	
Otros	1 (0.83%)	1 (1.01%)	0 (0.00%)	

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
Corticoides:				0.747
No	29 (24.17%)	25 (25.25%)	4 (19.05%)	
Yes	91 (75.83%)	74 (74.75%)	17 (80.95%)	

No hubo diferencias entre la necesidad de determinados fármacos para el control de la EII y la adherencia autoinformada mediante la escala EVA.

Tabla A65: Relación entre EVA y Necesidad de hospitalizaciones y número.

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
Hospitalizaciones:				1.000
No	27 (22.50%)	22 (22.22%)	5 (23.81%)	
Yes	93 (77.50%)	77 (77.78%)	16 (76.19%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.75;3.00]	0.391

No hubo diferencias entre la escala de adherencia autoinformada EVA y las hospitalizaciones.

Tabla A66: Relación entre EVA y necesidad de cirugías y número.

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
Intervenciones:				0.843
No	85 (70.83%)	71 (71.72%)	14 (66.67%)	
Yes	35 (29.17%)	28 (28.28%)	7 (33.33%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;1.50]	0.880

No hubo diferencias entre la escala de adherencia autoinformada EVA y la necesidad o número de cirugías.

Tabla A67: Relación entre EVA y Presencia de brotes y número.

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
Brotos:				0.359
No	23 (19.17%)	21 (21.21%)	2 (9.52%)	
Yes	97 (80.83%)	78 (78.79%)	19 (90.48%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	2.00 [1.00;5.00]	3.00 [2.00;4.00]	0.642
BROTOS_MAS_DE_UNO:				0.439
0	23 (19.17%)	21 (21.21%)	2 (9.52%)	
1	10 (8.33%)	9 (9.09%)	1 (4.76%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	69 (69.70%)	18 (85.71%)	

No hubo diferencias entre la escala de adherencia autoinformada EVA y la necesidad o número de brotes.

Tabla A68: Relación entre EVA y Montreal para EC: EDAD

	[ALL] N=80	Adherencia N=63	No adherencia N=17	p.overall
MONTREAL_A:				0.537
16 años o menos	6 (7.50%)	6 (9.52%)	0 (0.00%)	
17-40 años	57 (71.25%)	44 (69.84%)	13 (76.47%)	
40 años	17 (21.25%)	13 (20.63%)	4 (23.53%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A69: Relación entre EVA y Montreal para EC: LOCALIZACIÓN.

	[ALL] N=80	Adherencia N=63	No adherencia N=17	p.overall
MONTREAL_L:				0.228
L1	24 (30.00%)	19 (30.16%)	5 (29.41%)	
L2	11 (13.75%)	11 (17.46%)	0 (0.00%)	
L3	41 (51.25%)	29 (46.03%)	12 (70.59%)	
L2+L4	1 (1.25%)	1 (1.59%)	0 (0.00%)	
L3+L4	3 (3.75%)	3 (4.76%)	0 (0.00%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A70: Relación entre EVA y Montreal para EC: PATRÓN.

	[ALL] N=80	Adherencia N=63	No adherencia N=17	p.overall
MONTREAL_B:				0.156
B1	31 (38.75%)	23 (36.51%)	8 (47.06%)	
B2	15 (18.75%)	15 (23.81%)	0 (0.00%)	
B3	14 (17.50%)	11 (17.46%)	3 (17.65%)	
B1p	6 (7.50%)	4 (6.35%)	2 (11.76%)	
B2p	5 (6.25%)	3 (4.76%)	2 (11.76%)	
B3p	9 (11.25%)	7 (11.11%)	2 (11.76%)	

No hubo diferencias entre la adherencia autoinformada mediante el cuestionario EVA y las características clínicas de la EC.



Tabla A71: Relación entre EVA y Montreal para CU: GRAVEDAD.

	[ALL] N=40	Adherencia N=36	No adherencia N=4	p.overall
MONTREAL_S:				1.000
S1	16 (40.00%)	14 (38.89%)	2 (50.00%)	
S2	13 (32.50%)	12 (33.33%)	1 (25.00%)	
S3	11 (27.50%)	10 (27.78%)	1 (25.00%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A72: Relación entre EVA y Montreal para CU: EXTENSIÓN.

	[ALL] N=40	Adherencia N=36	No adherencia N=4	p.overall
MONTREAL_E:				0.804
E1	9 (22.50%)	8 (22.22%)	1 (25.00%)	
E2	13 (32.50%)	11 (30.56%)	2 (50.00%)	
E3	18 (45.00%)	17 (47.22%)	1 (25.00%)	

No hubo diferencias entre la adherencia autoinformada mediante el cuestionario EVA y las características clínicas de la CU.

Tabla A73: EVA y tipo de EII (EC/CU).

	[ALL] N=120	Adherencia Buena N=99	Adherencia Pobre N=21	p.overall
DIAGNOSTICO:				0.203
EC	80 (66.67%)	63 (78.75%)	17 (21.25%)	
CU	40 (33.33%)	36 (90.00%)	4 (10.00%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre adherencia según la escala EVA y tipo de EII.

## BMQ-18

Tabla A74: BMQ 18 según el tipo de EI

	n=120	EC (n=80)	CU (n=40)	p.
BMQ_1	1.00 (1.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	2.00 (1.00;2.00)	0.121
BMQ_2	2.00 (2.00;3.00)	2.00 (2.00;3.00)	2.00 (2.00;3.00)	0.617
BMQ_3	2.00 (1.00;2.00)	2.00 (1.00;2.00)	2.00 (1.00;2.00)	0.493
BMQ_4	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	2.00 (0.75;2.00)	0.608
BMQ_5	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;1.00)	1.00 (1.00;2.00)	0.099
BMQ_6S	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	0.613
BMQ_7N	1.00 (1.00;2.00)	1.00 (0.75;2.00)	1.50 (1.00;2.00)	0.530
BMQ_8S	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;2.00)	0.837
BMQ_9	3.00 (3.00;4.00)	3.00 (2.75;4.00)	3.00 (3.00;3.25)	0.938
BMQ_10	2.00 (1.00;3.00)	2.00 (1.00;3.00)	2.00 (1.00;3.00)	0.947
BMQ_11	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.00)	0.659
BMQ_12	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.00)	0.948
BMQ_13	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.25)	3.00 (2.00;3.00)	0.942
BMQ_14	2.00 (1.00;3.00)	2.00 (1.00;3.00)	2.00 (1.00;2.25)	0.620
BMQ_15	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.00;3.00)	3.00 (2.75;3.00)	0.344
BMQ_16	1.00 (0.00;2.00)	1.00 (0.00;1.25)	1.00 (1.00;2.00)	0.379
BMQ_17	2.00 (1.00;2.25)	2.00 (1.00;2.25)	2.00 (1.00;2.25)	0.560
BMQ_18	3.00 (3.00;4.00)	3.00 (3.00;4.00)	3.00 (3.00;4.00)	0.276
BMQ preocupaciones	15.00 (12.00;16.00)	15.00 (11.75;16.25)	15.00 (12.00;16.00)	0.708
BMQ necesidades	19.50 (17.00;21.00)	19.00 (17.00;21.25)	20.00 (17.00;21.00)	0.745
BMQ uso excesivo	11.00 (9.00;12.00)	11.00 (9.00;12.00)	11.00 (9.00;12.00)	0.501
BMQ daño general	9.00 (6.75;11.00)	9.00 (6.00;11.00)	9.00 (7.75;11.00)	0.393
BMQ Neces - Preocup	5.00 (2.00;8.00)	5.00 (1.75;9.00)	5.00 (3.00;8.00)	0.819

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A75: BMQ-18. Resultados globales

	n=120
<b>NECESIDADES</b>	
<b>En estos momentos, mi salud depende de mi medicamento</b>	
De acuerdo	56 (46.67%)
En desacuerdo	7 (5.83%)
Muy de acuerdo	36 (30.00%)
Muy en desacuerdo	2 (1.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	19 (15.83%)
<b>Mi vida sería imposible sin mi medicamento</b>	
De acuerdo	40 (33.33%)
En desacuerdo	11 (9.17%)
Muy de acuerdo	25 (20.83%)
Muy en desacuerdo	6 (5.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38 (31.67%)
<b>Sin medicamento estaría muy enfermo/a</b>	
De acuerdo	49 (40.83%)
En desacuerdo	6 (5.00%)
Muy de acuerdo	27 (22.50%)

Muy en desacuerdo	5 (4.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	33 (27.50%)
<b>En el futuro, mi salud dependerá de mi medicamento</b>	
De acuerdo	60 (50.00%)
En desacuerdo	6 (5.00%)
Muy de acuerdo	18 (15.00%)
Muy en desacuerdo	5 (4.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	31 (25.83%)
<b>Mi medicamento impide que mi enfermedad empeore</b>	
De acuerdo	61 (50.83%)
En desacuerdo	1 (0.83%)
Muy de acuerdo	44 (36.67%)
Muy en desacuerdo	2 (1.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	12 (10.00%)
<b>PREOCUPACIONES</b>	
<b>A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicamento</b>	
De acuerdo	56 (46.67%)
En desacuerdo	18 (15.00%)
Muy de acuerdo	23 (19.17%)
Muy en desacuerdo	7 (5.83%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	16 (13.33%)
<b>Mi medicamento es un misterio para mí</b>	
De acuerdo	29 (24.37%)
En desacuerdo	44 (36.97%)
Muy de acuerdo	8 (6.72%)
Muy en desacuerdo	9 (7.56%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	29 (24.37%)
<b>Mi medicamento trastorna mi vida</b>	
De acuerdo	11 (9.17%)
En desacuerdo	56 (46.67%)
Muy de acuerdo	7 (5.83%)
Muy en desacuerdo	31 (25.83%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	15 (12.50%)
<b>Me preocupa tener que tomar mi medicamento</b>	
De acuerdo	38 (31.67%)
En desacuerdo	25 (20.83%)
Muy de acuerdo	4 (3.33%)
Muy en desacuerdo	20 (16.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	33 (27.50%)
<b>A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicamento</b>	
De acuerdo	26 (21.67%)
En desacuerdo	27 (22.50%)
Muy de acuerdo	4 (3.33%)
Muy en desacuerdo	27 (22.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	36 (30.00%)
<b>USO EXCESIVO</b>	
<b>Los médicos utilizan demasiados medicamentos</b>	
De acuerdo	9 (7.56%)
En desacuerdo	37 (31.09%)

Muy de acuerdo	3 (2.52%)
Muy en desacuerdo	27 (22.69%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	43 (36.13%)
<b>Los médicos confían demasiado en los medicamentos</b>	
De acuerdo	37 (30.83%)
En desacuerdo	14 (11.67%)
Muy de acuerdo	8 (6.67%)
Muy en desacuerdo	9 (7.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	52 (43.33%)
<b>Si los médicos tuvieran más tiempo para los pacientes recetarían menos medicamentos</b>	
De acuerdo	13 (10.83%)
En desacuerdo	32 (26.67%)
Muy de acuerdo	7 (5.83%)
Muy en desacuerdo	18 (15.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	50 (41.67%)
<b>Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos</b>	
De acuerdo	7 (5.83%)
En desacuerdo	30 (25.00%)
Muy de acuerdo	5 (4.17%)
Muy en desacuerdo	33 (27.50%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	45 (37.50%)
<b>DAÑO</b>	
<b>Los medicamentos hacen más mal que bien</b>	
De acuerdo	5 (4.17%)
En desacuerdo	52 (43.33%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	36 (30.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	24 (20.00%)
<b>6. La gente que toma medicamentos debería dejar su tratamiento durante algún tiempo de vez en cuando DAÑO)</b>	
De acuerdo	10 (8.33%)
En desacuerdo	31 (25.83%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	38 (31.67%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	38 (31.67%)
<b>7. La mayoría de los medicamentos crean adicción</b>	
De acuerdo	11 (9.17%)
En desacuerdo	35 (29.17%)
Muy de acuerdo	3 (2.50%)
Muy en desacuerdo	29 (24.17%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	42 (35.00%)
<b>8. Todos los medicamentos son venenos (tóxicos)</b>	
De acuerdo	10 (8.33%)
En desacuerdo	48 (40.00%)
Muy de acuerdo	1 (0.83%)
Muy en desacuerdo	36 (30.00%)
Ni de acuerdo ni en desacuerdo	25 (20.83%)

Tabla A76: Relación entre los resultados de preocupaciones con el tipo de EII: Variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
DIAGNOSTICO:				1.000
EC	80 (66.67%)	39 (48.75%)	41 (51.25%)	
CU	40 (33.33%)	19 (47.50%)	21 (52.50%)	

Tampoco hubo diferencias con respecto a las preocupaciones sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos en dependencia del tipo de EII.

Tabla A76: Relación entre los resultados de preocupaciones con el tipo de EII: Variable continua.

	[ALL] N=120	EC N=80	CU N=40	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [11.75;16.25]	15.00 [12.00;16.00]	0.708

Misma interpretación que para la variable categórica

Tabla A77: Relación los resultados de preocupaciones con la adherencia de acuerdo con MMAS-4 (variable no dicotómica) analizado únicamente con el cuestionario como variable continua.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	14.00 [12.00;16.00]	16.00 [16.00;16.00]	15.00 [13.00;18.00]	0.186

Tabla A78: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad o no de corticoides: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
Corticoides:				1.000
No	29 (24.17%)	14 (24.14%)	15 (24.19%)	
Yes	91 (75.83%)	44 (75.86%)	47 (75.81%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y necesidad de corticoides.

Tabla A79: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad o no de corticoides: Variable continua.

	[ALL] N=120	No N=29	Yes N=91	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;18.00]	15.00 [12.00;16.00]	0.784

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A80: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad de biológicos o ciclosporina: Variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
Indicación:				0.931
Mantenimiento	87 (72.50%)	41 (47.13%)	46 (52.87%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	3 (60.00%)	2 (40.00%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	3 (42.86%)	4 (57.14%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	11 (52.38%)	10 (47.62%)	
Fármaco:				0.705
AZA	86 (71.67%)	43 (50.00%)	43 (50.00%)	
MCP	34 (28.33%)	15 (44.12%)	19 (55.88%)	
BIOLOGICOS:				0.254
Adalimumab	16 (13.33%)	9 (56.25%)	7 (43.75%)	
Golimumab	1 (0.83%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	
Infliximab	6 (5.00%)	1 (16.67%)	5 (83.33%)	
Ninguno	96 (80.00%)	46 (47.92%)	50 (52.08%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la necesidad de fármacos biológicos o ciclosporina.

Tabla A81: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad de biológicos o ciclosporina: Variable continua.

	[ALL] N=120	Adalimumab N=16	Golimumab N=1	Infliximab N=6	Ninguno N=96	Ciclosporina N=1	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	13.50 [10.75;16.00]	12.00 [12.00;12.00]	16.00 [15.25;19.00]	15.00 [12.00;16.25]	12.00 [12.00;12.00]	0.262

Misma interpretación que para la variable categórica

Tabla A82: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad o no de cirugías y número de estas: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
Intervenciones:				0.569
No	85 (70.83%)	43 (74.14%)	42 (67.74%)	
Yes	35 (29.17%)	15 (25.86%)	20 (32.26%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;1.25]	0.392

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la necesidad o número de intervenciones quirúrgicas

Tabla A83a y b: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad o no de cirugías y número de estas: variable continua

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall	
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	14.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	0.710	
	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	14.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.50]	14.00 [11.50;15.50]	0.782

Misma interpretación que para la variable categórica.

*Tabla A84: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad y número de hospitalizaciones: variable categórica-*

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
Hospitalizaciones:				0.810
No	27 (22.50%)	12 (20.69%)	15 (24.19%)	
Yes	93 (77.50%)	46 (79.31%)	47 (75.81%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	0.981

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y la necesidad o número de hospitalizaciones

*Tabla A85: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad y número de hospitalizaciones Variable continua*

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.50;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	0.793

Misma interpretación que para la variable categórica

*Tabla A86: Relación los resultados de preocupaciones con la necesidad AINES: variable categórica*

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
Edad Fecha del Cuestionario	43.50 [35.75;55.00]	45.00 [33.00;57.50]	42.50 [36.25;54.75]	0.937
Tiempo de Seguimiento	11.06 [5.17;17.29]	10.47 [3.88;16.16]	11.53 [5.90;18.46]	0.282
Sexo:				0.845
Hombre	58 (48.33%)	27 (46.55%)	31 (53.45%)	
Mujer	62 (51.67%)	31 (50.00%)	31 (50.00%)	
Tabaco al diagnóstico:				0.367
No	58 (48.33%)	31 (53.45%)	27 (46.55%)	
Yes	62 (51.67%)	27 (43.55%)	35 (56.45%)	
Tabaco actualidad:				0.974
No fumador	54 (45.00%)	26 (48.15%)	28 (51.85%)	
Fumador activo	30 (25.00%)	15 (50.00%)	15 (50.00%)	
Ex fumador	36 (30.00%)	17 (47.22%)	19 (52.78%)	
Exposición AINES:				1.000
No	92 (77.31%)	44 (47.83%)	48 (52.17%)	
Yes	27 (22.69%)	13 (48.15%)	14 (51.85%)	
PROVINCIA:				0.734
Huesca	38 (31.67%)	17 (44.74%)	21 (55.26%)	
Zaragoza	82 (68.33%)	41 (50.00%)	41 (50.00%)	
Peso	69.00 [58.00;78.50]	70.00 [56.50;80.25]	68.00 [58.50;75.75]	0.493
Edad al Diagnóstico	31.00 [24.50;40.00]	32.50 [25.00;42.00]	30.50 [23.00;35.50]	0.476

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y ninguna de las características sociodemográficas analizadas.

Tabla A87: Relación los resultados de preocupaciones con parámetros sociodemográficos.

Variable	r	p
Tiempo de Seguimiento	0.078	0.395
EDAD CUESTIONARIO	0.052	0.576
PESO	-0.122	0.185
BROTOS_N	0.151	0.099
HOSP_N	-0.105	0.317
IQ_N	-0.044	0.803
EDADDIAG	0.000	0.999
METABOLITOS_MERCA	-0.185	<u>0.056</u>
METABOLITOS_TIO	-0.099	0.309

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad en el momento de realizar el cuestionario, el peso y las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos.

Tabla A88: Relación los resultados de preocupaciones con el sexo.

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;17.00]	14.50 [12.00;16.00]	0.831

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A89: Relación los resultados de preocupaciones con el tabaco en el momento de entrevistar al paciente: fumador/exfumador/nunca fumador.

	[ALL] N=120	No fumador N=54	Fumador activo N=30	Ex fumador N=36	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	14.00 [10.00;16.00]	15.00 [12.00;17.25]	0.503

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A90: Relación los resultados de preocupaciones con AINES.

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [11.00;16.50]	0.881

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y ninguna de las características sociodemográficas analizadas.



Tabla A91: Relación los resultados de preocupaciones con Biomarcadores serológicos: variable categórica

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=58	Creencias Sólidas N=62	p.overall
ALT	17.00 [11.75;28.00]	15.50 [11.25;24.75]	18.00 [12.00;28.00]	0.362
AST	21.00 [17.00;24.25]	21.00 [16.00;23.75]	21.00 [18.00;25.75]	0.337
FA	57.50 [45.75;73.25]	57.50 [45.25;75.00]	57.50 [46.00;70.50]	0.817
GGT	19.00 [12.00;28.00]	18.00 [12.00;28.50]	19.00 [12.25;28.00]	0.817
HB	14.10 [13.17;15.22]	13.85 [13.12;15.30]	14.35 [13.20;15.17]	0.811
Hemoglobina:				0.855
Anemia	12 (10.00%)	5 (8.62%)	7 (11.29%)	
Normal	108 (90.00%)	53 (91.38%)	55 (88.71%)	
Leucocitos	5.80 [4.69;6.93]	5.65 [4.43;6.75]	5.90 [4.90;7.15]	0.443
LEUCOCITOS_rec:				0.366
Inflamación	5 (4.17%)	1 (1.72%)	4 (6.45%)	
Remisión	115 (95.83%)	57 (98.28%)	58 (93.55%)	
Linfocitos	1.60 [0.98;2.20]	1.60 [1.20;2.15]	1.50 [0.83;2.18]	0.516
PCR	0.17 [0.03;0.42]	0.16 [0.04;0.41]	0.17 [0.03;0.43]	0.949
PCR_rec:				0.586
infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.52%)	2 (3.51%)	1 (1.61%)	
infección viral/proceso inflamatorio leve	12 (10.08%)	7 (12.28%)	5 (8.06%)	
Remisión	104 (87.39%)	48 (84.21%)	56 (90.32%)	
Plaquetas	229.00 [188.75;262.25]	220.00 [183.75;262.00]	232.50 [194.25;264.00]	0.589
PLAQUETAS_rec:				0.232
Inflamación	2 (1.67%)	2 (3.45%)	0 (0.00%)	
Remisión	118 (98.33%)	56 (96.55%)	62 (100.00%)	
PMN	3.50 [2.60;4.43]	3.40 [2.52;4.20]	3.70 [2.73;4.60]	0.284
VCM	97.15 [92.27;99.85]	97.15 [92.32;99.60]	97.05 [92.20;99.95]	0.852
VCM_rec:				0.467
Déficit B12/fólico	2 (1.67%)	0 (0.00%)	2 (3.23%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	4 (6.90%)	6 (9.68%)	
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	54 (93.10%)	54 (87.10%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y los biomarcadores serológicos analizados.

Tablas A92a,b,c,d,e,f,g,h: Relación los resultados de preocupaciones con Biomarcadores serológicos: variable continua.

#### Relación cuestionario PCR con BMQ

	[ALL] N=119	infección bacteriana – Proceso inflamatorio grave N=3	infección viral – Proceso inflamatorio leve N=12	Remisión N=104	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	14.00 [11.00;16.50]	13.00 [12.00;15.25]	15.00 [12.00;16.25]	0.851

#### Relación cuestionario Plaquetas con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=2	Remisión N=118	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	10.00 [9.00;11.00]	15.00 [12.00;16.00]	0.104

#### Relación cuestionario Hemoglobina con BMQ

	[ALL] N=120	Anemia N=12	Normal N=108	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [11.50;17.25]	15.00 [12.00;16.00]	0.874

#### Relación cuestionario VCM con BMQ

	[ALL] N=120	Déficit B12/Fólico N=2	Déficit Fe N=10	Remisión/ tiopurinas N=108	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.50 [15.25;15.75]	15.00 [11.50;18.25]	14.50 [12.00;16.00]	0.706

## Relación cuestionario Leucocitos con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=5	Remisión N=115	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [15.00;16.00]	15.00 [12.00;16.50]	0.772

## Relación cuestionario AST con BMQ

	[ALL] N=120	AST <=74 N=120	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	.

## Relación cuestionario ALT con BMQ

	[ALL] N=120	ALT <=82 N=120	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	.

## Relación cuestionario FA con BMQ

	[ALL] N=120	FA <=294 N=120	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [12.00;16.00]	.

Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las preocupaciones que los pacientes tenían sobre las reacciones adversas de los fármacos prescritos y ninguno de los biomarcadores serológicos analizados

*Tabla A93: Relación los resultados de preocupaciones con la clasificación de Montreal (CU): Extensión, variable categórica.*

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=19	Creencias Sólidas N=21	p.overall
MONTREAL_E:				0.716
E1	9 (22.50%)	4 (21.05%)	5 (23.81%)	
E2	13 (32.50%)	5 (26.32%)	8 (38.10%)	
E3	18 (45.00%)	10 (52.63%)	8 (38.10%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

*Tabla A94: Relación los resultados de preocupaciones con la clasificación de Montreal (CU): gravedad, variable categórica.*

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=19	Creencias Sólidas N=21	p.overall
MONTREAL_S:				0.144
S1	16 (40.00%)	6 (31.58%)	10 (47.62%)	
S2	13 (32.50%)	5 (26.32%)	8 (38.10%)	
S3	11 (27.50%)	8 (42.11%)	3 (14.29%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tablas A95a y b: Relación los resultados de preocupaciones con la clasificación de Montreal (CU): extensión y gravedad: variable continua.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.50 [12.75;17.00]	15.00 [13.00;18.00]	13.00 [11.50;14.00]	0.075

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [12.00;16.00]	15.00 [13.00;16.00]	15.00 [13.00;18.00]	13.00 [12.00;15.75]	0.489

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Tablas A96a, b y c : Relación los resultados de preocupaciones (variable continua) con la clasificación de Montreal (EC)- Edad.

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [11.75;16.25]	13.50 [9.00;15.00]	15.00 [12.00;17.00]	14.00 [12.00;16.00]	0.664

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3 N=3	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [11.75;16.25]	14.00 [10.00;16.00]	15.00 [13.50;15.50]	15.00 [12.00;18.00]	15.00 [13.50;17.25]	12.00 [11.00;18.00]	12.00 [11.00;18.00]	0.051

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
BMQ específico preocupaciones	15.00 [11.75;16.25]	12.50 [10.00;15.00]	15.00 [12.00;17.00]	15.00 [13.00;18.00]	11.00 [11.00;11.00]	16.00 [10.50;17.00]	0.051

Tabla A97: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con MMAS-4 (variable no dicotómica) analizado con el cuestionario como variable continua

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [17.00;22.00]	13.00 [13.00;13.00]	19.00 [17.00;20.00]	0.156

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A98: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Presencia no de brotes y en caso de que los haya si han sido uno o más de uno: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
Brotos:				0.643
No	23 (19.17%)	10 (16.67%)	13 (21.67%)	
Yes	97 (80.83%)	50 (83.33%)	47 (78.33%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	2.00 [1.00;4.00]	4.00 [1.00;6.00]	0.059
BROTOS_MAS_DE_UNO:				0.367
0	23 (19.17%)	10 (16.67%)	13 (21.67%)	
1	10 (8.33%)	7 (11.67%)	3 (5.00%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	43 (71.67%)	44 (73.33%)	

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y la presencia y número de brotes, sin embargo, sí que se objetivó una tendencia a que los pacientes con una mediana más alta de brotes tenían una mayor convicción en la necesidad y eficacia del tratamiento.

Tablas A98a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Presencia no de brotes y en caso de que los haya si han sido uno o más de uno: Variable continua.

	[ALL] N=120	No N=23	Yes N=97	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [18.50;20.50]	19.00 [17.00;21.00]	0.521

	[ALL] N=120	0 N=23	1 N=10	Mas de Uno N=87	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [18.50;20.50]	17.00 [16.25;19.50]	20.00 [17.00;22.00]	0.154

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A99: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad o no de corticoides: variable categórica

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
Corticoides:				1.000
No	29 (24.17%)	14 (23.33%)	15 (25.00%)	
Yes	91 (75.83%)	46 (76.67%)	45 (75.00%)	

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y la necesidad de corticoides para controlar la EII.

Tabla A100: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad o no de corticoides: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=29	Yes N=91	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [18.00;20.00]	19.00 [17.00;21.50]	0.786

Misma interpretación que con la variable categórica.

Tabla A101: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad de biológicos o ciclosporina: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
Indicación:				0.136
Mantenimiento	87 (72.50%)	49 (56.32%)	38 (43.68%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	1 (20.00%)	4 (80.00%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	3 (42.86%)	4 (57.14%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	7 (33.33%)	14 (66.67%)	
Fármaco:				0.068
AZA	86 (71.67%)	48 (55.81%)	38 (44.19%)	
MCP	34 (28.33%)	12 (35.29%)	22 (64.71%)	
BIOLOGICOS:				0.499
Adalimumab	16 (13.33%)	7 (43.75%)	9 (56.25%)	
Golimumab	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
Infliximab	6 (5.00%)	2 (33.33%)	4 (66.67%)	
Ninguno	96 (80.00%)	51 (53.12%)	45 (46.88%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y la necesidad de biológicos o ciclosporina.

*Tabla A102: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad de biológicos o ciclosporina: variable continua.*

	[ALL] N=120	Adalimumab N=16	Golimumab N=1	Infliximab N=6	Ninguno N=96	Ciclosporina N=1	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [16.50;21.25]	25.00 [25.00;25.00]	20.00 [19.25;23.00]	19.00 [17.00;21.00]	21.00 [21.00;21.00]	0.412

Misma interpretación que con la variable categórica.

*Tabla A103: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad o no de cirugías y número de las mismas: variable categórica.*

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
Intervenciones:				1.000
No	85 (70.83%)	42 (70.00%)	43 (71.67%)	
Yes	35 (29.17%)	18 (30.00%)	17 (28.33%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	0.952

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y la necesidad y número de cirugías.

*Tablas A104a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con necesidad o no de cirugías y número de las mismas: variable continua.*

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [17.00;21.00]	19.00 [16.00;22.50]	0.857

	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [17.00;21.00]	19.50 [16.00;23.25]	19.00 [15.50;21.50]	0.932

Misma interpretación que con la variable categórica.

*Tabla A105: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con hospitalizaciones y su número: variable categórica.*

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
Hospitalizaciones:				1.000
No	27 (22.50%)	13 (21.67%)	14 (23.33%)	
Yes	93 (77.50%)	47 (78.33%)	46 (76.67%)	

	[ALL]	Creencias Débiles	Creencias Sólidas	p.overall
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	0.457

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos y la necesidad o número de hospitalizaciones.

*Tabla A106: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Número de hospitalizaciones: variable continua.*

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [17.00;20.00]	19.00 [16.00;22.00]	0.945

Misma interpretación que con la variable categórica.

*Tablas: A107a, b y c: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Clasificación de Montreal (A, L, B) para EC: variable categórica.*

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=42	Creencias Sólidas N=38	p.overall
MONTREAL_A:				0.338
16 años o menos	6 (7.50%)	5 (11.90%)	1 (2.63%)	
17-40 años	57 (71.25%)	29 (69.05%)	28 (73.68%)	
40 años	17 (21.25%)	8 (19.05%)	9 (23.68%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=42	Creencias Sólidas N=38	p.overall
MONTREAL_L:				0.478
L1	24 (30.00%)	15 (35.71%)	9 (23.68%)	
L2	11 (13.75%)	7 (16.67%)	4 (10.53%)	
L3	41 (51.25%)	19 (45.24%)	22 (57.89%)	
L2+L4	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (2.63%)	
L3+L4	3 (3.75%)	1 (2.38%)	2 (5.26%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=42	Creencias Sólidas N=38	p.overall
MONTREAL_B:				0.333
B1	31 (38.75%)	19 (45.24%)	12 (31.58%)	
B2	15 (18.75%)	7 (16.67%)	8 (21.05%)	
B3	14 (17.50%)	7 (16.67%)	7 (18.42%)	
B1p	6 (7.50%)	1 (2.38%)	5 (13.16%)	
B2p	5 (6.25%)	4 (9.52%)	1 (2.63%)	
B3p	9 (11.25%)	4 (9.52%)	5 (13.16%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias de los pacientes sobre la necesidad y eficacia de las tiopurinas y las características de la EC al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de Montreal.

*Tablas: A108a, b y c: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Clasificación de Montreal (A, I B): Variable continua para EC*

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall	
BMQ específico necesidades	19.00 [17.00;21.25]	17.50 [16.25;18.75]	19.00 [16.00;21.00]	20.00 [18.00;23.00]	0.281	
	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3
BMQ específico necesidades	19.00 [17.00;21.25]	18.00 [16.00;20.00]	19.00 [16.00;21.50]	20.00 [17.00;23.00]	22.00 [22.00;22.00]	20.00 [18.50;21.50]
	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5
BMQ específico necesidades	19.00 [17.00;21.25]	19.00 [15.50;20.00]	20.00 [15.50;22.00]	19.50 [19.00;23.50]	20.50 [20.00;22.50]	18.00 [16.00;19.00]

Misma interpretación que para variable categórica

Tablas: A109a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Clasificación de Montreal para CU (B y S): variable categórica

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=42	Creencias Sólidas N=38	p.overall
MONTREAL_B:				0.333
B1	31 (38.75%)	19 (45.24%)	12 (31.58%)	
B2	15 (18.75%)	7 (16.67%)	8 (21.05%)	
B3	14 (17.50%)	7 (16.67%)	7 (18.42%)	
B1p	6 (7.50%)	1 (2.38%)	5 (13.16%)	
B2p	5 (6.25%)	4 (9.52%)	1 (2.63%)	
B3p	9 (11.25%)	4 (9.52%)	5 (13.16%)	

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=18	Creencias Sólidas N=22	p.overall
MONTREAL_S:				0.413
S1	16 (40.00%)	5 (27.78%)	11 (50.00%)	
S2	13 (32.50%)	7 (38.89%)	6 (27.27%)	
S3	11 (27.50%)	6 (33.33%)	5 (22.73%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias de los pacientes sobre la necesidad y eficacia de las tiopurinas y las características de la CU al diagnóstico de acuerdo con la clasificación de Montreal.

Tablas: A110a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Clasificación de Montreal para CU (B y S): variable continua.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BMQ específico necesidades	20.00 [17.00;21.00]	20.00 [18.00;21.25]	18.00 [15.00;24.00]	19.00 [17.50;20.00]	0.543

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BMQ específico necesidades	20.00 [17.00;21.00]	20.00 [18.00;23.00]	20.00 [17.00;22.00]	19.50 [16.25;20.00]	0.347

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tablas A111a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con Sexo y tabaco como variable continua.

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.00 [16.25;21.00]	20.00 [18.00;22.00]	0.123

	[ALL] N=120	No fumador N=54	Fumador activo N=30	Ex fumador N=36	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [18.00;22.00]	19.00 [15.25;20.00]	19.00 [16.00;22.25]	0.134

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A112: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con AINES sí/no.

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
BMQ específico necesidades	20.00 [17.00;21.00]	19.00 [17.00;21.00]	20.00 [17.00;22.00]	0.401

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos y el sexo, el tabaco en la actualidad o la toma de AINES.

Tabla A113: Tabla de correlación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con características sociodemográficas.

Variable	r	p
Tiempo Seguimiento	0.058	0.531
EDAD CUESTIONARIO	0.127	0.168
PESO	-0.077	0.401
BROTOS_N	0.156	0.089
HOSP_N	0.058	0.580
IQ_N	0.071	0.687
EDADDIAG	0.099	0.284
METABOLITOS_MERCA	0.111	0.254
METABOLITOS_TIO	0.112	0.250

Con el análisis de correlación y el cuestionario necesidades específicas como variable continua no hubo diferencias estadísticamente significativas aunque sí que se observó una tenencia a más brotes, más fuertes eran las creencias sobre la necesidad y eficacia de las tiopurinas (diferencias no estadísticamente significativas).

Tabla A114: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con el tipo de EII: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=60	Creencias Sólidas N=60	p.overall
DIAGNOSTICO:				0.561
EC	80 (66.67%)	42 (52.50%)	38 (47.50%)	
CU	40 (33.33%)	18 (45.00%)	22 (55.00%)	

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre la necesidad y eficacia de los fármacos prescritos en dependencia del tipo de EII.

Tabla A115: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con el tipo de EII: variable continua.

	[ALL] N=120	EC N=80	CU N=40	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.00 [17.00;21.25]	20.00 [17.00;21.00]	0.745

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tablas A116a, b, c, d y e: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con los parámetros bioquímicos: variable continua.

#### Relación cuestionario PCR con BMQ

	[ALL] N=119	infección bacteriana – proceso inflamatorio grave N=3	infección viral/proceso inflamatorio leve N=12	Remisión N=104	p.overall
BMQ específico necesidades	19.00 [17.00;21.00]	17.00 [15.00;19.50]	21.50 [18.75;25.00]	19.00 [17.00;21.00]	0.113

#### Relación cuestionario Plaquetas con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=2	Remisión N=118	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	21.50 [21.25;21.75]	19.00 [17.00;21.00]	0.204



## Relación cuestionario Hemoglobina con BMQ

	[ALL] N=120	Anemia N=12	Normal N=108	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.50 [17.75;22.25]	19.50 [17.00;21.00]	0.606

## Relación cuestionario VCM con BMQ

	[ALL] N=120	Deficit B12 N=2	Deficit Fe N=10	Remisión N=108	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	16.50 [14.75;18.25]	22.50 [18.50;23.00]	19.00 [17.00;21.00]	0.146

## Relación cuestionario Leucocitos con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=5	Remisión N=115	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	20.00 [18.00;20.00]	19.00 [17.00;21.50]	0.911

No hubo diferencias estadísticamente significativas,

*Tablas A117a, b y c: Tabla: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades de acuerdo con parámetros bioquímicos hepáticos.*

## Relación cuestionario AST con BMQ

	[ALL] N=120	AST <=74 N=120	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.50 [17.00;21.00]	.

## Relación cuestionario ALT con BMQ

	[ALL] N=120	ALT <=82 N=120	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.50 [17.00;21.00]	.

## Relación cuestionario FA con BMQ

	[ALL] N=120	FA <=294 N=120	p.overall
BMQ específico necesidades	19.50 [17.00;21.00]	19.50 [17.00;21.00]	.

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

*Tabla A118 Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a necesidades y parámetros bioquímicos.*

Variable	r	p
ALT	-0.059	0.519
AST	-0.027	0.767
FA	0.173	<u>0.058</u>
GGT	-0.102	0.269
HB	-0.001	0.995
LEUCOCITOS	-0.037	0.689
LINFOCITOS	0.146	0.111
PCR	-0.033	0.721
PLAQUETAS	0.174	<u>0.058</u>
PMN	0.042	0.647
VCM	-0.132	0.150

No hay ningún parámetro bioquímico que se relacione con las necesidades del paciente

Tabla A119: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con MMAS no dicotómica

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.25;11.00]	11.00 [11.00;11.00]	8.00 [7.00;11.00]	0.636

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A120: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con presencia no de brotes y en caso de que los haya si han sido uno o más de uno

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Brotos:				0.844
No	23 (19.17%)	10 (17.54%)	13 (20.63%)	
Yes	97 (80.83%)	47 (82.46%)	50 (79.37%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	3.00 [1.00;5.00]	2.00 [1.00;5.00]	0.996
BROTOS_MAS_DE_UNO:				0.715
0	23 (19.17%)	10 (17.54%)	13 (20.63%)	
1	10 (8.33%)	6 (10.53%)	4 (6.35%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	41 (71.93%)	46 (73.02%)	

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y los brotes.

Tabla A121: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con necesidad o no de corticoides: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Corticoides:				0.162
No	29 (24.17%)	10 (17.54%)	19 (30.16%)	
Yes	91 (75.83%)	47 (82.46%)	44 (69.84%)	

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y la necesidad de corticoides.

Tabla A122: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con necesidad o no de corticoides: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=29	Yes N=91	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	8.00 [6.00;11.00]	0.364

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A123: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con la necesidad o no de cirugías y número de las mismas: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Intervenciones:				1.000
No	85 (70.83%)	40 (70.18%)	45 (71.43%)	
Yes	35 (29.17%)	17 (29.82%)	18 (28.57%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	0.643

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y la necesidad o número de cirugías.

Tabla A124: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con la necesidad o no de cirugías y número de estas: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	9.00 [6.00;10.50]	0.491

	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	8.50 [6.00;10.00]	9.00 [6.00;11.00]	0.743

Misma interpretación que con la variable categórica.

Tabla A125: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con el número de hospitalizaciones: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Hospitalizaciones:				0.768
No	27 (22.50%)	14 (24.56%)	13 (20.63%)	
Yes	93 (77.50%)	43 (75.44%)	50 (79.37%)	

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	1.50 [1.00;3.00]	0.098

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y la necesidad o número de hospitalizaciones.

Tabla A126: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con el número de hospitalizaciones: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	8.00 [6.00;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	0.550

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A127: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con la necesidad de tratamiento con biológicos en variable continua.

	[ALL] N=120	Adalimumab N=16	Golimumab N=1	Infliximab N=6	Ninguno N=96	Ciclosporina N=1	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	7.50 [5.75;8.00]	4.00 [4.00;4.00]	9.00 [9.00;10.50]	9.00 [7.00;11.00]	8.00 [8.00;8.00]	0.068

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tablas A128a, b y c: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con clasificación de Montreal: Variable categórica para EC.

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_A:				1.000
16 años o menos	6 (7.50%)	3 (7.89%)	3 (7.14%)	
17-40 años	57 (71.25%)	27 (71.05%)	30 (71.43%)	
40 años	17 (21.25%)	8 (21.05%)	9 (21.43%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_L:				0.637
L1	24 (30.00%)	9 (23.68%)	15 (35.71%)	
L2	11 (13.75%)	6 (15.79%)	5 (11.90%)	
L3	41 (51.25%)	21 (55.26%)	20 (47.62%)	
L2+L4	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (2.38%)	
L3+L4	3 (3.75%)	2 (5.26%)	1 (2.38%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_B:				0.048
B1	31 (38.75%)	15 (39.47%)	16 (38.10%)	
B2	15 (18.75%)	8 (21.05%)	7 (16.67%)	
B3	14 (17.50%)	4 (10.53%)	10 (23.81%)	
B1p	6 (7.50%)	5 (13.16%)	1 (2.38%)	
B2p	5 (6.25%)	0 (0.00%)	5 (11.90%)	
B3p	9 (11.25%)	6 (15.79%)	3 (7.14%)	

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y las características A y L de la EII según la clasificación de Montreal. Sin embargo, si que se observan diferencias en cuanto al patrón de la enfermedad.

Tablas A129a, b y c: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con clasificación de Montreal: Variable continua para EC:

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.00;11.00]	8.50 [5.75;9.00]	9.00 [6.00;11.00]	9.00 [7.00;10.00]	0.549

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.00;11.00]	9.00 [6.75;11.00]	8.00 [6.50;9.50]	8.00 [6.00;11.00]	12.00 [12.00;12.00]	8.00 [7.00;8.50]	0.597

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3p N=9	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.00;11.00]	9.00 [6.00;11.00]	8.00 [6.00;10.50]	9.00 [8.25;10.75]	7.50 [6.25;8.00]	10.00 [10.00;11.00]	8.00 [5.00;9.00]	0.161

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tablas A130a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con clasificación de Montreal y variable categórica para CU.

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=19	Creencias Sólidas N=21	p.overall
MONTREAL_S:				0.853
S1	16 (40.00%)	7 (36.84%)	9 (42.86%)	
S2	13 (32.50%)	6 (31.58%)	7 (33.33%)	
S3	11 (27.50%)	6 (31.58%)	5 (23.81%)	

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=19	Creencias Sólidas N=21	p.overall
MONTREAL_E:				0.920
E1	9 (22.50%)	5 (26.32%)	4 (19.05%)	
E2	13 (32.50%)	6 (31.58%)	7 (33.33%)	
E3	18 (45.00%)	8 (42.11%)	10 (47.62%)	

No hubo diferencias entre las creencias de los pacientes respecto a lo dañinas y aditivas que podían llegar a ser las tiopurinas y las características de la EII según la clasificación de Montreal.

Tablas A131a y b: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con clasificación de Montreal y variable continua para CU.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [7.75;11.00]	9.00 [7.75;11.00]	9.00 [7.00;12.00]	8.00 [8.00;10.00]	0.973

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [7.75;11.00]	8.00 [8.00;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	9.00 [7.25;11.00]	0.979

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A132: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con el tipo de EII: variable categórica

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
DIAGNOSTICO:				1.000
EC	80 (66.67%)	38 (47.50%)	42 (52.50%)	
CU	40 (33.33%)	19 (47.50%)	21 (52.50%)	

No se observaron diferencias significativas.

Tabla A133: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con el tipo de EII: variable continua.

	[ALL] N=120	EC N=80	CU N=40	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.00;11.00]	9.00 [7.75;11.00]	0.393

Misma interpretación que para variable categórica

Tabla A134: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con las características sociodemográficas de los pacientes: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
Edad Fecha del Cuestionario	43.50 [35.75;55.00]	40.00 [33.00;56.00]	47.00 [37.50;55.00]	0.151
Tiempo de Seguimiento	11.06 [5.17;17.29]	10.27 [3.97;16.41]	11.53 [5.76;17.60]	0.506
Sexo:				0.701
Hombre	58 (48.33%)	26 (44.83%)	32 (55.17%)	
Mujer	62 (51.67%)	31 (50.00%)	31 (50.00%)	
Tabaco diagnóstico:				0.728
No	58 (48.33%)	29 (50.00%)	29 (50.00%)	
Yes	62 (51.67%)	28 (45.16%)	34 (54.84%)	
Tabaco actualidad:				0.896
No fumador	54 (45.00%)	26 (48.15%)	28 (51.85%)	
Fumador activo	30 (25.00%)	15 (50.00%)	15 (50.00%)	
Ex fumador	36 (30.00%)	16 (44.44%)	20 (55.56%)	
Exposición AINES:				1.000
No	92 (77.31%)	44 (47.83%)	48 (52.17%)	
Yes	27 (22.69%)	13 (48.15%)	14 (51.85%)	
PROVINCIA:				0.569
HU	38 (31.67%)	20 (52.63%)	18 (47.37%)	
ZGZ	82 (68.33%)	37 (45.12%)	45 (54.88%)	
Peso	69.00 [58.00;78.50]	68.00 [56.00;78.00]	70.00 [60.00;80.50]	0.504
Edad al Diagnostico	31.00 [24.50;40.00]	29.00 [23.00;39.00]	33.00 [25.00;40.00]	0.261

Respecto a las creencias sobre los daños generales de las tiopurinas (pensar que son venenos dañinos y adictivos) no hubo diferencias respecto al sexo ni el resto de variables analizadas.

Tablas A135a, b y c: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con las características sociodemográficas de los pacientes: variable categórica

#### Relación cuestionario BMQ daños generales con sexo

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.00;11.00]	8.50 [8.00;11.00]	0.440

#### Relación cuestionario BMQ daños generales con tabaco

	[ALL] N=120	No fumador N=54	Fumador activo N=30	Ex fumador N=36	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [8.00;11.00]	8.50 [6.00;11.00]	9.00 [6.00;10.00]	0.453

#### Relación cuestionario BMQ daños generales con AINES

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.50;11.00]	9.00 [6.00;11.00]	9.00 [7.00;11.00]	0.863

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A136: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con biomarcadores serológicos: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=57	Creencias Sólidas N=63	p.overall
ALT	17.00 [11.75;28.00]	15.00 [10.00;24.00]	20.00 [13.00;28.50]	<u>0.062</u>
AST	21.00 [17.00;24.25]	20.00 [17.00;24.00]	22.00 [17.50;25.50]	0.270
FA	57.50 [45.75;73.25]	62.00 [46.00;79.00]	54.00 [45.50;67.00]	0.249
GGT	19.00 [12.00;28.00]	15.00 [11.00;28.00]	19.00 [13.00;30.00]	0.264
HB	14.10 [13.17;15.22]	13.90 [13.10;14.90]	14.40 [13.25;15.35]	0.295
Hemoglobina:				1.000
Anemia	12 (10.00%)	6 (10.53%)	6 (9.52%)	
Normal	108 (90.00%)	51 (89.47%)	57 (90.48%)	
Leucocitos	5.80 [4.69;6.93]	5.60 [4.60;6.50]	6.00 [4.85;7.30]	0.227
LEUCOCITOS_rec:				0.368
Inflamación	5 (4.17%)	1 (1.75%)	4 (6.35%)	
Remisión	115 (95.83%)	56 (98.25%)	59 (93.65%)	
Linfocitos	1.60 [0.98;2.20]	1.60 [1.10;2.00]	1.50 [0.85;2.26]	0.649
PCR	0.17 [0.03;0.42]	0.17 [0.04;0.54]	0.11 [0.03;0.32]	0.258
PCR_rec:				0.203
Infección bacteriana – proceso inflamatorio Grave	3 (2.52%)	3 (5.36%)	0 (0.00%)	
infección Viral – Proceso inflamatorio Leve	12 (10.08%)	5 (8.93%)	7 (11.11%)	
Remisión	104 (87.39%)	48 (85.71%)	56 (88.89%)	
Plaquetas	229.00 [188.75;262.25]	232.00 [193.00;263.00]	224.00 [185.50;258.00]	0.741
PLAQUETAS_rec:				0.224
Inflamación	2 (1.67%)	2 (3.51%)	0 (0.00%)	
Remisión	118 (98.33%)	55 (96.49%)	63 (100.00%)	
PMN	3.50 [2.60;4.43]	3.30 [2.50;4.30]	3.70 [2.80;4.85]	0.161
VCM	97.15 [92.27;99.85]	96.30 [90.80;99.20]	97.80 [93.50;101.05]	<u>0.068</u>
VCM_rec:				0.405
Déficit B12/Fólico	2 (1.67%)	0 (0.00%)	2 (3.17%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	6 (10.53%)	4 (6.35%)	
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	51 (89.47%)	57 (90.48%)	

Respecto a las creencias sobre los daños generales de las tiopurinas (pensar que son venenos dañinos y adictivos y los biomarcadores serológicos no hubo diferencias significativas aunque sí que se objetivo que los pacientes con creencias sólidas a cerca de ver las tiopurinas como dañinas y adictivas, tenían un VCM ligeramente más elevado con respecto al grupo de pacientes con creencias débiles, lo cual no tiene relevancia clínica a mi parecer. Lo mismo sucede con los niveles de ALT.

Con respecto al resto de variables analizadas tampoco hubo resultados estadísticamente significativos.

Tabla A137a, b, c, d, e, f, g y h: Relación entre el apartado del BMQ-18 referente a daños de acuerdo con biomarcadores serológicos: variable continua.

#### Relación cuestionario PCR con BMQ

	[ALL] N=119	Infección bact vs infl. grave N=3	infección viral vs infl. leve N=12	Remisión N=104	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.50;11.00]	4.00 [4.00;6.00]	9.00 [8.00;10.25]	9.00 [6.00;11.00]	0.127

#### Relación cuestionario Plaquetas con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=2	Remisión N=118	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	6.00 [5.00;7.00]	9.00 [7.00;11.00]	0.173

## Relación cuestionario Hemoglobina con BMQ

	[ALL] N=120	Anemia N=12	Normal N=108	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	8.50 [7.00;10.25]	9.00 [6.00;11.00]	0.881

## Relación cuestionario VCM con BMQ

	[ALL] N=120	Deficit B12 N=2	Deficit Fe N=10	Remisión N=108	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	10.00 [9.50;10.50]	8.00 [4.75;10.75]	9.00 [6.75;11.00]	0.643

## Relación cuestionario Leucocitos con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=5	Remisión N=115	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [9.00;11.00]	9.00 [6.50;11.00]	0.447

## Relación cuestionario AST con BMQ

	[ALL] N=120	AST <=74 N=120	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.75;11.00]	.

## Relación cuestionario ALT con BMQ

	[ALL] N=120	ALT <=82 N=120	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.75;11.00]	.

## Relación cuestionario FA con BMQ

	[ALL] N=120	FA <=294 N=120	p.overall
BMQ daños generales	9.00 [6.75;11.00]	9.00 [6.75;11.00]	.

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A138: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con el número de brotes, variable continua.

	[ALL] N=120	No N=23	Yes N=97	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [8.50;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.618

	[ALL] N=120	0 N=23	1 N=10	Mas de Uno N=87	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [8.50;12.00]	9.00 [8.25;9.75]	11.00 [9.00;12.00]	0.033

Los pacientes con más de un brote piensan que toman excesiva mediación en mayor proporción que le resto.



Tabla A139: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la Necesidad o no de corticoides: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
Corticoides:				0.679
No	29 (24.17%)	15 (26.79%)	14 (21.88%)	
Yes	91 (75.83%)	41 (73.21%)	50 (78.12%)	

No hubo diferencias en dependencia de las creencias que los pacientes tenían sobre el uso excesivo de tiopurinas por parte del personal médico y la necesidad de corticoides.

Tabla A140: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la Necesidad o no de corticoides: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=29	Yes N=91	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.436

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A141: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la necesidad de biológicos o ciclosporina: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
Indicación:				0.914
Mantenimiento	87 (72.50%)	41 (47.13%)	46 (52.87%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	3 (60.00%)	2 (40.00%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	3 (42.86%)	4 (57.14%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	9 (42.86%)	12 (57.14%)	
Fármaco:				1.000
AZA	86 (71.67%)	40 (46.51%)	46 (53.49%)	
MCP	34 (28.33%)	16 (47.06%)	18 (52.94%)	
BIOLOGICOS:				0.771
Adalimumab	16 (13.33%)	8 (50.00%)	8 (50.00%)	
Golimumab	1 (0.83%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	
Infliximab	6 (5.00%)	3 (50.00%)	3 (50.00%)	
Ciclosporina	96 (80.00%)	43 (44.79%)	53 (55.21%)	
Otros	1 (0.83%)	1 (100.00%)	0 (0.00%)	

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre un uso excesivo de los fármacos prescritos y la necesidad de biológicos o ciclosporina.

Tabla A142: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la necesidad de biológicos o ciclosporina: variable continua.

	[ALL] N=120	Adalimumab N=16	Golimumab N=1	Infliximab N=6	Ninguno N=96	Ciclosporina N=1	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.50 [6.75;12.00]	9.00 [9.00;9.00]	10.50 [10.00;11.75]	11.00 [9.00;12.00]	8.00 [8.00;8.00]	0.576

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A143: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con necesidad o no de cirugías y número de estas: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
Intervenciones:				0.639
No	85 (70.83%)	38 (67.86%)	47 (73.44%)	
Yes	35 (29.17%)	18 (32.14%)	17 (26.56%)	
IQ_N	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;2.00]	1.00 [1.00;1.00]	0.397

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre un uso excesivo de los fármacos prescritos y la necesidad o número de cirugías.

Tabla A144: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con necesidad o no de cirugías y número de estas: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [9.50;12.00]	0.737

	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.75;12.00]	10.00 [9.00;11.50]	0.900

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tabla A145: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con Necesidad y número de hospitalizaciones: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
Hospitalizaciones:				0.693
No	27 (22.50%)	14 (25.00%)	13 (20.31%)	
Yes	93 (77.50%)	42 (75.00%)	51 (79.69%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	0.856

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre un uso excesivo de los fármacos prescritos y la necesidad o número de hospitalizaciones.

Tabla A146: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con Necesidad y número de hospitalizaciones: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [8.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.457

Misma interpretación que para la variable categórica.

Tablas A147a, b y c: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la clasificación de Montreal: variable categórica para EC.

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_A:				0.255
16 años o menos	6 (7.50%)	3 (7.89%)	3 (7.14%)	
17-40 años	57 (71.25%)	30 (78.95%)	27 (64.29%)	
40 años	17 (21.25%)	5 (13.16%)	12 (28.57%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_L:				0.798
L1	24 (30.00%)	13 (34.21%)	11 (26.19%)	
L2	11 (13.75%)	5 (13.16%)	6 (14.29%)	
L3	41 (51.25%)	18 (47.37%)	23 (54.76%)	
L2+L4	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (2.38%)	
L3+L4	3 (3.75%)	2 (5.26%)	1 (2.38%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=38	Creencias Sólidas N=42	p.overall
MONTREAL_B:				0.813
B1	31 (38.75%)	16 (42.11%)	15 (35.71%)	
B2	15 (18.75%)	8 (21.05%)	7 (16.67%)	
B3	14 (17.50%)	7 (18.42%)	7 (16.67%)	
B1p	6 (7.50%)	2 (5.26%)	4 (9.52%)	
B2p	5 (6.25%)	1 (2.63%)	4 (9.52%)	
B3p	9 (11.25%)	4 (10.53%)	5 (11.90%)	

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias de los pacientes sobre el posible uso excesivo de tiopurinas por parte de sus médicos y las características de la EC al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de Montreal.

Tablas A148a, b y c: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la clasificación de Montreal: variable continua para EC.

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [6.75;11.75]	10.00 [9.00;12.00]	12.00 [10.00;12.00]	0.436

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	9.50 [7.75;12.00]	11.00 [9.50;12.00]	11.00 [10.00;12.00]	14.00 [14.00;14.00]	10.00 [9.50;11.00]	0.362

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3p N=9	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [8.50;12.00]	10.00 [8.00;12.00]	10.50 [10.00;13.50]	12.00 [10.50;12.75]	12.00 [11.00;12.00]	11.00 [10.00;12.00]	0.6

Misma interpretación que para variable categórica.

Tablas A149a y b: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la clasificación de Montreal: variable categórica para CU.

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=18	Creencias Sólidas N=22	p.overall
MONTREAL_S:				0.323
S1	16 (40.00%)	9 (50.00%)	7 (31.82%)	
S2	13 (32.50%)	6 (33.33%)	7 (31.82%)	
S3	11 (27.50%)	3 (16.67%)	8 (36.36%)	

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=18	Creencias Sólidas N=22	p.overall
MONTREAL_E:				0.465
E1	9 (22.50%)	5 (27.78%)	4 (18.18%)	
E2	13 (32.50%)	7 (38.89%)	6 (27.27%)	
E3	18 (45.00%)	6 (33.33%)	12 (54.55%)	

¶

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las creencias de los pacientes sobre el posible uso excesivo de tiopurinas por parte de sus médicos y las características de la CU al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de Montreal.

Tablas A150a y b: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con la clasificación de Montreal: variable continua para CU.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [9.00;12.00]	11.00 [8.00;12.00]	12.00 [10.50;13.00]	0.209

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [10.00;12.00]	10.00 [8.00;12.00]	12.00 [9.00;13.00]	0.303

Misma interpretación

Tablas A151a, b y c: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con sexo, tabaco y AINES: Variable continua.

	[ALL] N=120	Hombre N=58	Mujer N=62	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [9.00;12.00]	0.481

	[ALL] N=120	No fumador N=54	Fumador activo N=30	Ex fumador N=36	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;13.00]	10.00 [9.00;12.00]	11.00 [8.75;12.00]	0.567

#### Relación cuestionario BMQ uso excesivo con AINES

	[ALL] N=119	No N=92	Yes N=27	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [8.00;12.00]	0.835

No hubo diferencias con respecto a las creencias que los pacientes tenían sobre un uso excesivo de las tiopurinas por parte de sus médicos y el tabaco en el momento de realizar el cuestionario o la toma de AINES.

Tabla A152: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con el tipo de EI: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
DIAGNOSTICO:				0.948
EC	80 (66.67%)	38 (47.50%)	42 (52.50%)	
CU	40 (33.33%)	18 (45.00%)	22 (55.00%)	

No hubo diferencias en las creencias que los pacientes tenían en relación a un uso excesivo de las tiopurinas y el sexo.

Tabla A153: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con el tipo de EI: variable continua:

	[ALL] N=120	EC N=80	CU N=40	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.501

Misma interpretación que en la variable categórica.

Tabla A154: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con marcadores serológicos: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=56	Creencias Sólidas N=64	p.overall
ALT	17.00 [11.75;28.00]	16.00 [12.00;24.00]	19.00 [11.00;29.25]	0.283
AST	21.00 [17.00;24.25]	20.00 [18.00;23.00]	22.00 [16.00;26.00]	0.262
FA	57.50 [45.75;73.25]	55.00 [42.25;68.00]	58.00 [50.75;75.00]	0.105
GGT	19.00 [12.00;28.00]	15.00 [12.00;26.25]	21.00 [12.75;34.50]	0.163
HB	14.10 [13.17;15.22]	13.85 [13.17;14.83]	14.40 [13.17;15.60]	0.204
Hemoglobina:				1.000
Anemia	12 (10.00%)	6 (10.71%)	6 (9.38%)	
Normal	108 (90.00%)	50 (89.29%)	58 (90.62%)	
Leucocitos	5.80 [4.69;6.93]	5.45 [4.40;6.60]	6.00 [5.18;7.00]	0.067
LEUCOCITOS_rec:				0.663
Inflamación	5 (4.17%)	3 (5.36%)	2 (3.12%)	
Remisión	115 (95.83%)	53 (94.64%)	62 (96.88%)	
Linfocitos	1.60 [0.98;2.20]	1.60 [1.08;2.02]	1.55 [0.90;2.20]	0.933
PCR	0.17 [0.03;0.42]	0.09 [0.04;0.33]	0.24 [0.03;0.46]	0.350
PCR_rec:				0.815
Infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.52%)	2 (3.64%)	1 (1.56%)	
infección viral /proceso inflamatorio leve	12 (10.08%)	5 (9.09%)	7 (10.94%)	
Remisión	104 (87.39%)	48 (87.27%)	56 (87.50%)	
Plaquetas	229.00 [188.75;262.25]	220.00 [176.75;264.75]	233.00 [198.75;262.00]	0.377
PLAQUETAS_rec:				0.216
Inflamación	2 (1.67%)	2 (3.57%)	0 (0.00%)	
Remisión	118 (98.33%)	54 (96.43%)	64 (100.00%)	
PMN	3.50 [2.60;4.43]	3.30 [2.38;4.30]	3.70 [2.80;4.53]	0.124
VCM	97.15 [92.27;99.85]	97.15 [93.07;100.05]	97.05 [92.15;99.73]	0.764
VCM_rec:				0.874
Déficit B12/fólico	2 (1.67%)	1 (1.79%)	1 (1.56%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	4 (7.14%)	6 (9.38%)	
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	51 (91.07%)	57 (89.06%)	

Los pacientes con una mediana de cifra de leucocitos más alta presentaban cierta tendencia a creer que los médicos utilizaban en exceso las tiopurinas, aunque este hallazgo no es de relevancia clínica. No hubo diferencias estadísticamente significativas con el resto de biomarcadores serológicos analizados.

Tablas A155a ,b ,c, d, e, f, g, h: Análisis del apartado del BMQ-18 referente al uso excesivo de medicación en relación con marcadores serológicos: variable continua.

#### Relación cuestionario PCR con BMQ

	[ALL] N=119	infección Bacteriana/proceso inflamatorio grave N=3	infección viral/proceso inflamatorio leve N=12	Remisión N=104	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	7.00 [5.50;11.00]	11.00 [10.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.663

#### Relación cuestionario Plaquetas con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=2	Remisión N=118	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	6.00 [5.00;7.00]	11.00 [9.00;12.00]	<b>0.043</b>

#### Relación cuestionario Hemoglobina con BMQ

	[ALL] N=120	Anemia N=12	Normal N=108	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.50 [9.75;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.908

#### Relación cuestionario VCM con BMQ

	[ALL] N=120	Déficit B12/fólico N=2	Déficit Fe N=10	Remisión/ tiopurinas N=108	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [10.50;11.50]	11.00 [9.25;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.973

#### Relación cuestionario Leucocitos con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=5	Remisión N=115	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	10.00 [10.00;11.00]	11.00 [9.00;12.00]	0.868

#### Relación cuestionario AST con BMQ

	[ALL] N=120	AST <=74 N=120	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	.

#### Relación cuestionario ALT con BMQ

	[ALL] N=120	ALT <=82 N=120	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	.

#### Relación cuestionario FA con BMQ

	[ALL] N=120	FA <=294 N=120	p.overall
BMQ uso excesivo	11.00 [9.00;12.00]	11.00 [9.00;12.00]	.

Los pacientes con una cifra más alta de plaquetas se asociaban a mayor probabilidad de remisión clínica ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias con el resto de las variables analizadas.

Tabla A156: Relación necesidad-preocupación y MMAS-4 no dicotómica.

	[ALL] N=120	Buena adherencia N=90	Mala Adherencia N=1	Moderada adherencia N=29	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;9.75]	-3.00 [-3.00;-3.00]	4.00 [0.00;6.00]	<b>0.022</b>

Al realizar el mismo análisis utilizando el cuestionario MMAS-4 como variable no dicotómica se observó que los pacientes con buena y moderada adherencia consideraban que los beneficios de las tiopurinas superaban los riesgos, mientras que los pacientes con mala adherencia consideraban que los riesgos superaban los beneficios, de ahí que tuviesen una adherencia mala.

Tabla A157: Relación necesidad-preocupación con la presencia no de brotes y en caso de que los haya si han sido uno o más de uno: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
Brotos:				0.098
No	23 (19.17%)	9 (13.24%)	14 (26.92%)	
Yes	97 (80.83%)	59 (86.76%)	38 (73.08%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	3.00 [2.00;5.00]	2.00 [0.00;5.00]	0.346
BROTOS_MAS_DE_UNO:				0.129
0	23 (19.17%)	9 (13.24%)	14 (26.92%)	
1	10 (8.33%)	7 (10.29%)	3 (5.77%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	52 (76.47%)	35 (67.31%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A158a y b: Relación necesidad-preocupación con la presencia no de brotes y en caso de que los haya si han sido uno o más de uno: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=23	Yes N=97	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	7.00 [3.00;9.50]	5.00 [2.00;8.00]	0.180

	[ALL] N=120	0 N=23	1 N=10	Mas de Uno N=87	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	7.00 [3.00;9.50]	3.00 [2.00;7.00]	5.00 [2.00;8.00]	0.344

No hubo diferencias entre brotes y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tabla A159: Relación necesidad-preocupación con la necesidad o no de corticoides: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
Corticoides:				0.207
No	29 (24.17%)	13 (19.12%)	16 (30.77%)	
Yes	91 (75.83%)	55 (80.88%)	36 (69.23%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A160: Relación necesidad-preocupación con la necesidad o no de corticoides: variable continua

	[ALL] N=120	No N=29	Yes N=91	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	6.00 [2.00;9.00]	5.00 [2.00;8.00]	0.426

No hubo diferencias entre necesidad de corticoides y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tabla A161: Relación necesidad-preocupación con la necesidad de biológicos o ciclosporina: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
Indicación:				0.389
Mantenimiento	87 (72.50%)	52 (59.77%)	35 (40.23%)	
Profilaxis tras IQ	5 (4.17%)	1 (20.00%)	4 (80.00%)	
Enfermedad fistulizante	7 (5.83%)	4 (57.14%)	3 (42.86%)	
Inducción con otro tratamiento asociado	21 (17.50%)	11 (52.38%)	10 (47.62%)	
Fármaco:				0.924
AZA	86 (71.67%)	48 (55.81%)	38 (44.19%)	
MCP	34 (28.33%)	20 (58.82%)	14 (41.18%)	
BIOLOGICOS:				0.286
Adalimumab	16 (13.33%)	10 (62.50%)	6 (37.50%)	
Golimumab	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	
Infliximab	6 (5.00%)	5 (83.33%)	1 (16.67%)	
Ninguno	96 (80.00%)	53 (55.21%)	43 (44.79%)	
Ciclosporina	1 (0.83%)	0 (0.00%)	1 (100.00%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tabla A162: Relación necesidad-preocupación con la necesidad de biológicos o ciclosporina: variable continua.

	[ALL] N=120	Adalimumab N=16	Golimumab N=1	Infliximab N=6	Ninguno N=96	Ciclosporina N=1	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	4.50 [2.75;8.50]	13.00 [13.00;13.00]	4.00 [0.25;4.75]	5.00 [2.00;8.00]	9.00 [9.00;9.00]	0.364

No hubo diferencias entre necesidad de biológicos o ciclosporina y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tabla A163: Relación necesidad-preocupación con la necesidad o no de cirugías y número de estas: variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
Brotos:				0.098
No	23 (19.17%)	9 (13.24%)	14 (26.92%)	
Yes	97 (80.83%)	59 (86.76%)	38 (73.08%)	
BROTOS_N	2.50 [1.00;5.00]	3.00 [2.00;5.00]	2.00 [0.00;5.00]	0.346
BROTOS_MAS_DE_UNO:				0.129
0	23 (19.17%)	9 (13.24%)	14 (26.92%)	
1	10 (8.33%)	7 (10.29%)	3 (5.77%)	
Mas de Uno	87 (72.50%)	52 (76.47%)	35 (67.31%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tablas A164a y b: Relación necesidad-preocupación con la necesidad o no de cirugías y número de estas: variable continua.

	[ALL] N=120	No N=85	Yes N=35	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;9.00]	0.982



	[ALL] N=120	0 N=85	1 N=24	Mas de Uno N=11	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;8.00]	4.00 [0.75;9.25]	5.00 [4.00;7.50]	0.932

No hubo diferencias entre necesidad o número de cirugías y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

*Tabla A165: Relación necesidad-preocupación con el número de hospitalizaciones: variable categórica*

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
Hospitalizaciones:				0.930
No	27 (22.50%)	16 (23.53%)	11 (21.15%)	
Yes	93 (77.50%)	52 (76.47%)	41 (78.85%)	
Número de Hospitalizaciones	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	2.00 [1.00;3.00]	0.582

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

*Tabla A166: Relación necesidad-preocupación con el número de hospitalizaciones: variable continua.*

	[ALL] N=120	No N=27	Yes N=93	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	4.00 [2.00;7.50]	5.00 [2.00;9.00]	0.838

No hubo diferencias entre la necesidad y número de hospitalizaciones y las creencias de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tablas A167a, b y c: Relación necesidad-preocupación con la clasificación de Montreal: variable categórica para EC.

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=45	Creencias Sólidas N=35	p.overall
MONTREAL_A:				0.933
16 años o menos	6 (7.50%)	3 (6.67%)	3 (8.57%)	
17-40 años	57 (71.25%)	33 (73.33%)	24 (68.57%)	
40 años	17 (21.25%)	9 (20.00%)	8 (22.86%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=45	Creencias Sólidas N=35	p.overall
MONTREAL_L:				0.582
L1	24 (30.00%)	11 (24.44%)	13 (37.14%)	
L2	11 (13.75%)	7 (15.56%)	4 (11.43%)	
L3	41 (51.25%)	25 (55.56%)	16 (45.71%)	
L2+L4	1 (1.25%)	0 (0.00%)	1 (2.86%)	
L3+L4	3 (3.75%)	2 (4.44%)	1 (2.86%)	

	[ALL] N=80	Creencias Débiles N=45	Creencias Sólidas N=35	p.overall
MONTREAL_B:				0.935
B1	31 (38.75%)	19 (42.22%)	12 (34.29%)	
B2	15 (18.75%)	8 (17.78%)	7 (20.00%)	
B3	14 (17.50%)	7 (15.56%)	7 (20.00%)	
B1p	6 (7.50%)	4 (8.89%)	2 (5.71%)	
B2p	5 (6.25%)	2 (4.44%)	3 (8.57%)	
B3p	9 (11.25%)	5 (11.11%)	4 (11.43%)	

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tablas A168a, b y c: Relación necesidad-preocupación con la clasificación de Montreal: variable continua para EC.

	[ALL] N=80	16 años o menos N=6	17-40 años N=57	40 años N=17	p.overall
BMQ	5.00 [1.75;9.00]	5.00 [1.75;7.50]	4.00 [1.00;9.00]	5.00 [2.00;8.00]	0.728

	[ALL] N=80	L1 N=24	L2 N=11	L3 N=41	L2+L4 N=1	L3+L4 N=3	p.overall
BMQ	5.00 [1.75;9.00]	6.00 [0.75;10.00]	3.00 [2.00;7.50]	4.00 [1.00;8.00]	11.00 [11.00;11.00]	5.00 [4.50;8.50]	0.583

	[ALL] N=80	B1 N=31	B2 N=15	B3 N=14	B1p N=6	B2p N=5	B3p N=9	p.overall
BMQ	5.00 [1.75;9.00]	4.00 [0.00;10.00]	5.00 [1.50;8.50]	5.50 [2.50;8.50]	5.00 [5.00;5.75]	6.00 [-1.00;6.00]	4.00 [2.00;8.00]	0.976

No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Tablas A169a y b: Relación necesidad-preocupación con la clasificación de Montreal: variable categórica para CU.

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=23	Creencias Sólidas N=17	p.overall
MONTREAL_S:				0.717
S1	16 (40.00%)	10 (43.48%)	6 (35.29%)	
S2	13 (32.50%)	8 (34.78%)	5 (29.41%)	
S3	11 (27.50%)	5 (21.74%)	6 (35.29%)	

	[ALL] N=40	Creencias Débiles N=23	Creencias Sólidas N=17	p.overall
MONTREAL_E:				0.553
E1	9 (22.50%)	4 (17.39%)	5 (29.41%)	
E2	13 (32.50%)	7 (30.43%)	6 (35.29%)	
E3	18 (45.00%)	12 (52.17%)	6 (35.29%)	

Tablas A170a y b: Relación necesidad-preocupación con la clasificación de Montreal: variable continua para CU.

	[ALL] N=40	S1 N=16	S2 N=13	S3 N=11	p.overall
BMQ	5.00 [3.00;8.00]	5.00 [1.50;7.25]	4.00 [3.00;8.00]	6.00 [4.00;8.00]	0.560

	[ALL] N=40	E1 N=9	E2 N=13	E3 N=18	p.overall
BMQ	5.00 [3.00;8.00]	7.00 [2.00;10.00]	5.00 [3.00;10.00]	4.50 [4.00;6.75]	0.637

No hubo diferencias entre las características de la EII (ya fuese EC o CU) y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tabla A171: Relación necesidad-preocupación con biomarcadores serológicos. variable categórica.

	[ALL] N=120	Creencias Débiles N=68	Creencias Sólidas N=52	p.overall
ALT	17.00 [11.75;28.00]	17.00 [11.00;28.25]	17.00 [12.00;24.00]	0.679
AST	21.00 [17.00;24.25]	21.00 [17.00;25.00]	20.50 [16.00;24.00]	0.499
FA	57.50 [45.75;73.25]	57.00 [45.75;69.50]	58.00 [45.75;77.75]	0.422
GGT	19.00 [12.00;28.00]	19.50 [13.00;30.00]	17.00 [12.00;27.25]	0.266
HB	14.10 [13.17;15.22]	14.30 [13.20;15.50]	13.90 [13.00;14.90]	0.361
Hemoglobina:				1.000
Anemia	12 (10.00%)	7 (10.29%)	5 (9.62%)	
Normal	108 (90.00%)	61 (89.71%)	47 (90.38%)	
Leucocitos	5.80 [4.69;6.93]	5.95 [4.90;7.45]	5.60 [4.47;6.45]	0.184
LEUCOCITOS_rec:				0.387
Inflamación	5 (4.17%)	4 (5.88%)	1 (1.92%)	
Remisión	115 (95.83%)	64 (94.12%)	51 (98.08%)	
Linfocitos	1.60 [0.98;2.20]	1.50 [0.90;2.20]	1.60 [1.00;2.05]	0.603
PCR	0.17 [0.03;0.42]	0.24 [0.03;0.46]	0.09 [0.04;0.33]	0.467
PCR_rec:				0.523
infección bacteriana/proceso inflamatorio grave	3 (2.52%)	2 (2.94%)	1 (1.96%)	
Infección viral/proceso inflamatorio leve	12 (10.08%)	5 (7.35%)	7 (13.73%)	
Remisión	104 (87.39%)	61 (89.71%)	43 (84.31%)	
Plaquetas	229.00 [188.75;262.25]	222.50 [182.75;254.50]	238.50 [194.75;280.00]	<u>0.086</u>
PLAQUETAS_rec:				0.186
Inflamación	2 (1.67%)	0 (0.00%)	2 (3.85%)	
Remisión	118 (98.33%)	68 (100.00%)	50 (96.15%)	
PMN	3.50 [2.60;4.43]	3.60 [2.80;4.95]	3.35 [2.48;4.20]	0.163
VCM	97.15 [92.27;99.85]	97.55 [93.38;99.85]	95.85 [91.25;99.62]	0.381
VCM_rec:				0.585
Déficit B12/fólico	2 (1.67%)	2 (2.94%)	0 (0.00%)	
Déficit Fe	10 (8.33%)	5 (7.35%)	5 (9.62%)	
Remisión/tiopurinas	108 (90.00%)	61 (89.71%)	47 (90.38%)	

No hubo diferencias entre los biomarcadores serológicos y percepción de los riesgos/beneficios de tomar tiopurinas por parte de los pacientes, tanto en el análisis con la variable categórica como con la variable continua.

Tabla A172: Relación necesidad-preocupación con biomarcadores serológicos. variable continua

Variable	r	p
ALT	-0.073	0.428
AST	-0.072	0.433
FA	0.145	0.115
GGT	-0.063	0.495
HB	-0.023	0.802
LEUCOCITOS	-0.061	0.511
LINFOCITOS	-0.023	0.801
PCR	-0.019	0.840
PLAQUETAS	0.143	0.118
PMN	0.089	0.336
VCM	-0.110	0.234

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis de correlación realizado

Tablas A173a, b, c, d, e, f, g, y h: Relación necesidad-preocupación con biomarcadores serológicos. variable continua.

Table 17: Relación cuestionario PCR con BMQ

	[ALL] N=119	infección bact /infl grave N=3	infección viral/infl grave N=12	Remisión N=104	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	-1.00 [-1.50;6.50]	6.00 [5.00;10.75]	4.00 [2.00;8.00]	0.148

Relación cuestionario Plaquetas con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=2	Remisión N=118	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	11.50 [10.25;12.75]	5.00 [2.00;8.00]	0.066

Relación cuestionario Hemoglobina con BMQ

	[ALL] N=120	Anemia N=12	Normal N=108	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	4.00 [-0.25;10.25]	5.00 [2.00;8.00]	0.962

Relación cuestionario VCM con BMQ

	[ALL] N=120	Deficit B12 N=2	Deficit Fe N=10	Remisión N=108	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	1.00 [-1.00;3.00]	6.50 [1.50;9.75]	5.00 [2.00;8.00]	0.445

Relación cuestionario Leucocitos con BMQ

	[ALL] N=120	Inflamación N=5	Remisión N=115	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	4.00 [2.00;5.00]	5.00 [2.00;8.00]	0.717

Relación cuestionario AST con BMQ

	[ALL] N=120	AST <=74 N=120	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;8.00]	.

Relación cuestionario ALT con BMQ

	[ALL] N=120	ALT <=82 N=120	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;8.00]	.

Relación cuestionario FA con BMQ

	[ALL] N=120	FA <=294 N=120	p.overall
BMQ	5.00 [2.00;8.00]	5.00 [2.00;8.00]	.

Se observó una tendencia a que los pacientes consideraban que los beneficios de tomar las tiopurinas superaban a los riesgos independientemente de si los niveles de plaquetas estaban en rango o no de actividad, aunque esto no tiene relevancia clínica. No se objetivaron resultados estadísticamente significativos con el resto de las variables analizadas.

Tabla A173: Relación cuestionario adherencia con tipo tiopurina

	<b>n=107</b>	<b>Adherente n=13</b>	<b>Adherencia parcial n=94</b>	<b>p</b>
Fármaco:				
AZA	70 (73.83%)	8 (10.13%)	71 (89.87%)	0.318
MCP	28 (26.17%)	5 (17.86%)	23 (82.14%)	

No se encontraron diferencias significativas

**Anexo 12: Carta informativa al paciente****CARTA INFORMATIVA A LOS PACIENTES**

Querido amigo (a):

Como parte de un proceso de mejora de la atención de nuestros pacientes, la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, está poniendo en marcha una Consulta de Enfermería específica. Por su enfermedad y por el tratamiento que requiere, le comunicamos que su próxima cita prevista se va a llevar a cabo en dicha consulta. Usted seguirá bajo la supervisión del mismo médico que le atendía anteriormente, aunque parte de las consultas se realizarán con enfermería.

En esta primera ocasión, acudirá **SIN realizar los análisis de control**. Si son necesarios le haremos la extracción en la misma consulta.

Además de la atención clínica, solicitaremos su colaboración para un proyecto de investigación, que por su parte sólo consistirá en responder a unos breves cuestionarios sobre calidad de vida y sobre medicación; para correlacionarlo con sus resultados analíticos y su situación clínica. Por supuesto, su participación en este proyecto es completamente voluntaria sin menoscabo de la atención clínica que precisa.

Le recordamos que la confidencialidad de sus datos queda garantizada y que si lo deseara, podría retirarse del estudio sin que ello suponga una repercusión en sus cuidados médicos.

Para cualquier duda, nos tiene a su disposición en [estudiotiopurinas@gmail.com](mailto:estudiotiopurinas@gmail.com)

No dude en ponerse en contacto con nosotros y le responderemos en la mayor brevedad posible.

Atentamente;

Dr. Fernando Gomollón.  
Dra. María Teresa Arroyo.  
Dr. Juan Nerín.  
Dra. Yolanda Ber.  
Dra. Marina Solano.

## Anexo 13: Consentimiento informado

**Consentimiento Informado Estudio Adherencia al tratamiento médico con tiopurinas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.**

---

**Título del estudio:**

*Adherencia al tratamiento médico con Tiopurinas (Azatioprina y/o mercaptopurina) en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).*

**Nombre, dirección y teléfono del Investigador Principal:**

- Dra. Marina Solano Sánchez.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Avda/ San Juan Bosco nº 15. 50009 Zaragoza (España)

[estudiotiopurinas@gmail.com](mailto:estudiotiopurinas@gmail.com)

976765700 (Extensión: Consultas externas de Digestivo, Enfermedad Inflamatoria Intestinal)

**Nombre, dirección y teléfono del Patrocinador:**

- Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de EII, IACS (Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud)

**Colaboradores:**

- Dr. Fernando Gomollón, responsable de la Unidad de EII.
- Dra. María Teresa Arroyo, médico de la Unidad de EII.
- Dr. Juan Nerín, médico de la Unidad de EII.
- Dra. Yolanda Ber, médico de la Unidad de EII, coordinadora de Investigación.
- Jessica Marco, enfermera de la Unidad de EII.
- Erika Alfambra Cabrejas, enfermera de la Unidad de EII.
- Pilar Vadillo, enfermera del Servicio de Aparato Digestivo.
- Patricia Carrera, estadística del servicio de Aparato Digestivo.
- Personal del Servicio de Aparato Digestivo y de la Unidad de Investigación del Servicio.

**Sitio donde se realizará el estudio:**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

➤ **Hoja de información:**

Se le está pidiendo que participe de un estudio de investigación por presentar Enfermedad Inflamatoria Intestinal, ya sea Enfermedad de Crohn (EC) o Colitis Ulcerosa (CU); y estar recibiendo tratamiento con tiopurinas (azatioprina (AZA) o mercaptopurina (MCP)). Este estudio se realiza con el objetivo de medir la adherencia al tratamiento con tiopurinas y su relación con la evolución de la enfermedad.

**Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente.**

*Nombre del estudio: Adherencia a tiopurinas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.*

*Investigador Principal: Dra. Marina Solano Sánchez.*

*ISSN: 2674-2014*

1

## Anexo 14: Hoja de recogida de datos

## Cuestionario general Estudio Adherencia a Tiopurinas

Nombre	
Apellido1	
Apellido2	
NHC (campo obligatorio)	
ID (número correlativo de identificación)	

Fecha nacimiento	dd/mm/aaaa				
Fecha diagnóstico	dd/mm/aaaa				
Fecha entrevista	dd/mm/aaaa				
Sexo	Hombre	Mujer			
Peso (kg)					
Tabaco al diagnóstico	SI	NO			
Tabaco en la actualidad	Ex fumador (al menos 1 año sin fumar)	Fumador activo			
Exposición significativa a AINES (Uso diario de AINES durante 1 semana en los últimos 3 meses o 6 ó más comprimidos al mes)	SI	NO			
Diagnóstico	EC	CU			
<b>Clasificación Montreal</b> (completar según <a href="#">tabla de referencia</a> para cada enfermedad)					
EC	Edad al diagnóstico (A)	A1	A2	A3	
	Localización (L)	L1	L2	L3	L4
		L1+L4	L2+L4	L3+L4	
	Patrón clínico (B)	B1	B2	B3	
		B1p	B2p	B3p	
CU	Extensión (E)	E1	E2	E3	
	Gravedad (S)	S0	S1	S2	S3

Indicación tiopurinas (elegir una opción)	Mantenimiento	Profilaxis tras IQ
	Enferm fistulizante	Asociación biológicos
	Manifestaciones extraintestinales	
	Otras (especificar)	
Fármaco	AZA	MCP
Dosis tiopurinas (mg/día)		



Cifra TPMT			
Asociación con Alopurinol	SI	NO	
Asociación con otros fármacos (mantenimiento)	SI	NO	
- 5-ASA (solo si asociación con otros es SI)	Ninguno	Sulfazalazina	Mesalazina
- Biológicos (solo si asociación con otros es SI)	Ninguno	Infliximab	Adalimumab
	Otros (especificar)		

Intervenciones quirúrgicas		SI	NO	
Número de intervenciones quirúrgicas				
	FECHA*	INDICACIÓN (completar según <u>tabla de referencia</u> ). Poner solo valor numérico.	Especificar si INDICACION=OTRAS (números 15 o 25)	COMPLICACIONES
1				SI NO
2				SI NO
3				SI NO
4				SI NO
5				SI NO
6				SI NO
7				SI NO
8				SI NO
9				SI NO
10				SI NO

\*Indicar las fechas en formato dd/mm/aaaa

Hospitalizaciones (solo por EI)		SI	NO
Número de hospitalizaciones			
*Indicar las fechas en formato dd/mm/aaaa		FECHA INGRESO*	FECHA ALTA*
1			
2			
3			
4			
5			
6			

7		
8		
9		
10		

Brotos	SI	NO
Número de brotes		
Necesidad de corticoides para los brotes	SI	NO

	<b>Gravedad del brote</b> Anotar <u>puntuación</u> según índice de Mayo parcial para CU y Harvey para EC. Ver <u>tablas de referencia</u> . Rellenar solo la columna que corresponda.	
	<b>EC</b>	<b>CU</b>

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

**Anexo 15: Permisos por escrito de los autores para utilizar los cuestionarios**

3/9/2014

Fwd: BIPQ PERCEPTIONS QUESTIONNAIRE - estudiotiopurinas@gmail.com - Gmail

**De:** Elizabeth Broadbent <[lizbroadbent@clear.net.nz](mailto:lizbroadbent@clear.net.nz)>  
**Asunto:** Re: BIPQ PERCEPTIONS QUESTIONNAIRE  
**Fecha:** 20 de mayo de 2014 22:10:10 GMT+2  
**Para:** Fernando Gomollon <[fgomollon@gmail.com](mailto:fgomollon@gmail.com)>

yes you may use it

kind regards

Liz

On 20/05/2014, at 8:31 pm, Fernando Gomollon <[fgomollon@gmail.com](mailto:fgomollon@gmail.com)> wrote:

Dear Liz:

We work at the Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", in Zaragoza (Spain).

We are planning a local study on the adherence of our patients with IBD to thiopurines.

We would like to be able to compare our results to those previously obtained in the ALIGN study.

Would it be possible to you give us permission to use your B-IPQ spanish questionnaire?

It is an investigator-initiated study, and we have no funds from any pharmaceutical company to do it; a local foundation (non-profit organization, [www.arainf.es](http://www.arainf.es)) will support the study.

Thank you for your time.

--

Fernando Gomollón  
[fgomollon@gmail.com](mailto:fgomollon@gmail.com)

3/9/2014

Fwd: BMP-18 ITEM - estudiotiopurinas@gmail.com - Gmail

Inicio del mensaje reenviado:

**De:** "Reed, Penny" <[p.reed@ucl.ac.uk](mailto:p.reed@ucl.ac.uk)>  
**Fecha:** 2 de junio de 2014 14:58:59 GMT+02:00  
**Para:** Marina Solano <[dramarinas@gmail.com](mailto:dramarinas@gmail.com)>  
**Cc:** Fernando Gomollón García <[fgomollon@gmail.com](mailto:fgomollon@gmail.com)>  
**Asunto:** RE: BMP-18 ITEM

Dear Marina

Thank you. You now have permission to use the BMQ in your research study.

Best wishes  
Penny

**Penny Reed BSc MSc Health Psychology**  
Research Administrator, Centre for Behavioural Medicine  
UCL School of Pharmacy  
Department of Practice and Policy  
BMA/Tavistock House, Tavistock Square  
London WC1H 9JP  
Tel: +44 (0)20 7874 1281 Fax: +44 (0)20 7387 5693  
Email: [p.reed@ucl.ac.uk](mailto:p.reed@ucl.ac.uk)  
To find us click [here](#)

Follow the CBM on Twitter [@CBM\\_UCLSoP](#)

---

**From:** Marina Solano [<mailto:dramarinas@gmail.com>]  
**Sent:** 27 May 2014 16:59  
**To:** Reed, Penny  
**Cc:** Fernando Gomollón García  
**Subject:** Re: BMP-18 ITEM

Dear Penny:  
This is Marina Solano, the resident who is making the research project with Dr. Fernando Gomollón.  
Here you are the standard conditions for use of the BMQ signed up.

Please let me know if you require anything else.

Thank you so much;  
Marina Solano Sánchez.