

Raquel Vicente Lidón

Traducción al español y validación
de un cuestionario breve de
medida del control de la
enfermedad inflamatoria intestinal
desde la perspectiva del paciente:
el eii-control

Director/es

Gomollón García, Fernando
García López, Santiago

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL Y VALIDACIÓN DE UN
CUESTIONARIO BREVE DE MEDIDA DEL
CONTROL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL DESDE LA PERSPECTIVA DEL
PACIENTE: EL EII-CONTROL

Autor

Raquel Vicente Lidón

Director/es

Gomollón García, Fernando
García López, Santiago

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2023



Universidad Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Departamento de Medicina y Psiquiatría

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO

BREVE DE MEDIDA DEL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

INFLAMATORIA INTESTINAL DESDE LA PERSPECTIVA DEL

PACIENTE: EL EII-CONTROL.

Tesis para optar al grado de doctora en Medicina y Cirugía

presentada por:

Raquel Vicente Lidón

ZARAGOZA, Diciembre/2022

D. Fernando Gomollón García y D. Santiago García López

CERTIFICAN:

Que el trabajo **“TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO BREVE DE MEDIDA DEL CONTROL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DESDE LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE: EL *EII-CONTROL*”**, ha sido realizado por Dña. Raquel Vicente Lidón bajo nuestra dirección y que se encuentra en condiciones para ser presentado como memoria para optar al grado de Doctor.

ZARAGOZA, 22 de diciembre de 2022

Dr. Fernando Gomollón García

Dr. Santiago García López

DEDICATORIAS

A mi madre, por su inmenso amor y su extremo esfuerzo y sacrificio realizado para educarnos a mis hermanas y a mí.

A mis abuelos, Andrés y Leonor, por ser nuestros segundos padres.

A mi familia, especial y fuerte por naturaleza por ser mi pilar fundamental para superar los avatares de la vida.

A Domin, por su apoyo y amor incondicional.

A Marcos y Alicia, por ser el motor de mi vida.

A mi padre y mi "bombón", que desde el cielo me guían cada día.

AGRADECIMIENTOS

A Fernando Gomollón, mi director de tesis, por compartir la idea principal para realizar este trabajo y por su confianza en este proyecto. Por ser mi mentor y el mayor responsable de mi interés por la enfermedad inflamatoria intestinal. Por todo ello, tiene y tendrá siempre mi admiración.

A Santiago García, mi director de tesis, por su dedicación y empeño en este proyecto, por compartir su tiempo y conocimientos, por su apoyo en los momentos más difíciles. Por todo ello y por su amistad, le estaré siempre agradecida.

A Manuel Gómez Barrera, por su rigurosidad y buen hacer en esta tesis y por su amabilidad y disponibilidad en todo momento.

A Pilar Corsino, por su ayuda en este proyecto y en otros tantos y por aportar valor cada día, no sólo en la asistencia sino también en los aspectos humanos.

A los adjuntos, amigos y compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, que han sido un modelo a seguir en el quehacer diario de un médico.

A mi madre, porque gracias a su esfuerzo y apoyo he conseguido alcanzar la formación que deseaba. Por ser un referente en el esfuerzo y la constancia para conseguir mis propósitos. Mamá, te admiro.

A mis hermanas, Asun y Lauri, por ser siempre mi apoyo y el mejor regalo que te puede hacer la vida.

A mis mejores amigas, porque sé que están ahí siempre.

A Domin, por su comprensión, por su amor y por todo el tiempo invertido en ocuparse de otras tareas mientras yo realizaba este proyecto. Sin su ayuda, hubiera sido mucho más difícil. Este trabajo, en parte, también le pertenece.

MÉRITOS CIENTÍFICOS DE ESTA TESIS

Parte de los resultados de esta tesis han sido presentados en los siguientes congresos y publicados:

24ª Reunión anual de la Asociación Española de Gastroenterología 01-04 junio 2021

Traducción al español y validación de un cuestionario breve de PRO (patient reported outcomes) en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: el EII-Control.

16th Congress of European Crohn's and Colitis Organization, July 2-3 and 8-10, 2021

Translation into Spanish, adaptation and validation of the "*IBD-control*", a short validated English PRO (patients reported outcomes) questionnaire: The EII-Control

Publicación:

Vicente Lidón R, García López S, Corsino Roche P, Boudet Barraca JM, Sanz Segura P, García Cámara P, Sierra Moros E, Gomollón García F. Translation into Spanish and validation of a short questionnaire to measure the control of inflammatory bowel disease from the patient's perspective: IBD-Control, EII-Control. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug-Sep;45(7):524-534. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.08.001. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34428475.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de entidades clínicas crónicas que, aunque son de carácter sistémico, afectan principalmente al tracto gastrointestinal. Engloba dos entidades principales: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Suele evolucionar en fases de remisión y otras de actividad, siendo las manifestaciones clínicas predominantes en la EC la diarrea y el dolor abdominal, mientras que en la CU lo son la diarrea y/o rectorragia. Estos síntomas han sido ampliamente estudiados y su control es el objetivo principal en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la desaparición de estos síntomas sólo es un objetivo parcial, porque el verdadero control de la enfermedad, lo que entendemos como remisión, debe incluir la normalización de parámetros objetivos (biológicos, endoscópicos y morfológicos) y los resultados que el paciente percibe y reporta (PRO, patients reported outcomes) sobre su enfermedad y/o el tratamiento para la misma, persiguiendo que no interfieran subjetivamente con su vida cotidiana.

En este contexto, la medida de los resultados percibidos por el paciente (PROM) de la EII adquiere cada vez más importancia tanto en la investigación como en la práctica clínica. Existen múltiples cuestionarios de PROM extensos y poco aplicables, sobre todo, para la práctica clínica, sin embargo, existe una herramienta sencilla y breve que ha sido validada en inglés para este fin: el *IBD-Control*.

El objetivo de nuestro trabajo fue la traducción al español del *IBD control* y su validación prospectiva y adaptación a nuestro medio. Los objetivos secundarios fueron conocer la relación del EII-control con los parámetros biológicos de la enfermedad y con la fatiga medida mediante un cuestionario específico para ello (FSS).

Con este fin, se realizó este trabajo en dos fases: traducción y posterior validación. Se tradujo el *IBD-Control*, generando el instrumento en español llamado *EII-Control*, y se validó de manera prospectiva siguiendo prácticamente la misma metodología que en el trabajo original. Los pacientes cumplimentaban el *EII-Control* (documento generado tras la traducción) y otros cuestionarios que servían de comparadores de referencia. Por otra parte, los gastroenterólogos que formamos parte de nuestra unidad de EII, realizábamos una valoración global de la enfermedad, calculábamos índices de actividad (Harvey - Bradshaw para la EC y el índice simple de actividad de la CU (SCCAI) y registrábamos el

tratamiento y/o sus cambios durante la visita (todo lo anterior de manera ciega a lo que el paciente había respondido en los distintos cuestionarios). Un subgrupo de pacientes repitió toda la valoración en una segunda visita. Se analizó también la utilidad de dos escalas resumidas (subescalas) del *EII-Control* (el *EII-Control-8* y el *EII-Control-EVA*).

Se incluyeron 249 pacientes con EII que realizaron toda la valoración en la primera visita y 101 pacientes la repitieron, además, en la segunda visita. Los resultados de estándares psicométricos del test fueron: *consistencia interna*: α de Cronbach para *EII-Control* 0,83 con fuerte correlación entre *EII-Control-8* y *EII-Control-EVA* ($r=0,5$); *reproducibilidad*: correlación intraclase 0,70 para *EII-Control*; *validez de constructo*: correlaciones de moderadas a fuertes entre *EII-Control*, *EII-Control-8* y *EII-Control-EVA* frente a comparadores; *validez discriminante*: $p < 0,001$; *sensibilidad al cambio*: misma respuesta que índice de calidad de vida. Sensibilidad y especificidad en el punto de corte 14 de 0,696 y 0,903, respectivamente, para determinar el estado quiescente.

Respecto a la relación del *EII control* con otras variables, se correlacionó con la valoración global de la enfermedad realizada por el médico, con los índices de actividad y con el cuestionario de fatiga y, sin embargo, no lo hizo con los parámetros biológicos de actividad que fueron determinados (PCR y calprotectina fecal). Además, demostró su capacidad para detectar el estado quiescente o remisión de los pacientes.

Según nuestros resultados, podemos concluir que el *EII-Control* es un instrumento válido para medir el control de la EII desde la perspectiva del paciente en nuestro medio y cultura. Por ello, podría ser de especial utilidad para discriminar aquellos pacientes que tienen la enfermedad activa de los que no y los pacientes que refieren mayor fatiga. Su simplicidad podría convertirlo en una herramienta útil como apoyo en la asistencia práctica, especialmente en el manejo telemático, habitual en estos momentos.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|----------|---|
| EII | Enfermedad inflamatoria intestinal |
| EC | Enfermedad de Crohn |
| CU | Colitis ulcerosa |
| CI | Colitis indeterminada o inclasificable |
| PRO | Resultados percibidos por los pacientes (Patients Reported Outcomes) |
| PROM | Medida de los resultados percibidos por los pacientes (Patients Reported Outcomes Measures) |
| SCCAI | Índice simple de actividad de la colitis ulcerosa (Simple clinical colitis activity score o índice de Walmsley) |
| CDAI | Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (Crohn's disease activity index) |
| CVRS | Calidad de vida relacionada con la salud |
| CV | Calidad de vida |
| IBDQ | Cuestionario de calidad de vida específico para la EII (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) |
| AVAC | Años de Vida Ajustados por Calidad |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| FDA | Food and Drug Administration |
| PROMIS | Sistema de Información de Medida de Resultados Reportados por los Pacientes (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>) |
| PCORI | Instituto de investigación de resultados centrados en los pacientes (<i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>) |
| PROQOLID | Base de datos de instrumentos de PRO y de calidad de vida (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) |
| IMIM | Instituto Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques |
| CIBER | Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) |

- COSMIN Consensus-based Standards for the selection of health status Measurement Instruments
- EMPRO Evaluating the Measurement of Patient-Reported Outcomes
- BiblioPRO Biblioteca virtual de instrumentos PRO y de CVRS en español
- ECA Ensayo clínico aleatorizado
- GETECCU Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad inflamatoria intestinal

1.1. Concepto y características clínicas

1.2 Epidemiología

1.3 Valoración de la actividad

2. Calidad de vida relacionada con la salud

2.1 Calidad de vida relacionada con la salud en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

2.2 Otros aspectos que influyen en la CVRS en pacientes con EII: ansiedad, depresión y fatiga

2.2.1 Ansiedad y depresión

2.2.2 Fatiga

3. Patients reported outcomes (PRO)

3.1 Concepto, definición e historia

3.2 Medición e instrumentos de medida de PRO

3.2.1 Elaboración de un instrumento

3.2.2 Propiedades del instrumento de medida de PRO

3.2.3 Tipos de instrumentos de medida de PRO

3.2.4 Aplicaciones de los instrumentos de PRO

3.2.5 Bancos de instrumentos PRO

3.2.6 Evaluación de los instrumentos de PRO

4. Patients reported outcomes en la EII

4.1 Importancia

4.2 Instrumentos de medida de PRO en la EII

4.3. Descripción del *IBD-Control*

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Justificación

2. Objetivo principal

3. Objetivos secundarios

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

2. Población de estudio

3. Criterios de inclusión

4. Criterios de exclusión

5. Cálculo de la muestra

6. Obtención de datos

7. Variables y definiciones

8. Cuestionarios utilizados

8.1 *EII-Control*

8.2 Cuestionario de Calidad de Vida de la EII de 9 ítems (CCVEII-9)

8.3 Cuestionario general de calidad de vida (EQ-5D)

8.4 Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)

8.5 Escala de Gravedad de Fatiga (FSS)

9. Procedimiento de trabajo

9.1 Traducción del instrumento

9.2 Evaluaciones realizadas

9.3 Evaluación de las propiedades psicométricas (validación prospectiva) del *EII-Control*

9.3.1 Fiabilidad

9.3.2 Validez

10. Análisis de datos

11. Aspectos éticos

IV. RESULTADOS

1. Resultados de la traducción y la validación prospectiva del cuestionario *EII-Control*

1.1 Traducción al español

1.2 Fase de validación prospectiva

2. Resultados de la relación entre el *EII-Control* y variables clínicas y demográficas

2.1 Relación con variables demográficas

2.2 Relación con variables clínicas

2.3. Relación del *EII-Control* con el cuestionario FSS

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

Tabla 3. Índice de Truelove & Witts original y modificado

Tabla 4. Índice Simple de Actividad para la Colitis Ulcerosa (SCCAI o de Walmsley)

Tabla 5. Índice de Mayo

Tabla 6. Índice de actividad de la EC (CDAI /Crohn's Disease Activity Index)

Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw para enfermedad de Crohn

Tabla 8. Principales índices de actividad de la EII

Tabla 9. PRO específicos de EII

Tabla 10. Características epidemiológicas y clínicas de la población a estudio

Tabla 11. Determinaciones analíticas de la población a estudio

Tabla 12. Determinaciones de los cuestionarios de CVRS de la población a estudio

Tabla 13. Correlación entre las preguntas del *EII-Control* y las puntuaciones de *EII-Control- EVA* y *CCVEII-9*

Tabla 14. Valor de alfa de Cronbach si se suprime algún elemento

Tabla 15. Reproducibilidad de las puntuaciones totales y resumidas de *EII-Control* para el grupo de repetición y para los pacientes estables (coeficiente de correlación intraclase y diferencia de medias)

Tabla 16. Validez de constructo: correlaciones entre el *EII-Control* y sus puntuaciones resumidas y medidas externas del estado de salud de los pacientes en la evaluación inicial

Tabla 17. Comparación de cuestionarios *EII-control* con la valoración global del médico o evaluación Clínica

Tabla 18. Validez de la capacidad de respuesta

Tabla 19. Variaciones en *EII-control*, *EII-control-8* y EVA *EII-control*

Tabla 20. Relación *EII-control* con género

Tabla 21. Relación *EII-control* con hábito tabáquico

Tabla 22. Relación de *EII-control* con variables clínicas cualitativas

Tabla 23. Relación *EII-control* con la valoración global médica

Tabla 24. Relación de *EII-control* con antecedente de cirugía

Tabla 25. Relación de *EII-control* con síntomas extraintestinales

Tabla 26. Relación de *EII-control* con tratamiento

Tabla 27. Relación del *EII-Control* con medidas analíticas e índices de actividad.

Tabla 28. Relación *EII-control* con FSS

Tabla 29. Relación metabolismo del hierro con el cuestionario FSS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujo de pacientes

Figura 2. Validez del *EII-Control* y sus subescalas en relación con el cuestionario reducido de la calidad de vida de EII (CCVEII-9) (modelos de regresión).

Figura 3. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con la valoración global del médico

Figura 4. Modelos de regresión entre *EII-Control* y sus subescalas y el SCCAI

Figura 5. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con el EQ- 5D

Figura 6. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con HADS-A

Figura 7. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con HADS-D

Figura 8. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con FSS

Figura 9. Valores medios e IC 95% de *EII-Control* con respecto a la valoración global del médico

Figura 10. Valores medios e IC 95% de *EII-Control-8* con respecto a la valoración global del médico

Figura 11. Valores medios e IC 95% de *EII-Control-EVA* con respecto a la valoración global del médico

Figura 12. Relación de EQ-5D con *EII-Control-8*

Figura 13. Rendimiento del *EII-Control* y sus subescalas como prueba de detección para identificar pacientes quiescentes o «inactivos».

Figura 14. Modelo de regresión Harvey /*EII-Control*

Figura 15. Modelo de regresión SSSCAI /*EII-Control*

Figura 16. Modelo de regresión Harvey/ *EII-Control-8*

Figura 17. Modelo de regresión SSSCAI /*EII-Control-8*

Figura 18. Modelo de regresión Harvey/ *EVA EII-Control*

Figura 19. Modelo de regresión SCCAI /*EVA EII-Control*

Figura 20. Modelo de regresión *EII-Control 8* /FSS

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I. *EII-Control*

ANEXO II. Cuestionario de calidad de vida específico para la EII en español en su versión reducida: CCVEII-9

ANEXO III. Cuestionario general de calidad de vida EQ-5D (versión española)

ANEXO IV. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria HADS

ANEXO V. Escala de gravedad de Fatiga (FSS)

ANEXO VI. *IBD-Control*

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

1.1 Concepto y características clínicas

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba varias enfermedades, con una amplia variedad de manifestaciones y presentaciones clínicas, cuya característica principal es la inflamación crónica del tracto gastrointestinal en distintas localizaciones que provoca lesiones de profundidad y extensión variable. Su carácter es sistémico, con la expresividad predominante en el tubo digestivo, pero también se puede acompañar de diversas manifestaciones extraintestinales^{1,2}. Bajo el concepto de EII se incluyen tres entidades clínicas fundamentales: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y una tercera mucho menos frecuente, la colitis indeterminada o inclasificable (CI).

Aunque su etiopatogenia es solo parcialmente conocida, actualmente la teoría más plausible es que la interacción entre distintos factores ambientales, una probable disbiosis de la microbiota intestinal y la respuesta inmune inapropiada a esta interacción, es la que desencadena en individuos genéticamente predispuestos, el daño tisular.³

La EII tiene un curso crónico, que condiciona su pronóstico, y se caracteriza por una evolución difícil de predecir. Suele cursar con periodos alternantes de actividad y de remisión con mayor o menor intensidad sintomática.³

Tanto la CU como la EC se clasifican según la clasificación de Montreal⁴, en el caso de la CU dependiendo de su extensión y gravedad (**Tabla 1**) y en la EC según su localización, su patrón clínico y su edad de aparición (**Tabla 2**). La clasificación de Montreal se ha aceptado en los consensos internacionales y su uso es generalizado.

Tablas 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

| Extensión (E) | Extensión de la colitis ulcerosa |
|----------------------|--|
| E1 | <i>Proctitis</i> : afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea). |
| E2 | <i>Colitis izquierda (colitis distal)</i> : afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico). |
| E3 | <i>Colitis extensa (pancolitis)</i> : afección que se extiende más allá del ángulo esplénico. |
| Gravedad (S) | Gravedad de la Colitis ulcerosa |
| S0 | <i>Colitis en remisión</i> : no hay síntomas de enfermedad |
| S1 | <i>Colitis leve</i> : cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación globular. |
| S2 | <i>Colitis moderada</i> : criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves. |
| S3 | <i>Colitis grave</i> : seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, a menudo con signos de afección sistémica grave. |

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Can J Gastroenterol. 2005;19 (Suppl A): 5-36.

Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

| A- edad al diagnóstico | L- localización | B-Patrón (Behaviour) |
|-------------------------------|--|---|
| < 17 años (A1) | Íleon terminal (L1) <i>L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal)</i> | No estenosante /no penetrante (B1) B1-p (con perianal) |
| De 17 a 40 años (A2) | Colon L2 <i>L2+L4 (tracto digestivo alto + colon)</i> | Estenosante (B2) B2-p (con perianal) |
| Igual o más de 40 años (A3) | Ileo-colon L3 <i>L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)</i> | Penetrante (b3) B3-p (con perianal) |
| | Tracto gastrointestinal superior L4 | |

Subíndice “p”: Enfermedad perianal

La CU se caracteriza por una afectación inflamatoria predominante de la mucosa del colon, afectando, en la mayoría de los casos, desde el recto y de forma continua puede afectar el resto del colon con extensión variable, pudiendo tratarse de proctitis (afectación exclusiva del recto), colitis izquierda (afectación como máximo hasta el ángulo esplénico) y colitis extensa, cuando la afectación se extiende hasta colon transverso o a todo el colon^{2,5}. Sus manifestaciones clínicas principales son la diarrea con moco y sangre, acompañada frecuentemente de urgencia defecadora y tenesmo rectal. En cuanto a su historia natural, la evolución de la enfermedad es variable a pesar del tratamiento, aproximadamente un 50 % de los pacientes presentan remisión clínica tras un primer brote, un 40 % presentan brotes de actividad intermitentes con distintos grados de gravedad y un 10% tienen actividad de forma continua¹.

La EC se caracteriza por ser transmural, afectando a toda la pared del tubo digestivo, y por poder afectar a cualquier tramo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, siendo habitualmente la afectación parcheada¹. La localización más frecuente es la ileal (íleon distal) seguida de la ileocólica. Presenta distintos fenotipos o patrones

evolutivos (inflamatorio, estenosante y penetrante) y puede aparecer enfermedad perianal en forma de fístulas y abscesos en dicha área. Su localización suele permanecer estable a lo largo del tiempo, pero debido a su carácter transmural, el fenotipo puede cambiar desde uno “no” complicado (inflamatorio) a desarrollar complicaciones penetrantes (fistulizante) y estenosis a lo largo de su evolución^{6,7}. En el caso de la EC, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas individualmente, pero cuando la enfermedad se encuentra activa, las predominantes son el dolor abdominal y la diarrea, a veces acompañado de fiebre y pérdida de peso. Estos síntomas han sido ampliamente estudiados y su control es una parte esencial del tratamiento de la enfermedad.

La CI hace referencia a un porcentaje bajo de casos (10%) en los que no se puede llegar al diagnóstico de EC o CU y se han descartado otras causas de colitis⁸.

A veces, la EII se asocia, como ya se ha comentado, a manifestaciones extraintestinales siendo las más frecuentes las articulares (artralgias y artritis), dermatológicas (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), oftalmológicas (uveítis y epiescleritis) y orales (aftas). Estas pueden acompañar al brote y responder al tratamiento del mismo o llevar un curso independiente.⁹

En cuanto al diagnóstico, se lleva a cabo mediante una combinación de hallazgos endoscópicos, histológicos, radiológicos y de laboratorio junto con una valoración clínica inicial. El diagnóstico diferencial es muy importante dado que en muchos pacientes los síntomas pueden ser inespecíficos y siempre deben descartarse otras enfermedades que provoquen síntomas similares, incluyendo otras causas de diarrea.¹

1.2 Epidemiología

La CU fue descrita por primera vez en 1875¹⁰ y la EC en 1932¹¹. Desde entonces su incidencia ha ido aumentando, sobre todo en los países más desarrollados, a la vez que el crecimiento de la población mundial y su avance económico e industrial. En los últimos años, la incidencia de EII en estos países (Canadá, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, y países de oeste europeo) ha permanecido más o menos estable o con un leve ascenso mientras que ha empezado a aumentar su incidencia en países menos desarrollados de

Asia, África, Europa del este y América del Sur donde prácticamente no existía la enfermedad¹². En esta tendencia, se vislumbra el importante papel de distintos factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

El número de personas afectadas por EII en todo el mundo aumentó de 3,7 millones en 1990 a 6,8 millones en 2017¹³ y según datos recientes, se estima que existen 1.3 millones de personas con EII en Estados Unidos y 2,4 millones en Europa¹².

Las tasas de incidencia de EII en los países desarrollados oscilan entre 1 de cada 200 y uno de cada 300 habitantes^{14, 15}. En Estados Unidos los distintos estudios describen un aumento progresivo sobre todo a expensas de la EC a partir de 1991 con estabilidad de la CU¹⁵. En Europa la mayoría de los estudios demuestran el aumento de la incidencia de EII a lo largo de los años¹⁵.

En España, existen múltiples estudios prospectivos con cifras similares al resto de Europa (5-12 casos de CU /100000 habitantes/año y de 3,5-9,5 casos /100000 habitantes/año para la EC)¹⁵.

Recientemente, se ha realizado un registro en nuestro país en el que han participado múltiples áreas geográficas, entre ellas la nuestra, cubriendo más de la mitad de la población, siendo representativo de la población española. Se trata de un estudio prospectivo poblacional de pacientes adultos que se diagnosticaron de EII durante el año 2017 y que incluye un seguimiento posterior durante 5 años. Los resultados han sido parcialmente comunicados y publicados; se diagnosticaron 3611 casos de EII en 108 hospitales cubriendo más de 22 millones de habitantes. La incidencia fue de 16 casos /100000habitantes /año para la EII (de 7,5 para la EC, de 8 para la CU y de 0.5 para la EII indeterminada) Estos datos demuestran que la incidencia de EII en España es bastante alta y similar a la reportada en el norte de Europa. Los pacientes españoles con EII requieren importantes recursos terapéuticos, que son mayores en EC y en hospitales con altos recursos, y muy superiores a los comunicados previamente. Un tercio de los pacientes son hospitalizados en el primer año tras el diagnóstico y una proporción importante son intervenidos quirúrgicamente¹⁶.

La prevalencia de la EII, aumenta también progresivamente, sobre todo en países industrializados, dado que la mortalidad de la EII no difiere de la de la población general y es una enfermedad crónica. Sin embargo, la prevalencia en Asia, África o Sudamérica, a pesar de su incidencia en aumento, todavía sigue siendo baja.

La EII puede diagnosticarse a cualquier edad, aunque suele debutar en jóvenes entre los 15 y 40 años¹⁷, estimándose la edad media al diagnóstico en 30 años aproximadamente. Sin embargo, existe un claro aumento de la incidencia de EII en la población infantil con un incremento exponencial¹⁸, que sugiere que se está adelantando la edad de diagnóstico de estas enfermedades. Algunos estudios sugieren la existencia de un segundo pico de incidencia entre los 50 y 70 años¹⁹.

Hasta el momento, no se han encontrado claras diferencias en la incidencia y prevalencia de la EC y CU entre hombres y mujeres²⁰

La **genética** tiene un papel importante en la patogenia de la EII, como enfermedad poligénica y de penetrancia variable. Se han descrito distintos factores genéticos que influyen en el diagnóstico de EII y en su gravedad. Se han identificado genes en los que distintas mutaciones implican un aumento de susceptibilidad para padecer EII, por ejemplo, el gen CARD15/NOD2 en el cromosoma 16²¹ que fue el primero descrito. Gracias a los estudios genéticos de asociación (GWAS o genome-wide association studies) se han identificado múltiples polimorfismos de nucleótido único asociados a la EII.²² Existen estudios de asociación con familiares y gemelos y síndromes genéticos²³ que avalan la base genética de la EII. Así, uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EII es tener historia familiar²⁴ y hasta un 10-25% de los pacientes diagnosticados de EII tienen un familiar de primer grado también afecto²⁵. Por otro lado, el riesgo de desarrollar EII si se tiene un familiar de primer grado afecto es aproximadamente de un 5% para la EC y un 2% para la CU^{26,27} También hay evidencia de concordancia para el mismo tipo de enfermedad entre familiares, especialmente en la EC²⁸ y mayor entre gemelos monocigotos. Por otro lado, el campo de la epigenética (interacción entre los genes y el ambiente en un organismo) está cobrando importancia como perspectiva en el estudio de la fisiopatología de la EII. Así, mecanismos epigenéticos como los cambios en la metilación del ADN, acetilación de histonas y microRNAs asociados a la EII pueden permanecer durante la división celular y transmitirse a múltiples generaciones²⁹.

Respecto a los **factores ambientales** existen evidencias en algunos aspectos. Como factores protectores para el desarrollo de EII, el ser fumador³⁰ y la apendectomía previa³¹ al diagnóstico de EII, parecen serlo en la CU. Además, el consumo de tabaco conlleva a un curso más leve en la CU y el ser exfumador conlleva incluso más riesgo de desarrollar CU que el ser no fumador³². Se ha informado que la lactancia materna podría ser un factor protector tanto para EC como para CU³³. Entre los factores más estudiados que aumentan el riesgo de desarrollo de EII están el tabaco en la EC favoreciendo también su curso más agresivo³⁴ (al contrario que en la CU), episodios previos de gastroenteritis aguda sobre todo durante el primer año tras sufrir la infección³⁵, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)³⁶, los anticonceptivos orales³⁷ y el tratamiento hormonal sustitutivo (este último solo en la CU)³⁸. En cuanto a la dieta, aquella rica en alimentos procesados, carbohidratos y grasas saturadas (sobre todo para la EC)³⁹ también podría constituir un factor de riesgo. Otros factores estudiados como las alteraciones del sueño (sueño reducido), sobre todo para la CU⁴⁰, la toma de antibióticos durante la infancia, estando este factor de riesgo cada vez más establecido, sobre todo en la EC⁴¹, parece que también podrían ejercer un papel de riesgo. El buen nivel socioeconómico y condiciones de higiene también se han postulado, clásicamente, como factor de riesgo (por ejemplo, vivir en zona urbana frente a rural, no compartir habitación en la infancia, etc)⁴².

La importancia de los factores ambientales radica sobre todo en dos importantes hechos; uno sería el cambio demasiado rápido de la incidencia en los últimos años para poder ser explicado por factores genéticos y el otro, el que los estudios de emigrantes desde zonas más desfavorecidas a zonas con mejor nivel socioeconómico, demuestran la influencia rápida, ya en la primera generación, de dichos factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad⁴³

Por último, dentro de los factores involucrados en la etiopatogenia de la EII y que cada vez cobra más importancia, está el papel del **microbiota**. Tanto la composición de la microbiota como su interacción con el sistema inmune parece tener un papel fundamental en el desarrollo de EII⁴⁴. Cuando se produce un cambio en la concentración de bacterias o en su ecosistema se produce lo que llamamos "disbiosis", lo que implica un cambio y pérdida de los beneficios del microbioma intestinal. En la EII, se ha observado que existe

esta disbiosis con cambios en su biodiversidad⁴⁵. El estudio de la microbiota es un pilar fundamental y probablemente uno de los aspectos etiológicos más importantes para el futuro de los pacientes con EII.

1.3 Valoración de la actividad de la EII

La EII, habitualmente, suele cursar con periodos de remisión en los que el paciente no tiene síntomas y puede llevar una vida normal y otros de actividad en los que la enfermedad suele ser sintomática debido a que existe inflamación activa en el tubo digestivo. La mejoría de la salud, controlando dicha actividad, es a lo que van encaminados los distintos tratamientos utilizados en los pacientes con EII. Idealmente, esta mejoría debe ser medida para cuantificar el beneficio conseguido. Esta medida permite la evaluación de la respuesta al tratamiento, la monitorización del paciente y la planificación o seguimiento según las necesidades que se observen.

La medición del beneficio terapéutico puede realizarse mediante **métodos objetivos** como son la endoscopia, histología y radiología, además de por la interpretación de los profesionales de la salud de variables clínicas y biológicas (número de deposiciones, dolor abdominal, cifras de calprotectina, etc). La expresión individual o combinada de estas medidas forman los denominados índices de actividad, como se refleja más adelante. Por otro lado, existen otras medidas que se basan en la **evaluación subjetiva** del propio paciente. Son los denominados resultados percibidos por los pacientes o PRO (acrónimo de Patients Reported Outcomes) que reflejan la percepción de ellos mismos sobre el estado de su enfermedad y de su tratamiento, sin tener en cuenta la valoración de los profesionales de la salud. El valor de esta evaluación subjetiva se considera de mayor relevancia cada día, y como un complemento esencial de la evaluación real de la situación del paciente.

En cuanto a los **índices de actividad**, suponen una medida del grado del proceso inflamatorio, determinado por los síntomas, signos y datos de laboratorio y sus objetivos son: identificar las distintas fases de la enfermedad, determinar la gravedad de los brotes,

establecer el pronóstico de los pacientes, evaluar el efecto de los distintos tratamientos y establecer criterios unificados entre los distintos profesionales de la salud ⁴⁶

Existen numerosos índices de actividad tanto para la CU como para la EC; clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y combinados.

Los índices de actividad más utilizados son los de **actividad clínica** basados generalmente en síntomas, exploración física y parámetros analíticos. A su vez, pueden ser cualitativos que catalogan la enfermedad en distintos estratos (leve, moderada o grave) o cuantitativos donde cada variable tiene un valor numérico y se obtiene una puntuación final.

En la CU los principales índices de actividad clínica son:

- **Índice de Truelove & Witts⁴⁷ original y su versión modificada (Tabla 3)**, clasifica la enfermedad como leve, moderada o grave en base a criterios clínicos, físicos y de laboratorio proporcionando criterios objetivos para identificar la CU grave y definir la necesidad de ingreso hospitalario, uso de esteroides IV ² y la necesidad de colectomía al ingreso⁴⁸. A mayor número de criterios presentes, mayor probabilidad de colectomía en ese ingreso (> o igual a 6 deposiciones al día, con presencia de al menos uno de los siguientes: temperatura > 37.8°C, frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto, Hemoglobina <10.5 g/dl, y VSG <30 mm/h o PCR <30mg/L). Aunque no ha sido validado es un índice muy utilizado.

Tabla 3. Índice de Truelove & Witts original y modificado

| Variable | Leve | Grave |
|----------------------------|-----------------|-----------|
| Número de deposiciones | <4 | >6 |
| Sangre en las deposiciones | ± | + /+++ |
| Hemoglobina(g/L) | Anemia no grave | <75% |
| Temperatura(°C) | No fiebre | >37.8 |
| Taquicardia | Ausente | >90 l.p.m |
| VSG (mm.1ªhora) | <30 | >30 |

Valoración del índice: Brote leve: cuando todas las variables se encuentran en la categoría de «leve». Brote grave: cuando todas se encuentran en «grave». Cuando hay variables en ambas categorías, se trata de un brote moderado.

Referencia: Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. BMJ.1995;2:1041-8.

| Variable | 3 puntos | 2 puntos | 1 punto |
|----------------------------|----------|----------|---------|
| Número de deposiciones | >6 | 4-6 | <4 |
| Sangre en las deposiciones | ++ /+++ | + | - |
| Hemoglobina(g/L) | <10 | 10-12 | >12 |
| Hombre | <10 | 10-14 | >14 |
| Mujer | <10 | 10-12 | >12 |
| Albúmina g/dl | <30 | 30-32 | >32 |
| Fiebre °C | >38 | 37-38 | <37 |
| Taquicardia (l.p.m) | >100 | 80-100 | <80 |
| VSG | >30 | 15-30 | <15 |
| Leucocitos (x1000) | >13 | 10-13 | <10 |
| Potasio(mEq/L) | <3 | 3-3.8 | >3.8 |

Valoración del índice: Inactivo:<11; Broteleve:11-15; Brote moderado:16-21; Brotegrave:22-27

Abreviaturas: l.p.m.= latidos por minuto, VSG: velocidad de sedimentación globular

Referencia: Fernández-Blanco Hernaiz JI, Gomollón F. Índices de Actividad de la Colitis Ulcerosa. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, Enfermedad Inflamatoria intestinal. 2ª Edición. Madrid. Ergon. 2002; pp. 111-124.

- El Índice de actividad simple para la colitis ulcerosa SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Score o índice de Walmsley) (**Tabla 4**) evalúa la actividad exclusivamente por parámetros clínicos⁴⁹, incluye presencia de deposiciones nocturnas y urgencia

deposicional, dos síntomas muy importantes para los pacientes. Es un índice con gran robustez para distinguir entre remisión y enfermedad activa⁵⁰. Tampoco ha sido validado.

Este es el índice de actividad para la CU utilizado en nuestro trabajo.

Tabla 4. Índice de actividad simple para la colitis ulcerosa (SCCAI o índice de Walmsley)

| Variable | Puntuación |
|---|------------|
| 1. Número diario de deposiciones | |
| 1-3 | 0 |
| 4-6 | 1 |
| 7-9 | 2 |
| >9 | 3 |
| 2. Deposiciones nocturnas | |
| 1-3 | 1 |
| 4-6 | 2 |
| 3. Urgencia deposicional | |
| No | 0 |
| Inmediatez | 1 |
| Incontinencia | 2 |
| 4. Sangre en las heces | |
| No | 0 |
| Ocasional | 1 |
| Franca | 2 |
| 5. Estado general | |
| Bueno | 0 |
| Regular | 1 |
| Malo | 2 |
| Muy malo | 3 |
| 6. Manifestaciones extradigestivas | |
| Cada manifestación | 1 |

Valoración del índice: < 4: inactivo

Referencia⁴⁹: Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut.1998;43:29-32

- El Índice de Mayo (**Tabla 5**) también es muy utilizado tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos, incluye frecuencia de deposiciones, sangrado rectal,

evaluación global del médico y endoscópica. Existe también un índice de Mayo parcial sin la valoración endoscópica.

Tabla 5. Índice de Mayo

| Parámetro | Puntos | Subtotal |
|---|--------|----------|
| FRECUENCIA DE DEPOSICIONES | | |
| Normal para el paciente | 0 | |
| 1-2 más que lo habitual | 1 | |
| 3-4 más que lo habitual | 2 | |
| >5 más de lo habitual | 3 | |
| HEMORRAGIA RECTAL | | |
| Ninguna | 0 | |
| Algunas trazas de sangre | 1 | |
| Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones | 2 | |
| Sólo sangre | 3 | |
| HALLAZGOS SIGMOIDOSCÓPICOS | | |
| Normal o enfermedad inactiva | 0 | |
| Eritema, leve friabilidad | 1 | |
| Eritema marcado, friabilidad evidente | 2 | |
| Hemorragia espontánea | 3 | |
| EVALUACIÓN GLOBAL DEL MÉDICO | | |
| Normal | 0 | |
| Enfermedad leve | 1 | |
| Enfermedad moderada | 2 | |
| Enfermedad grave | 3 | |

| | |
|----------|------|
| Leve | 3-5 |
| Moderado | 6-10 |
| Grave | >10 |

Referencias: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis, a randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–9.

D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007 Feb;132(2):763-86

Para valorar la actividad clínica de la CU en niños se diseñó y validó el índice llamado Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) ⁵¹.

En la EC existe un mayor número de índices de actividad clínica que en la CU, probablemente debido a su mayor variabilidad y formas de presentación. El índice clínico más habitual es el CDAI (Crohn's Disease Activity Index)⁵² (**Tabla 6**). Utiliza 8 ítems (hematocrito, exploración física (peso y exploración abdominal), número de deposiciones líquidas, dolor abdominal, estado general, temperatura y manifestaciones extra-intestinales), los últimos 6 ítems deben ser anotados durante 7 días de manera prospectiva por el paciente antes de realizar su cálculo. Se trata de un índice complejo por lo que no suele usarse en la práctica clínica pero sí en los ensayos clínicos. Su puntuación va de 0 a 600. El paciente está en remisión cuando la puntuación es <150 y la enfermedad es grave si es > 450. Existe una versión simplificada del CDAI con buena correlación con el original

53

Tabla 6. CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

| | Cantidad | Múltiple | Total |
|--|----------|----------|-------|
| Número promedio de heces líquidas o blandas por día durante siete días | | 2 | |
| Dolor abdominal (0= no, 1=leve, 2=moderado, 3=grave) | | 5 | |
| Estado general (0=bueno, 1= Levemente por debajo de lo normal, 2= malo, 3=muy malo, 4= terrible) | | 7 | |
| Número de complicaciones (Artritis o artralgia, Iritis o uveítis, Eritema nudoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, Fisura anal, fístula o absceso, otra fístula, temperatura por encima de los 100 °F (37,8 °C) en la última semana) | | 20 | |
| Opiáceos o loperamida para la diarrea (0=no, 1=sí) | | 30 | |
| Masa abdominal (0=no, 1= posible, 2= definitiva) | | 10 | |
| Desviación normal del Hematocrito (42% en mujeres y 47% en hombres) | | 6 | |
| % de desviación del peso estandard | | 1 | |
| Puntuación total | | | |

CDAI <150=remisión; > 450 enfermedad grave

Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44.

Otro índice clínico en la EC más sencillo de utilizar es el índice de Harvey- Bradshaw⁵⁴ (**Tabla 7**), tiene 5 variables (bien estar general, dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, presencia o no de masa abdominal y de complicaciones). Se puntúa en base al día

anterior. Se considera remisión cuando su puntuación es < o igual a 4.

Este es el índice de actividad para la EC utilizado en nuestro trabajo.

Tabla 7. Índice de Harvey- Bradshaw

| Ítem | Puntos |
|--|---|
| Estado general | 0= bien, 1= ligeramente por debajo de lo normal, 2=malo, 3=muy malo, 4=terrible |
| Dolor abdominal | 0=ausente, 1=ligero, 2=moderado,3=intenso |
| Número de heces líquidas o blandas | En 24 horas |
| Masa abdominal | 0=ninguna, 1=dudosa, 2=definida 3=definida y dolorosa |
| Número de complicaciones (anotar un 1 por cada ítem) | Artralgia, uveítis, eritema nodoso, úlcera aftosa, pioderma gangrenoso, estomatitis, fisura anal, absceso, nuevas fístulas. |

Remisión ≤ 4 puntos

Harvey, R. F. & Bradshaw, J. M. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *Lancet* **315**, 514 (1980).

En cuanto a la enfermedad fistulizante perianal de la EC, existe un índice específico para cuantificar sus síntomas, el PDAI (Perianal Activity Index)⁵⁵ que incluye cinco ítems (escapes rectales, dolor, restricción para la actividad sexual, el tipo de enfermedad perianal y el grado de induración).

Respecto a los índices de actividad endoscópica, existen múltiples, su empleo en la práctica clínica sigue siendo escaso utilizándose sobre todo como parámetro de resultado objetivo en los ensayos clínicos. Describimos a continuación los más utilizados.

En la CU son:

- El Mayo *Endoscopic Subscore* (componente del índice de Mayo), que puntúa la enfermedad en inactiva (0), leve (1), moderada (2) o grave (3) en base a la existencia de eritema o no, la presencia de patrón vascular o no, la friabilidad mucosa

existente y la presencia o no de erosiones y úlceras. El *subescore* ≤ 1 , se define como curación mucosa. Aunque es sencillo de aplicar tiene el inconveniente de que no ha sido adecuadamente validado.

- El UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)⁵⁶. Valora el patrón vascular, el sangrado, las erosiones o úlceras y cada uno de estos ítems se evalúa en niveles. En este índice destaca su valor pronóstico en los brotes graves cuando su puntuación es ≥ 7 relacionándose con alta probabilidad de necesidad de tratamiento con Infliximab o ciclosporina y colectomía. Tampoco ha sido completamente validado.

En la EC los índices endoscópicos más comúnmente utilizados son el CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*)⁵⁷ y el SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease*)⁵⁸.

El CDEIS, es un índice complejo de calcular, las variables evalúan hallazgos endoscópicos sobre cinco segmentos de intestino (íleon, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y recto). La puntuación total va de 0 a 44. Los valores más altos indican mayor gravedad. Este índice es complicado de usar y su cálculo conlleva tiempo por lo que se usa principalmente en ensayos clínicos. Según una revisión de la Cochrane⁵⁹ se trata de una medida sensible de la actividad de la enfermedad.

EL SES-CD, es más simple que el CDEIS. También se puntúan varias variables en los distintos segmentos intestinales (tamaño de las úlceras, porcentaje de superficie ulcerada, porcentaje de superficie afectada y presencia o no de estenosis). Su puntuación va de 0 a 60 (0-2 remisión endoscópica, 3-6 enfermedad leve, 7-15 enfermedad moderada, > 16 enfermedad grave). Se trata de un índice más fácil de usar con alto valor de fiabilidad y validez según la Cochrane.

En ambos índices, la respuesta endoscópica se define como una disminución de la puntuación de al menos el 50%.

Para la recurrencia (recidiva postquirúrgica) de la EC en el íleon terminal tras una resección íleo-cólica o íleocecal, se utiliza el índice de Rutggerts. Este, aunque no está validado prospectivamente, es ampliamente utilizado en la práctica clínica y en los ensayos

clínicos. Su puntuación va de 0 a 4 según si existen o no lesiones endoscópicas en la anastomosis ileocólica y en el neóleon terminal y su gravedad, siendo un predictor de recidiva clínica, más probable a mayor puntuación del índice.

Existen también índices histológicos tanto para la CU como para la EC que sobre todo tienen valor en los ensayos clínicos para cuantificar resultados objetivos. Sin embargo, la remisión histológica en la CU, sobre todo, cada vez tiene más protagonismo como objetivo ambicioso (no solo la clínica y endoscópica) en la práctica clínica ya que se asocia con menor riesgo de recaída al año⁶⁰. Los más utilizados en la investigación clínica son el índice de Riley y el de Geboes. En la EC los datos sobre la relación entre la remisión histológica y el pronóstico son más limitados, aunque también están cobrando cada vez mayor relevancia, sobre todo, en los ensayos clínicos. Se han desarrollado varios índices, los más usados en investigación clínica son *The global histological activity score (GHAS)*²⁴ y el *Naini and Cortina score (NCS)*⁶¹, ambos clasifican por separado las muestras ileales y las cólicas. Con ambos, el valor pronóstico de la histología no está muy documentado por lo que son necesarios más estudios.

Por último, los índices de actividad radiológica, como instrumentos de medida de la actividad de la EII también están cobrando especial importancia en su manejo, sobre todo en la EC ya que permiten la valoración de la progresión del daño mural y su evolución a patrón fistulizante. El índice validado existente de actividad inflamatoria por resonancia magnética de la EC de localización ileocecal es el índice de MaRIA (*Magnétic Resonance Index of Activity*)⁶². Incluye distintos parámetros a evaluar: grosor de la pared, intensidad y realce de la pared tras el contraste, presencia de edema, úlceras, pseudopólipos y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos. Su valor oscila entre 3,4 y 35 puntos. Ha demostrado una buena correlación con el CDEIS endoscópico y la respuesta al tratamiento⁶³.

En la **Tabla 8** se resumen los distintos índices más frecuentemente utilizados en la EII.

Tabla 8. Principales índices de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

| Índices | Colitis Ulcerosa | Enfermedad de Crohn |
|---------------------|---|--|
| Clínicos | <ul style="list-style-type: none"> • Índice de Truelove&Witts • Índice de actividad simple para la colitis ulcerosa (SCCAI) • Índice de Mayo | <ul style="list-style-type: none"> • CDAI (Crohn's Disease Activity Index) • Harvey- Bradshaw |
| Endoscópicos | <ul style="list-style-type: none"> • Mayo <i>Endoscopic Subscore</i> • UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) | <ul style="list-style-type: none"> • CDEIS (<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>) • SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's disease) • Índice de Rutggerts (recurrencia) |
| Histológicos | <ul style="list-style-type: none"> • índice de Riley • índice de Geboes | <ul style="list-style-type: none"> • The global histological activity score (GHAS) • Naini and Cortina score (NCS) |
| Radiológicos | | <ul style="list-style-type: none"> • índice de MaRIA (Magnétic Resonance Index of Activity) |

La evaluación de los pacientes mediante indicadores centrados en la enfermedad (índices de actividad, estudios bioquímicos, estructurales, etc.), es la forma tradicional en la que se ha evaluado a estos pacientes, pero como ya hemos comentado, cada vez está cobrando más importancia los **indicadores centrados en los pacientes**, siendo objetivo tanto de los ensayos clínicos como de la práctica clínica. Ambas evaluaciones se complementan y contribuyen a una mejor comprensión global y asistencia de los pacientes.

En este sentido los PRO están adquiriendo gran relevancia en la evaluación de la actividad de la enfermedad. Se refieren a medidas como la satisfacción del paciente, sus preferencias por un tratamiento, su estado de salud, etc., todo ello valorado desde la perspectiva del paciente. Potencialmente tienen un gran impacto y aunque su importancia ya es reconocida en los ensayos clínicos existiendo normativa al respecto de las agencias reguladoras, sin embargo, hasta el momento son poco utilizados en la práctica clínica. El desarrollo de un PRO válido, como veremos en adelante, es un proceso complejo y prolongado.

2. Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) o salud percibida es un concepto que ha recibido distintas definiciones a lo largo de los años y agrupa elementos que forman parte del individuo, así como otros externos a el mismo, que interaccionan con él y pueden llegar a cambiar su estado de salud. Una de las definiciones que, probablemente, mejor define la CVRS es: "El efecto funcional de una enfermedad y su consiguiente tratamiento sobre un paciente, tal como es percibido por el propio paciente"⁶⁴, refiriéndose a la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad o de la aplicación de cierto tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social, concepto muy empleado por numerosos trabajos de investigación.

La importancia de la **CVRS** ha ido en aumento en las últimas décadas centrándose en el interés en conseguir años de vida con calidad más que en aumentar la cantidad de vida,

entre otras cosas, porque esto último ha aumentado progresivamente a lo largo de los años y es difícil de superar⁶⁵

La CVRS hay que distinguirla del **estado de salud** que, en muchos casos, ambos términos se han utilizado y utilizan indistintamente. El estado de salud hace referencia a todos aquellos elementos que forman parte integral de la persona y excluye los que existen de manera independiente de la misma, aunque puedan interactuar con ella⁶⁶. Incluye cinco áreas; características genéticas o hereditarias, bioquímicas, fisiológicas o anatómicas, estado funcional, estado de ánimo-autopercepción y potencial de salud individual.

Respecto a la **calidad de vida (CV)**, es un concepto más amplio que incluye, no solo el estado de salud sino todos los ámbitos de la vida como la educación, el medio ambiente, la economía, etc. Se trata, según Gill y Cols⁶⁷., de un reflejo de cómo los pacientes perciben y reaccionan a su estado de salud y a otros aspectos no médicos de su vida.

La CVRS es, entre otros, uno de los conceptos medidos en los PRO, de ahí la importancia de conocer el concepto y como se realiza su medición. Dicha medición se lleva a cabo con instrumentos de CVRS, que se componen de unas instrucciones de cumplimentación del cuestionario, una serie de ítems (preguntas) y unas opciones de respuesta. Estos ítems se agrupan generalmente en dimensiones que miden diversos aspectos de la salud, como son la función física, mental y social. El número y tipo de dimensiones e ítems incorporados dependen del propósito del instrumento, el modelo conceptual en el cual se basa y consideraciones prácticas como el tiempo disponible para administrarlo y la carga para el individuo o el paciente. Las opciones de respuesta generalmente son de tipo dicotómico o en forma de una escala Likert (entre 4 y 7 opciones ordinales de respuesta), aunque en algunos cuestionarios también se utilizan escalas visuales analógicas. Estos instrumentos deben cumplir unas propiedades que no explicamos ya que no son objeto de nuestro trabajo de investigación⁶⁸. Dichos instrumentos pueden ser *genéricos* (diseñados para que sean aplicables a la población general y a una gran variedad de afecciones) y *específicos* (incluyen sólo los aspectos importantes de un determinado problema de salud de una determinada población para valorar ciertas funciones o un determinado síntoma clínico). Tienen la ventaja de presentar

una mayor sensibilidad a los cambios en la CVRS que los genéricos ante el problema específico de salud que se está evaluando.

2.1 Calidad de vida relacionada con la salud en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

La CVRS es el indicador centrado en el paciente que más se ha estudiado en la EII y ha recibido más atención que en otras enfermedades gastrointestinales. Probablemente, esto es debido a la gran heterogeneidad de la enfermedad que da lugar a diferentes subgrupos y a que la evaluación solo con parámetros objetivos de la actividad de la enfermedad es insuficiente para valorar la CVRS⁶⁹.

Es conocido, por numerosos estudios, que la CV en pacientes con EII está disminuida siendo los pacientes con EC los que tienen peor CV respecto a los pacientes con CU⁷⁰. Como es lógico pensar, los pacientes con enfermedad activa tienen una peor CV que aquellos que están en remisión⁷¹.

Dentro de los instrumentos genéricos de CV, los más utilizados en general, no solo en la EII, son el cuestionario de salud SF-36, el perfil de salud de Nottingham y el cuestionario general de calidad de vida EuroQol⁷², y su modificación posterior vigente hoy en día, el EQ-5D⁷³ que está adaptado al español⁷⁴

El EQ-5D (**Anexo III**), cuestionario utilizado en nuestro trabajo, se diseñó con el objetivo de que pudiera ser utilizado en investigación clínica y por los servicios sanitarios y permitiera realizar comparaciones entre los distintos países. La primera versión era más larga (EuroQol) y unos años después se modificó y redujo a 5 dimensiones (EQ-5D). Proporciona un perfil descriptivo de CV del individuo en dimensiones, un valor de CV global y un valor representativo de la preferencia del individuo por estar en un determinado estado de salud.

Respecto a los instrumentos específicos utilizados en la EII, aunque hay varios, algunos de los más destacados son el IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) y el *índice de Manitoba* (MIBDI)⁷⁵

El cuestionario para la medición de la CV específica de EII más utilizado en los estudios es el IBDQ. Su versión original consta de 32 ítems distribuidos en 4 dimensiones: síntomas intestinales, sistémicos, función emocional y función social ⁷⁶. Hay una versión ampliada posterior de 36 ítems (IBDQ-36) que incluye una dimensión más, la afectación funcional⁷⁷ y existe también una versión acortada de 10 ítems (IBDQ-10)⁷⁸. En castellano, están validados los dos primeros^{79,80} y una versión acortada de 9 ítems (CCVEII-9) ⁸¹**(Anexo II)** que es el instrumento de CV en la EII que utilizamos en nuestro estudio.

Cabe citar como de importancia en relación con la CV de los pacientes con EII, que también se ha desarrollado un índice de discapacidad específico de la EII que posteriormente ha sido validado⁸²

2.2 Otros aspectos que influyen en la CVRS en pacientes con EII: ansiedad, depresión y fatiga.

2.2.1 Ansiedad y depresión

Como en la mayoría de las enfermedades crónicas, la ansiedad y la depresión se han identificado como factores que influyen en el desarrollo y curso de la EII pudiendo aumentar la probabilidad de recaídas o brotes⁸³ y afectar a la calidad de vida de estos pacientes^{84,85}. De hecho, según varios autores, las alteraciones psicopatológicas que predominan en los pacientes con EII respecto a la población general son la ansiedad y depresión⁸⁶. No está claro si el estado de ánimo depresivo puede provocar exacerbación de los síntomas de EII o si incluso puede jugar un papel etiológico, pero existen datos recientes que afirman que los pacientes afectados por estas enfermedades presentan niveles de ansiedad y depresión más elevados que la población general⁸⁷. La ansiedad y depresión se agravan dependiendo del curso de la EII, por lo que los trastornos emocionales también podrían ser secundarios a la propia enfermedad física y/o al deterioro de la CV que se da como consecuencia de ésta⁸⁸

La prevalencia de la depresión en poblaciones con EII varía del 15% al 30% ⁸⁹.

Queda claro con todo lo anterior, que bien como causa o consecuencia, es importante dedicarles una mayor atención a estos factores psicológicos ya

que afectan y disminuyen la CV de los pacientes con EII. Para la evaluación de la ansiedad y la depresión se utilizan escalas o instrumentos. La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS)⁹⁰ (**Anexo III**), es una de la más frecuentemente utilizadas para evaluar respuestas emocionales de ansiedad y depresión en enfermos físicos (no en pacientes con trastornos psiquiátricos) y en población general. Se utiliza para valorar el grado en que una enfermedad puede afectar al estado emocional del paciente, en términos de sintomatología de ansiedad y depresión.

2.2.2 Fatiga

La fatiga definida como la sensación de cansancio con niveles reducidos de energía, disminución de fuerza muscular y deterioro cognitivo, siendo crónica cuando su duración va más allá de 6 meses; es una manifestación clínica referida de forma muy frecuente por los pacientes con EII, influyendo de manera negativa en su CV⁹¹ y siendo un importante condicionante de salud^{92,93}. Se trata del síntoma más frecuente e incapacitante cuando la enfermedad está en remisión, y el segundo síntoma más invalidante cuando la enfermedad está activa^{94,95}. Es por esto, que la fatiga es una de las principales preocupaciones de los pacientes con EII^{92,9697}, siendo el incompleto conocimiento de su abordaje y tratamiento una importante causa de preocupación de los profesionales sanitarios que tratan a los pacientes⁹⁸.

La prevalencia de fatiga en pacientes con EII varía ampliamente en los estudios publicados entre el 20% y el 48% cuando la enfermedad se encuentra en remisión, y entre el 40% y el 86% cuando la actividad de la enfermedad es moderada-grave^{99,100}.

Un estudio en nuestro medio demostró que la fatiga es una manifestación importante de la enfermedad, especialmente en brote, y que impacta de forma significativa en la CV de los pacientes y la utilidad de los cuestionarios de medida de fatiga es estos pacientes¹⁰¹.

Se han desarrollado múltiples escalas y sólo algunas han sido validadas en pacientes con EII^{102,103}. En nuestro medio, se han validado los cuestionarios de Escala del Impacto

Diario de la Fatiga (EIDF), la Escala de Gravedad en la Fatiga (FSS) y la Escala Modificada del Impacto de la Fatiga (MFIS)¹⁰¹.

La Escala de Gravedad de la Fatiga (FSS) ¹⁰⁴ (**Anexo V**), se ha utilizado y validado psicométricamente en población general y en pacientes con distintos tipos de enfermedades crónicas y se ha adaptado a distintos idiomas entre ellos el castellano.

Dentro de las medidas utilizadas para la validación de nuestro instrumento de PRO, el *EII-control*, además de los índices de actividad (SCCAI y Harvey -Bradshaw) y los cuestionarios de calidad de vida (EQ-5D y CVEII-9) ya explicados anteriormente, hemos utilizado la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) y, dado el impacto y la elevada frecuencia de fatiga en los pacientes con EII, en nuestro estudio decidimos también incluir la escala de gravedad de fatiga (FSS).

3. Patients reported outcomes (PRO)

3.1 Concepto, definición e historia

El término “Resultados Reportados por los Pacientes” (PRO, siglas en inglés de *Patient Reported Outcomes*), se refiere al campo de la evaluación del estado de salud desde la perspectiva del propio paciente, es decir, un PRO es informado/comunicado directamente por el paciente sin interpretación de su respuesta por un médico o cualquier otra persona y se refiere a la salud del paciente, calidad de vida o estado funcional asociado con la atención médica o el tratamiento.¹⁰⁵

Este término fue instaurado por la confusión suscitada, como ya se ha comentado, alrededor de varios términos relacionados y muchas veces utilizados como sinónimos: “calidad de vida”, “calidad de vida relacionada con la salud”, “estado de salud” o “capacidad funcional”, entre otros.

El uso de PRO va a venir determinado porque las agencias reguladoras exigen su presencia en los ensayos clínicos principales. La *Agencia Europea del Medicamento* (EMA)

en el 2005 aceptó como PRO: “cualquier resultado en salud evaluado directamente por el paciente y basado en la percepción del paciente de su enfermedad y tratamiento”¹⁰⁶ y la definición exacta de la *Food and Drug Administration* (FDA) es: “Un PRO es cualquier informe del estado de salud de un paciente, que proviene directamente de él, sin interpretación de su respuesta por parte de un médico o cualquier otro profesional de la salud”¹⁰⁷. Esta definición es tan explícita, precisamente para no confundirlos con escalas de valoración realizadas por los profesionales de la salud¹⁰⁸.

Los PRO son importantes porque permiten conocer el punto de vista del paciente sobre una enfermedad y/o un tratamiento, el cual podría no captarse mediante una medición clínica, pero que puede ser tan importante o más para el paciente (y su cumplimiento del tratamiento) como aquella. Las mediciones de la eficacia clínica no siempre permiten determinar cómo se sienten o viven los pacientes, o qué desean conseguir con un tratamiento. La medición de la perspectiva del paciente requiere pruebas que cuantifiquen su bienestar, proporcionando una interpretación más holística y una evaluación completa de los beneficios del tratamiento¹⁰⁹. Por lo tanto, la eficacia de cualquier intervención terapéutica tiene muchas dimensiones, incluida la eficacia clínica de la intervención y el beneficio que siente el paciente.

Esto explica perfectamente porque ha aumentado el interés por la obtención de medidas de PRO. La medida de los resultados percibidos/reportados por los pacientes (PROM, por sus siglas en inglés) se realiza mediante herramientas o instrumentos utilizados para recopilar datos que permitan medir los PRO, dichas mediciones son importantes, ya que pueden dar lugar a una disciplina médica más centrada en los beneficios reales alcanzables para los pacientes. Estos instrumentos o cuestionarios están estandarizados, validados y destinados a ser rellenados por los pacientes para medir las percepciones de su propio estado funcional y bienestar¹¹⁰. Las PROM son muy a menudo instrumentos de múltiples dominios y múltiples elementos, desarrollados para medir conceptos generales complejos que pueden incluir dominios físicos, sociales, emocionales y/o de tratamiento, relacionados directamente con el estado de la enfermedad o el efecto del tratamiento.¹⁰⁷

Las PROM se desarrollaron inicialmente para su uso en investigación farmacológica y de servicios de salud¹⁰⁹ y fueron en gran parte restringidas a Inglaterra, Suecia y parte de los EE. UU. como una forma de mejorar la atención clínica de los pacientes.¹¹¹

Aunque la historia de los PRO data de los años 50, hasta la década de los 70, la medición de los PRO se limitó simplemente a las actividades de la vida diaria o a escalas de un solo ítem, que medían la capacidad funcional^{112, 113}. Después, a mitad de los años 80, el interés se dirigió hacia la eficiencia práctica para su aplicación en la clínica y hacia la eficiencia métrica para su aplicación en los ensayos clínicos y en la investigación basada en los resultados. Todo ello, aumentó el interés por desarrollar instrumentos breves, y en la década de los 90 se desarrollaron muchas versiones abreviadas de instrumentos genéricos¹¹⁴. Esto, se transmitió unos años más tarde a los instrumentos PRO específicos de enfermedad, produciéndose una abundante expansión debido al creciente reconocimiento del bienestar del paciente como objetivo importante de la atención médica, particularmente para los ancianos y las personas con enfermedades crónicas¹¹⁵.

En España, fue la escuela de psicólogos de Zaragoza, la primera en publicar la adaptación transcultural del Cuestionario de Goldberg en 1979¹¹⁶, siguiéndose posteriormente de varios instrumentos más en versiones españolas y catalanas y otras adaptaciones transculturales de instrumentos específicos. Sin embargo, no ha existido un desarrollo importante de instrumentos de nueva creación siendo la mayoría de los instrumentos PRO disponibles en español versiones derivadas de medidas desarrolladas en otros países. En general, se ha producido un crecimiento exponencial de nuevos instrumentos PRO, cuya producción aumentó mucho en una década desde los 144 artículos de 1990 hasta los 650 publicados en 1999 según una revisión sistemática publicada de estudios publicados en inglés¹¹⁷.

Aunque en España ha existido cierto retraso en la incorporación de los instrumentos PRO, según una revisión sistemática realizada en nuestro país en 1999¹¹⁸, en la que se identificó tan solo 61 instrumentos en total; actualmente, la información más reciente procedente de BiblioPRO (biblioteca virtual de instrumentos PRO en español) indica que existen más de 2000 instrumentos disponibles para su uso en España (<https://www.bibliopro.org/index.html>)

3.2 Medición e instrumentos de medida de PRO

Para poder recopilar información importante para los pacientes, los PRO se deben definir minuciosamente. Además, esta información se debe medir de forma precisa y, en la medida de lo posible, con un sistema que permita compararla con otras mediciones. Una

definición poco elaborada de los conceptos a medir, daría lugar a la medición de resultados que no son importantes para los pacientes (aunque la medición sea precisa) y el uso de métodos de medición deficientes permitiría identificar un resultado importante para los pacientes, pero difícil de interpretar.

En el caso de los PRO, el objeto de la medición es un "concepto" (por ej. un síntoma o conjunto de síntomas), que una vez definido, permite que se puedan hacer preguntas a las pacientes relacionadas con dicho concepto. Estas preguntas se conocen como "ítems". Los ítems se plantean para comprender las variaciones del concepto. Los principales conceptos medidos en los PRO son: (<https://toolbox.eupati.eu/resources/evaluacion-de-los-resultados-percibidos-por-los-pacientes-pro/?lang=es>)

- **Calidad de vida relacionada con la salud**, ya definida anteriormente, es multidimensional, incluye: las funciones física, psicológica, emocional y social, la participación, el bienestar, la vitalidad, el estado de salud, etc.
- **Satisfacción del paciente**: Evaluación de las preferencias del paciente respecto a los tratamientos, sistemas y profesionales sanitarios, programas educativos para el paciente y productos sanitarios.
- **Capacidad funcional física**: Limitaciones y restricciones para la realización de actividades (por ejemplo, aseo, caminar, movilidad, sexualidad, etc.)
- **Estado psicológico**: Capacidad funcional afectiva y cognitiva positiva o negativa (por ejemplo, irritabilidad, vigilia, autoestima, sensación de bienestar, ansiedad o afrontamiento).
- **Signos y síntomas**: mide síntomas físicos y psicológicos o sensaciones no observables de forma directa (por ejemplo, energía y cansancio, dolor, náuseas o irritabilidad).
- **Capacidad funcional social**: Limitaciones laborales o académicas, o para la participación en actividades de la comunidad.
- **Cumplimiento terapéutico** Informes u observaciones del uso real de los tratamientos.
- **Utilidad**: capacidad (percibida) de algo para satisfacer necesidades o deseos. En el campo de la economía sanitaria, las utilidades permiten medir la importancia de las preferencias de los pacientes.

Normalmente, los PRO se miden con herramientas (instrumentos o cuestionarios), desarrollaremos a continuación lo que hay que tener en cuenta a la hora de elaborarlos.

3.2.1 Elaboración de un instrumento

En primer lugar, debe existir un esquema de conceptos adecuado y claramente definido. El objetivo que perseguimos y la hipótesis planteada deben estar explícitamente razonados antes del desarrollo de un determinado instrumento, es decir, el tipo de población que se va a evaluar, el esquema conceptual para la elaboración de un cuestionario o para su elección y adaptación, el sistema de medición y los resultados que esperamos encontrar. En múltiples ocasiones, la cuestión acerca de qué es lo que se va a medir puede resultar obvia, pero generalmente los conceptos y las dimensiones surgen de la revisión de la bibliografía junto con entrevistas de expertos y pacientes.

La elaboración de un instrumento de medida de PRO se debe guiar como mínimo por tres ejes, según la clasificación publicada en 2008 por Valderas y Alonso¹¹⁹ : el constructo, la población y el modelo de medida.

Constructo

El constructo es el rango de conceptos o dominios medidos por un instrumento, es decir, su objeto de medida. Hay cuatro categorías de constructo: síntomas, estado funcional, percepciones de salud y CVRS (según el modelo conceptual de Wilson y Cleary¹²⁰) y una quinta categoría que incluye la satisfacción con el cuidado de la salud y la resiliencia. Se definen a continuación:

- El constructo síntoma es la percepción por parte del paciente de un estado anormal físico, emocional o cognitivo.
- El constructo estado funcional es la capacidad del individuo para realizar sus actividades diarias.
- El constructo percepciones de salud son integraciones subjetivas de toda la información relacionada con un síntoma o estado funcional.
- El constructo CVRS se refiere a aquellos aspectos de la calidad de vida específicamente relacionados con la salud.

- El constructo satisfacción con el cuidado de salud es el grado en que la experiencia de un paciente con el sistema sanitario es comparable a sus expectativas.
- La resiliencia es la habilidad para hacer frente y resistir el sufrimiento y la enfermedad.

Población

La población de un instrumento PRO es el universo de personas para quienes es adecuado. Se puede definir según variables relevantes del individuo, como son la edad, el género, las enfermedades, los síntomas o la cultura (ésta última se refiere, sobre todo, al lenguaje y/o al país de la población para la cual ha sido diseñado). Las diferencias en salud entre las subpoblaciones definidas según estas variables hacen necesario el desarrollo de instrumentos PRO específicos.

Modelo de medida

Los dos puntos clave del modelo de medida de un instrumento de PRO son el modelo teórico que sustenta su métrica y el nivel de agregación de su puntuación o dimensionalidad.

La **métrica** hace referencia al método utilizado para asignar valores numéricos a las respuestas dadas por el individuo y al método utilizado para la construcción de puntuaciones. Se distinguen tres grandes grupos de instrumentos PRO: psicométrico, clinimétrico y econométrico ¹²¹. Los algoritmos de puntuación de los instrumentos psicométricos y clinimétricos se basan generalmente en la suma de las respuestas de los ítems que componen la escala (con o sin ponderación). La principal diferencia entre ellos está en el método seguido para el desarrollo de la escala: los psicométricos se construyen sobre modelos teóricos aplicando análisis estadísticos complejos para testarlos, mientras que los clinimétricos se basan casi exclusivamente en la relevancia clínica. Los instrumentos econométricos surgieron para evaluar los estados de salud y asignarles un valor separadamente. Su propósito es obtener valores basados en las preferencias sobre los estados de salud de los pacientes, las poblaciones o los expertos, entre otros. Para ello, utilizan métodos que provienen del campo de la econometría basados en la teoría de la toma de decisiones. Estas preferencias son conocidas con el nombre de utilidades, que

cuando se multiplican por los periodos de tiempo correspondientes dan lugar al cálculo de Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC).

La **dimensionalidad** hace referencia al número de puntuaciones generadas, distinguiéndose índices y perfiles. Estas categorías no son exclusivas, algunos instrumentos PRO producen solo una puntuación índice, otros solo perfiles, mientras que hay instrumentos que pueden generar ambos tipos de puntuaciones

3.2.2 Propiedades de los instrumentos de medida de PRO

Las propiedades de los instrumentos de PRO son las siguientes¹²²:

a) Validez

La validez se refiere al grado en que el instrumento mide realmente aquello para lo que está diseñado. Existen diversos tipos de validez: de contenido, de criterio, predictiva, de constructo, convergente, etc, cada una de ellas responde a una pregunta específica sobre la validez del instrumento, pero la que normalmente se utiliza es la validez del constructo.

La validez del constructo responde a la pregunta "¿El instrumento se relaciona con otras variables en la línea de las hipótesis teóricas plausibles?", que pretende de manera indirecta valorar la relación entre la nueva medida con el estándar del concepto que se mide (del cual habitualmente se carece) mediante la relación que se establece con otros instrumentos u otro tipo de variables. Dicha relación debe tener la dirección y la intensidad que presuponen las hipótesis planteadas o, en su defecto, debe haber argumentos que lo justifiquen debidamente.

b) Fiabilidad o reproductibilidad

Se refiere al grado en que pueden reproducirse los resultados obtenidos por un procedimiento de medición en las mismas condiciones. Indica el grado en que una medición está libre de error aleatorio; dicho de otro modo, la fiabilidad es una medida de la capacidad del cuestionario para distinguir hasta qué punto una variable fluctúa como resultado de un error en la medición o de un cambio real.

Existen tres tipos de fiabilidad:

- **Consistencia interna:** es el grado en que todos los ítems de la escala miden el mismo concepto subyacente o la convergencia de los ítems en el concepto que se mide; se mide mediante el alfa de Cronbach que se incrementa cuando los ítems son más homogéneos y cuando su número es mayor.
- **Test-retest:** es el grado en que la aplicación repetida de una misma medida es concordante; se expresa como la correlación de la misma medida aplicada en dos momentos. El periodo de tiempo debe ser lo suficientemente corto para que el concepto no haya cambiado y tan largo como sea posible para que el entrevistado no recuerde su primera respuesta.
- **Entre observadores:** es el grado en que la puntuación de un observador concuerda con la puntuación de otro observador.

c) Sensibilidad a los cambios

Es la capacidad del instrumento para detectar variaciones en la magnitud del constructo, es decir, cambios clínicos significativos en el tiempo. Es proporcional al cambio en la puntuación que resulta en una diferencia clínicamente importante e inversamente proporcional a la variabilidad en la puntuación en pacientes estables. En su evaluación se suele comparar las puntuaciones obtenidas antes y después de una intervención de reconocida eficacia, cuantificada mediante estimaciones estandarizadas de las diferencias. Para ello, se han propuesto diversos índices estadísticos que ponen en relación las diferencias con una medida de la variabilidad de la medida, como la prueba del tamaño del efecto.

d) Factibilidad

Para que un instrumento de medida de PRO sea útil no debe ser difícil, complejo ni costoso de completar, ya que, si supone una carga importante para el paciente, la práctica clínica o los profesionales sanitarios, finalmente, esta medida de resultado no tendrá dicha utilidad clínica. El tiempo empleado en completar el cuestionario, la sencillez y la amenidad del formato y el interés, la brevedad y la claridad de las preguntas, así como la facilidad de corrección, la interpretación y la presentación de los resultados para el médico, son algunos aspectos relacionados con la factibilidad de su aplicación en la asistencia clínica.

e) Adaptación transcultural de un instrumento de medida de la salud

Es el proceso para elaborar un cuestionario para su uso en una población diferente a la original, tomando en cuenta el contexto cultural y las diferencias en la percepción de la salud y enfermedad entre las poblaciones. Los criterios para asegurar la calidad del instrumento son: traducción, adaptación, validación de las propiedades psicométricas y redacción de las normas del instrumento en los distintos idiomas¹²³.

3.2.3 Tipos de instrumentos de medida de PRO

Los instrumentos PRO se pueden clasificar en cuatro grandes grupos de acuerdo a dos ejes: la población a la que se dirigen (**genéricos o específicos**) y el modelo de medida aplicado (**psicométricos o econométricos**)¹²⁴.

- Los instrumentos genéricos están diseñados para ser utilizados en cualquier individuo.
- Los específicos están diseñados para sujetos con una determinada enfermedad, síntoma o característica.
- Los instrumentos psicométricos son perfiles descriptivos de las dimensiones o componentes de la salud.
- Los econométricos son índices que resumen, en un único valor global, el estado de salud ponderado de acuerdo a las preferencias de la población.

3.2.4. Aplicaciones de los instrumentos de PRO

Las distintas aplicaciones o usos de los instrumentos de medida de PRO se describen a continuación¹²⁵:

- **PRO para mejorar la calidad de la atención clínica**

El uso rutinario de PRO con la finalidad de mejorar la calidad de los servicios y poder valorar el rendimiento de los proveedores (en general, hospitales) es reciente, siendo el Servicio Nacional de Salud (NHS) inglés, por su magnitud y nivel de evaluación, uno de los más importantes, y que ha incorporado el uso rutinario de PRO en la práctica clínica para comparar resultados. Para ello, dispone de un programa en marcha (NHS-PROM) desde abril del 2009, en el que el Departamento de Salud de Inglaterra obligó a que todos los

proveedores de asistencia financiada por el NHS inglés, invitaran a completar PRO a unos 250.000 pacientes que se someten anualmente a una de las cuatro intervenciones quirúrgicas de carácter electivo seleccionadas para el Programa Marco NHS-PROM: prótesis de cadera, prótesis de rodilla, hernia inguinal y varices. A los pacientes elegibles se les invita a rellenar un cuestionario preoperatorio que incluye un PRO específico y un PRO genérico (el EQ-5D). A los 3 y 6 meses los pacientes vuelven a cumplimentar los cuestionarios, además de preguntas sobre complicaciones, y una pregunta sobre cambio global. Con este programa ya han sido publicados múltiples datos que en definitiva han mostrado que resulta factible recoger información de PRO como una actividad rutinaria de la atención sanitaria, incluyendo también el seguimiento. Además, ha dado lugar a una amplísima base de datos que ha sido utilizada en muchos análisis, cuyos resultados pueden servir sin duda para mejorar la información a la hora de tomar decisiones a múltiples niveles, desde el del ámbito clínico/paciente al de los proveedores, financiadores y reguladores.

- **PRO en investigación clínica**

La importante aplicación de los instrumentos PRO en investigación clínica estimuló a las autoridades sanitarias, en los Estados Unidos y Europa a tenerlos en cuenta en el proceso normativo. En 2004, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) publicó un artículo sobre las directrices normativas para el uso de mediciones de la CVRS en la evaluación de medicamentos¹⁰⁶. La FDA publicó primero un borrador de directrices en 2006¹²⁶ y después, en 2009 la versión definitiva de la guía para este sector¹²⁷. Desde entonces, diversas sociedades científicas internacionales organizaron grupos de trabajo para debatir el impacto de su aplicación, y se ha publicado mucho sobre el tema¹²⁸. Esta guía de la FDA describe cómo debe ser la investigación con instrumentos PRO para apoyar los posibles mensajes informativos en el etiquetado del producto, desde los criterios adecuados en el diseño del estudio, hasta los instrumentos PRO aplicados (de forma que puedan incluirse resultados de PRO en la información técnica que se hace llegar a los profesionales sanitarios). Respecto al instrumento a utilizar, esta guía quiere asegurar que puede producir una valoración cuantitativa de los efectos de un medicamento, poniendo especial interés en la validez de contenido, aunque también requiere la valoración de otras

propiedades de medida como la fiabilidad, la validez de constructo y la sensibilidad a los cambios.

En resumen, la guía establece criterios de calidad para el desarrollo e implementación de instrumentos PRO en ensayos clínicos de nuevos medicamentos, y es una referencia a seguir para los promotores que quieren introducir mensajes basados en PRO en las etiquetas de sus productos.

- **Medición de la salud percibida: PROMIS®.**

El sistema de Información de Medida de Resultados Reportados por los Pacientes o PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*)¹²⁹, fue uno de los programas ideados en 2002 dentro de la Hoja de Ruta de Investigación Médica para el siglo XXI de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos para impulsar todos los cambios necesarios para transformar el conocimiento científico en beneficios medibles para la sociedad. Su objetivo es generar medidas de PRO estandarizadas, que adaptadas a cada idioma puedan usarse internacionalmente en la investigación y la práctica clínica. En definitiva, se trata de una plataforma universal para la evaluación del estado de salud, con terminología y métrica común de los síntomas y el funcionamiento humano.

En una de las áreas de esta Hoja de Ruta se reconoce la importancia del concepto y la medición de los PRO para la atención de la salud centrada en los pacientes. Por ello se ha dado un gran apoyo a una red de grupos de investigación para mejorar la calidad en el concepto y la implementación de PRO mediante el desarrollo de un sistema de medida eficiente (minimizando el número de ítems), flexible (permitiendo el uso intercambiable de ítems) y preciso (con un mínimo error de medida). Esto se logra gracias a la teoría de respuesta al ítem (IRT, de sus siglas en inglés).

La aportación fundamental de PROMIS al mundo de los PRO es su orientación por dominios o aspectos concretos de la salud (síntomas, conductas, funciones) que permite usar el mismo contenido y la misma métrica en poblaciones diferentes, independientemente de los problemas de salud o trastornos crónicos de las personas que se evalúan. La ganancia, respecto a los instrumentos genéricos, es su adaptabilidad y mayor precisión, a la vez que mantienen una comparabilidad e interpretabilidad “universal”.

- **Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI)**

El Instituto de investigación de resultados centrados en los pacientes (PCORI de sus siglas en inglés) es una organización independiente sin fines de lucro que se fundó para financiar investigación comparativa de efectividad centrada en el paciente. Desde entonces, la participación de los pacientes en el acuerdo sobre la agenda de investigación y las actividades de investigación es cada vez más importante. Su misión es financiar investigaciones que brindarán a los pacientes, sus cuidadores y médicos la mejor información necesaria, basada en la evidencia, para tomar decisiones de atención médica.

PCORI requiere para que una investigación sea financiada que se dirija a responder preguntas que sean importantes y que midan resultados que tengan sentido para los pacientes y otras partes interesadas en todos los aspectos del proceso de investigación. Involucrar todas las partes interesadas no es un fin en sí mismo, sino una estrategia más para asegurar que la investigación, y sus resultados están centrados en los pacientes, son relevantes para los destinatarios finales, y se pueden difundir de manera efectiva^{130, 131}.

Se trata de un modelo conceptual para la investigación de resultados centrados en los pacientes y está organizado en tres conceptos¹³²: 1) Elementos fundamentales requeridos por este tipo de investigación; 2) Acciones para su realización; y 3) Resultados de salud obtenidos a partir de las acciones que aplican dichos elementos fundamentales. Existen resultados a corto, medio y largo plazo. Los resultados a corto plazo incluyen la expansión de la cultura de la investigación centrada en los pacientes y de la asociación efectiva entre las partes interesadas. A medio plazo, que la investigación y sus resultados tengan sentido para los usuarios finales, que sean útiles para la toma de decisiones sanitarias, mejorar la calidad de dichas decisiones, y mejorar la satisfacción con las experiencias sanitarias. A largo plazo, el resultado es mejorar la salud.

- Por último, como aplicación de los instrumentos de PRO, enumeramos los **usos** que se han convertido en unos de los principales indicadores de salud:

- a) Evaluación (transversal) de la salud** de la población general o de grupos específicos de población
- b) Monitorización (longitudinal)** de la salud de la población general o de grupos específicos de población

- c) Evaluación del **impacto de intervenciones** de salud y/o de políticas sanitarias
- d) Evaluación de la **eficacia y efectividad** de las intervenciones
- e) Evaluación **económica** de las intervenciones sanitarias
- f) Análisis de la **calidad de las intervenciones sanitarias**
- g) **Cribado** de problemas de salud
- h) **Diagnóstico** de problemas de salud
- i) **Monitorización** del estado de salud individual

3.2.5 Bancos de instrumentos PRO

Debido a la gran cantidad de instrumentos PRO existentes hoy en día, es difícil identificar todos los disponibles para un determinado uso o una población específica. Por eso, se crearon las bases de datos de instrumentos, para facilitar el proceso de selección de medidas PRO en la investigación clínica. Las dos más importantes existentes por la cantidad de instrumentos que con tienen son: PROQOLID y BiblioPRO.

- **PROQOLID** (*Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database*)¹³³ (<http://www.proqolid.org>). El proyecto fue iniciado por Mapi Research Trust en Lyon, Francia. Inicialmente llamado QOLID (Base de datos de instrumentos de calidad de vida), el propósito del proyecto era proporcionar a todos los involucrados en la evaluación de la atención médica una fuente de información completa y única sobre las medidas PRO y CVRS disponibles a través de Internet. PROQOLID describe actualmente más de 641 instrumentos PRO en un formato estructurado. Está disponible en dos niveles, no suscriptores y suscriptores. El primer nivel es gratuito y contiene 14 categorías de información básica útil sobre los instrumentos (por ejemplo, autor, objetivo, idioma original, lista de traducciones existentes, etc.). El segundo nivel proporciona mucha más información sobre los instrumentos. Incluye copias de revisión de más de 350 instrumentos originales, 120 manuales de usuario y 350 traducciones. La mayoría están disponibles en formato PDF. Este nivel solo es accesible para suscriptores anuales. PROQOLID se actualiza periódicamente en estrecha colaboración con los autores de los instrumentos. Cada año se agregan cincuenta o más instrumentos nuevos a la base de datos. Hoy en día, todas las

principales compañías farmacéuticas, instituciones prestigiosas (como la FDA, el Instituto Nacional del Cáncer de los NIH), universidades, instituciones públicas e investigadores se suscriben a PROQOLID anualmente. Es una base muy visitada diariamente por los usuarios.

- **BiblioPRO:** (<http://www.bibliopro.org>) es una biblioteca virtual de instrumentos PRO y de CVRS en español. Es una iniciativa conjunta del IMIM (Instituto Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) y el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)¹³⁴ Su principal objetivo es ayudar, basándose en la evidencia, a identificar o elegir los instrumentos PRO disponibles más adecuado para un uso concreto. Además, promueve el reconocimiento de la propiedad intelectual y el respeto a las condiciones de uso de cada instrumento facilitando el acceso legal a estos cuestionarios y valorizando los resultados de los resultados de la investigación realizada en nuestro país. Como Misión promueve la medición PRO en la investigación, la práctica clínica y la gestión sanitaria, a través de la generación de información detallada, resultado de revisiones sistemáticas de literatura; la producción de evaluaciones científicas y la realización de formación especializada¹³⁵. BiblioPRO es la librería virtual con mayor número de instrumentos PRO tanto en el ámbito nacional como internacional, con más de 2400, es de acceso libre y no es necesario registrarse para su acceso, el registro es necesario en caso de solicitar sublicencias y para descargar algunos materiales adicionales. Registrarse es gratuito.

3.2.6 Evaluación de los instrumentos de PRO

Todos los instrumentos de PRO deben de cumplir unos estándares de calidad mínimos. La evaluación de la idoneidad de los cuestionarios se realiza mediante la evaluación de sus propiedades métricas y de la calidad metodológica de los estudios que evalúan las propiedades de uno o varios instrumentos PRO. En la actualidad, existen dos herramientas bien establecidas complementarias para este fin: *COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement INSTRUMENTS* (COSMIN) y *Evaluating the Measurement of Patient-Reported Outcomes* (EMPRO). La primera valora la calidad metodológica de los estudios y la segunda la calidad de las propiedades métricas.

- **COSMIN**

Fue creada en el año 2005 para el análisis de revisiones sistemáticas de la bibliografía en el seno de la Colaboración Cochrane¹³⁶.

Inicialmente, se dedicaba a evaluar la calidad científica de los artículos que analizaban las propiedades métricas de los instrumentos de medida en el ámbito de la salud, mediante una lista de comprobación. Con los años ha ido evolucionando desarrollando distintas herramientas¹²⁴, que enumeramos a continuación, útiles para comparar instrumentos PRO y facilitar su selección:

1. Taxonomía y definiciones de las propiedades métricas
2. Lista de comprobación para evaluar la calidad de los estudios.
3. Filtro de búsqueda de estudios.
4. Protocolo para revisiones sistemáticas de instrumentos PRO.
5. Base de datos de revisiones sistemáticas de PRO.
6. Guía para la selección de PRO en un conjunto básico de resultados (*coreoutcome set*).

- **EMPRO**

Esta herramienta estandarizada fue desarrollada de manera original por el equipo BiblioPRO y permite una evaluación, de cada instrumento a través de la evidencia científica disponible, mediante consenso de expertos, a partir de los criterios y atributos propuestos por el Comité Científico del Medical Outcomes Trust¹³⁷.

EMPRO¹³⁸ ha demostrado excelente fiabilidad en términos de consistencia interna y concordancia interevaluador, así como su utilidad para comparar el funcionamiento de instrumentos genéricos y específicos de alguna enfermedad: está compuesto por 39 ítems que permiten evaluar 8 atributos de los cuestionarios de PRO:

1. Modelo conceptual y de medición (7 ítems)
2. Adaptaciones culturales y lingüísticas (3 ítems)
3. Fiabilidad (8 ítems)
4. Validez (6 ítems)
5. Sensibilidad al cambio (3)

6. Interpretabilidad (3 ítems)
7. Carga de administración (7 ítems)
8. Modos de administración alternativos (2 ítems)

EMPRO proporciona una puntuación para cada uno de los ocho atributos y una puntuación global que oscila de 0 a 100 puntos, así como un grado de recomendación general del instrumento. La herramienta ha mostrado buenos resultados en fiabilidad y validez, que son una ayuda muy útil para los investigadores que necesitan escoger entre diversos cuestionarios.

4. Pacientes reported outcomes en la EII

4.1 Importancia

La EII es una enfermedad difícil de controlar en parte porque no hay un biomarcador "gold estandar" conocido que refleje con precisión todo el espectro de la actividad de la enfermedad. Como ya hemos descrito anteriormente, se han desarrollado numerosos índices para cuantificar mejor la actividad de la enfermedad, medir la respuesta al tratamiento e identificar la remisión. Entre los índices más utilizados en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se encuentran el CDAI en la EC y el índice de Mayo en la CU. Sin embargo, es conocido que estos índices son subóptimos debido a la falta de correlación con la inflamación endoscópica y la posibilidad de confusión con enfermedades gastrointestinales concomitantes como, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable en el caso de CDAI¹³⁹ o la difícil interpretación del índice de Mayo debido a que incorpora algunos elementos subjetivos. Todo esto, hace que, a menudo, no se correspondan con la percepción del paciente de su enfermedad¹⁴⁰. Desde una perspectiva de investigación, esta desconexión puede comprometer la calidad de los datos de los ensayos clínicos y, clínicamente, puede tener un impacto negativo en la satisfacción de los pacientes y perjudicar la relación entre el paciente y el médico o equipo sanitario.

Por todo lo anterior, desde hace unos años, las agencias reguladoras han cambiado hacia un enfoque más "centrado en el paciente" con un especial énfasis en los PRO. Sin embargo, aunque la FDA y la EMA incorporan la perspectiva del paciente en sus ECA, la medición de PRO en la atención clínica diaria sigue siendo un desafío. Una evaluación

enfocada de la actividad de la enfermedad puede no identificar los aspectos de salud más relevantes o importantes para el bienestar individual del paciente. Los pacientes con EII, en ausencia de una inflamación activa, más del 30% sufren síntomas gastrointestinales debido a una gran cantidad de razones¹⁴¹. Además, los médicos tienden frecuentemente a subestimar el impacto de la depresión, la ansiedad, la fatiga y el sueño en la salud del paciente. Del mismo modo, algunos pacientes pueden tener pocos síntomas puramente "gastrointestinales", sobre todo en la EC de intestino delgado activa, pero tienen fatiga profunda, pérdida de peso y una calidad de vida deficiente. Una evaluación enfocada de la actividad de la enfermedad puede no identificar los aspectos de salud más relevantes o importantes para el bienestar individual del paciente. Por ello, existe la necesidad de estrategias efectivas, eficientes y estandarizadas para comprender mejor las preocupaciones de los pacientes con EII, siendo protagonistas en este aspecto los PRO y su medida.

Aunque hay varios instrumentos de medida de PRO (PROM) que miden la actividad de la EII, principalmente para los ensayos de investigación clínica¹⁴², su prevalencia en la práctica clínica entre gastroenterólogos no se ha evaluado sistemáticamente. Lo más probable es que, actualmente, en muy pocos casos se integran los PROM estandarizados en la atención de rutina del paciente. Esto puede deberse a varias razones¹⁴³:

- A la falta de conocimiento de los PRO desarrollados recientemente.
- A su excesiva carga administrativa que incluye el tiempo y los recursos para recopilar los PRO.
- A la interpretación potencialmente compleja de los resultados.
- Al posible rechazo de los médicos a modificar los métodos tradicionales y probados de entrevista con pacientes para la obtención de información sobre el estado de salud.

Algo fundamental de las PROM para que su uso sea efectivo en la atención clínica, es que sean de interpretación simple, relevantes para agregar valor a la práctica clínica diaria del médico y deben impactar mínimamente en el flujo y los recursos clínicos.

En cuanto a la importancia y a los beneficios de los PRO, tienen el potencial único de afectar a múltiples niveles de la atención médica. A nivel del **paciente**, los datos de los PRO pueden identificar inquietudes específicas, gestionar las expectativas de recuperación y

adaptar las decisiones de tratamiento a las preferencias personales. A nivel de la **población**, los datos de PRO se pueden usar para estandarizar aspectos de la atención, para comprender la salud comparativa y la enfermedad entre todos los pacientes en una práctica o en relación con las prácticas externas, identificar valores atípicos e impulsar mejoras. Los profesionales de la salud pueden ofrecer un amplio arsenal de medidas clínicas en la atención de la EII para facilitar enfoques personalizados de la atención¹⁴⁴.

4.2 Instrumentos de medida de PRO en la EII

A lo largo de los años, se han creado todo tipo de instrumentos de PRO para la EII en un intento de cubrir dominios y conceptos derivados de las consecuencias de la EII a largo plazo y su impacto en la CV del paciente. Aunque existen múltiples instrumentos, ninguno es perfecto, de ahí nuestro interés en este trabajo dado que el *IBD-Control* original, cumple las características para tratarse de un instrumento, si no perfecto, sí adecuado para capturar el control de la enfermedad desde la perspectiva del paciente, con poca carga tanto para pacientes como para sanitarios. En la **Tabla 9** se muestran algunos de los instrumentos específicos de la EII, sus características y los dominios que miden^{145, 144}

Tabla 9. PRO específicos de EII

| PROMs | Resultados medidos | Items, n |
|---|---|----------|
| Inflammatory Bowel Disease Stress Index (IBDSI) | Satisfacción general con la vida, preocupaciones por la salud, las relaciones, la sexualidad, la imagen corporal, la recreación y la sintomatología psicósomática | 8 |
| Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32 | Calidad de vida | 32 |
| Rating Form of IBD Patient Concerns (RFIPC) | Preocupaciones asociadas a la EII y sus tratamientos | 25 |
| Cleveland Global Quality of Life (Faszio Score) (CGQL) | Calidad de vida después de cirugía de reservorio ileoanal | 3 |
| Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Questionnaire (IBDQOL) | Calidad de vida | 36 |
| Inflammatory Bowel Disease Questionnaire- short form (IBDQ)-9 | Calidad de vida | 9 |
| Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) | Calidad de vida | 10 |
| Work Productivity and Activity Impairment: Crohn's Disease (PAI:CD) | Deterioro del trabajo y la actividad | 6 |
| Inflammatory Bowel Disease Questionnaire | Bienestar general | 32 |
| Inflammatory Bowel Disease QOL | | 36 |
| Cleveland Global QOL Score IBD-Disability Index | Discapacidad | 3 |
| IBD-Disk (Shorted Disability Index) | | 28 |
| PRO2 | Actividad de la enfermedad | 10 |
| Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) | | 2 |
| IBD-Control Questionnaire | | 13 |
| IBD-Fatigue Scale | Fatiga y estrés | 30 |
| Rating Form of Patient Concerns | | 25 |
| Perceived Stress Scale | | 10 |

Muchas de estas herramientas se han utilizado principalmente en el entorno de investigación y se utilizan con frecuencia como objetivos finales para ensayos clínicos en EII. Varios ejemplos incluyen la presentación de informes de mejoras significativas en la CV en pacientes con EII tratados con distintos productos biológicos^{146, 147}. En estos estudios se utilizaron herramientas genéricas y específicas para enfermedades incluyendo el EQ-5D^{148, 149}. No obstante, hasta no hace mucho, el término PROM todavía no había sido formalmente utilizado para describir estas herramientas.

Existen múltiples instrumentos de PRO para la EII para adultos, incluidas variantes o formas cortas, entre ellas el *IBD-control*^{150, 151}. Los instrumentos de CV utilizados como PRO como el IBDQ y sus formas cortas apenas se utilizan en la práctica clínica ni como resultados primarios de los ensayos clínicos a pesar de que cuando sí han sido utilizados en los ensayos, generalmente como medida de resultado secundaria, han demostrado una buena correlación con la respuesta clínica y biológica al tratamiento. Además de los instrumentos que miden la CV, hay otros instrumentos que han sido validados y son importantes para los pacientes con EII, algunos específicos como *IBD-control*¹⁵⁰, cuestionario objeto de nuestro trabajo de investigación, o el primer índice internacional de discapacidad de la EII⁸² y otros genéricos como por ejemplo el SF-36 o el EuroQol¹¹¹, la Escala de impacto de Fatiga¹⁵² y la Escala de Ansiedad y Depresión hospitalaria (HADS)⁹⁰. Afortunadamente, un grupo independiente (www.ichom.org; organización dedicada a desarrollar un nuevo modelo de resultados de salud, centrado en los resultados que más importan a los pacientes) ha revisado sistemáticamente todos los índices de EII y ha concluido que *IBD-control* es el instrumento más adecuado para el propósito a nivel del paciente¹¹⁰.

En el ámbito de la investigación, como resultado de la falta de instrumentos estandarizados y validados según la guía de la FDA se han ido desarrollando, bajo dicha guía, en los últimos años, los PRO específicos para la EII; CU-PRO (para la colitis ulcerosa) y CD-PRO (para la enfermedad de Crohn)¹⁵³. Ambos, cubren 5 dominios o módulos de resultados específicos de EII: (1) signos y síntomas intestinales, (2) síntomas sistémicos, (3) impacto emocional, (4) comportamientos de afrontamiento, y (5) el impacto de la EII en la vida diaria. El módulo de signos y síntomas intestinales también puede incorporar una evaluación de impacto funcional. Cada módulo incluye numerosos elementos pertinentes

(por ejemplo, "Me siento preocupado", "Me siento asustado", "Me siento solo" en el módulo de impacto emocional). UC-PRO y CD-PRO son relevantes y aplicables para ensayos clínicos y también para la práctica en gastroenterología.

Hasta el desarrollo de estos PRO específicos, se han estado utilizando los PRO provisionales en ensayos clínicos en curso. Estas medidas provisionales se extrajeron de los componentes existentes del CDAI en la EC y del índice de Mayo en la CU. El PRO-2 de la EC consta de 2 elementos: dolor abdominal y frecuencia de deposiciones y el PRO-2 de la CU está compuesto por sangrado rectal y frecuencia de deposiciones. El PRO-3 agrega un ítem sobre el bienestar general. La sensibilidad de estos PRO se probó en estudios para EC y CU. Una limitación importante ha sido su falta de validación y es importante tener en cuenta que estos PRO son únicamente los componentes de los síntomas de los instrumentos existentes y no las medidas de los resultados del paciente. Los ensayos clínicos en los últimos años han estado utilizando estas medidas provisionales junto con datos endoscópicos como criterios de valoración coprimarios. En un estudio reciente cuyo objetivo era investigar la correlación entre los síntomas y los hallazgos endoscópicos e histológicos, se observó que el PRO-2 era una herramienta práctica y no invasiva para la evaluación de la actividad de la enfermedad en la CU, pero no en la EC¹⁵⁴.

También se han desarrollado y validado dos índices de síntomas y signos tanto de la CU (CU-PRO/SS)¹⁵⁵ como de la EC (EC-PRO-SS)¹⁵⁶. El CU-PRO/SS consta de dos escalas: una de síntomas intestinales (seis ítems) y otra de síntomas abdominales (tres ítems), cada uno puntuado por separado y el EC-PRO/SS de dos escalas: la de signos y síntomas intestinales (tres ítems) y al de síntomas abdominales (tres ítems), cada uno puntuado también por separado. Ambas medidas han demostrado ser fiables y válidas de la gravedad de los síntomas gastrointestinales en pacientes con ambas enfermedades.

Describimos a continuación algunos de los **estudios más relevantes de PRO en la EII**.

En un estudio de 2014 de Kappelman et al ¹⁵⁷, utilizaron el PROMIS para realizar análisis transversales y longitudinales utilizando una cohorte de adultos con EII con el fin de evaluar el rendimiento de las medidas PROMIS en relación a los índices de actividad validados y a un índice de CV específico de la enfermedad. Construyeron su propio cuestionario PRO basado en la literatura anterior, experiencia de los investigadores y la

retroalimentación con los pacientes. Los principales dominios fueron ansiedad, depresión, fatiga, trastornos del sueño, satisfacción social y la interferencia del dolor. Se evaluó la actividad de la enfermedad utilizando el índice de actividad de la EC corto (SCDAI)⁵³ y el índice simple de actividad de la colitis (SCCAI) para CU y colitis indeterminada¹⁵⁸. Más de 10.000 pacientes con EII completaron las pruebas PRO. En la parte transversal del estudio, y en comparación con la población general, los pacientes con EII en esta cohorte reportaron más depresión, ansiedad, fatiga, trastornos del sueño e interferencia del dolor en su vida; también tenían menos satisfacción social. En cada dominio PROMIS, hubo un peor funcionamiento con el aumento de la actividad de la enfermedad y en relación con una peor puntuación del cuestionario de CV corto. Los análisis longitudinales mostraron una mejora de PROMIS cuando había una menor actividad de la enfermedad y un empeoramiento de las puntuaciones de PROMIS con el empeoramiento de la enfermedad. Sobre la base de estos resultados, los autores concluyeron que el uso de los PROM debe avanzar en los resultados centrados en el paciente con EII.

En un estudio de Noruega¹⁵⁹, Jelsness-Jorgensen et al, utilizaron el cuestionario SF-36, el cuestionario de CV en la EII (IBDQ)⁷⁰ y el Formulario de Calificación de Preocupaciones del paciente (RFIPC)¹⁶⁰ de EII como PROM al inicio y después de un año para examinar el impacto del seguimiento convencional versus seguimiento dirigido por una enfermera mediante PROM de 140 pacientes con EII. El seguimiento convencional se describió como visitas regulares a una clínica que fue realizado por gastroenterólogos experimentados. El seguimiento dirigido por enfermeras especializadas en EII, se realizó en forma de una visita cada tres meses además de las llamadas telefónicas necesarias ante cualquier duda sobre su enfermedad. Se registraron los períodos de hospitalización, cirugía y el número de recaídas al inicio del estudio y durante el seguimiento. No hubo diferencia significativa en ninguno de los resultados del estudio, excepto por un intervalo más corto desde el inicio de una recaída hasta el inicio del tratamiento en el grupo de seguimiento dirigido por las enfermeras mediante PROM.

En un pequeño grupo de pacientes con EC, Dur et al¹⁶¹ examinaron los determinantes de salud que son más importantes para los pacientes y exploraron qué éstos, estaban cubiertos por PROM de uso común. Encontraron que el apoyo social, la autoeficacia, la satisfacción laboral y el equilibrio ocupacional fueron los determinantes de salud más

significativos para los pacientes con EC. Si bien el apoyo social y la autoeficacia estaban cubiertos por varios PROM, como la Escala de Autoeficacia de la EII (IBD-SES), tanto la satisfacción laboral como el equilibrio ocupacional, no estaban cubiertos por ninguno de los dieciocho PROM identificados.

Respecto al estado del desarrollo y validación de PROM en la EII y su incorporación en ECA y en la práctica clínica, ambos aspectos se resumen bien en algunos estudios:

Ma et al¹⁶², llevaron a cabo una revisión sistemática de 83 estudios, que incluían más de 17.000 pacientes sobre los resultados de eficacia y seguridad notificados en ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes con CU. Observaron que los PRO fueron reportados sólo en 30% de los ensayos, la mayoría de ellos publicados después de 2006 los cuales se midieron principalmente utilizando cuestionarios sobre CVRS. También se apreció que hay una gran variación en las definiciones de los objetivos finales, incluida la respuesta y la remisión, concluyendo que los investigadores deben identificar un conjunto básico de resultados para estandarizar los informes de eficacia y seguridad en ensayos clínicos de la CU.

En otra revisión sistemática, de Jong et al¹⁴², evaluaron el desarrollo y el rendimiento de veinte instrumentos PROM diferentes para su uso en ensayos clínicos y en la práctica clínica de pacientes con EII. Se identificaron 37 artículos sobre el desarrollo o validación de PROM para evaluar la actividad de la EII de los cuales 17 fueron incluidos en el análisis final. Se evaluaron las propiedades de medición de los instrumentos según las recomendaciones de la FDA y se recopilaron datos sobre la facilidad de uso en la práctica clínica. La mayoría de los PROM fueron derivados o modificados desde índices de actividad clínica ya existentes, y mostraron una aceptable validez de constructo. Sin embargo, tal y como cada vez es más reconocido, los síntomas reportados por los pacientes se correlacionaban sólo modestamente con la actividad endoscópica, particularmente en pacientes con EC. En solo dos PROM (índice de Harvey reportado por los pacientes y SCAI) se reportó la participación de los pacientes durante su desarrollo. También señalaron que sólo 6 PROM (patient-reported global assessment, patient assessment of disease activity, mobile health index for Crohn's disease, mobile health index for ulcerative colitis, patient-reported outcome derived from the Mayo score, and the 6-point Mayo) habían sido validados como

marcadores de la actividad de la EII, utilizando los hallazgos de la endoscopia como estándar de referencia (validez de criterio), y observaron que su rendimiento en la predicción de la actividad endoscópica de la enfermedad es, en el mejor de los casos, moderado, con un área bajo la curva que iba desde 0,63 a 0,82. Aunque los autores llegaron a la conclusión de que ninguno de los PROM actuales cumplían todos los requisitos para su uso según la normativa de la FDA para los ensayos clínicos, ofrecieron orientación sobre el uso potencial de estos PROM en la práctica clínica.

4.3 Descripción del *IBD-Control*

Describimos a continuación el cuestionario ***IBD-Control*** (anexo VI), cuestionario objeto de nuestro estudio a traducir y validar. Fue diseñado por Bodger y colaboradores¹⁵⁰. Se trata de un índice constituido por 5 apartados, cuya simplicidad permite plasmarlo en un documento constituido por una única hoja en formato dinA 4. Los primeros cuatro apartados contienen una serie de 13 preguntas categóricas, cada una con tres opciones de respuesta. De las preguntas categóricas, 12 ítems tienen opciones de respuesta 'Sí', 'No' o 'No estoy seguro/a y la pregunta restante es una pregunta de transición sobre síntomas intestinales generales con opciones de 'Mejores', 'Sin cambios' o 'Peores'. El quinto apartado contiene una escala visual analógica (la EVA horizontal) que consiste en una línea horizontal en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas del control de la enfermedad, se puntúa entre 0 (peor control posible de la enfermedad) y 100 (mejor control posible de la enfermedad). El horizonte cronológico para evaluar el control de la enfermedad son las 2 últimas semanas.

En cuanto a la puntuación, cada respuesta a los 13 ítems individuales se puntúa de la forma siguiente: 0 puntos para la respuesta menos favorable; 1 punto por respuesta intermedia o indeterminada; 2 puntos para la respuesta más favorable.

El diseño de este cuestionario, realizado por el equipo investigador, fue muy estricto. La fase de desarrollo partió de la revisión de la literatura y el estudio cualitativo de pacientes y en base a la aplicación prevista en la práctica clínica del cuestionario *IBD-Control*. Las características esenciales para elegir los ítems de las preguntas individuales

fueron: (A) incluir ítems que captaran la autoevaluación *global* del paciente del control global de la enfermedad; (B) los ítems debían reflejar áreas *genéricas* de preocupación, función o repercusión que son importantes para los pacientes con EC o CU; (C) los ítems no se debían centrar en síntomas gastrointestinales individuales, dado que su significación e importancia relativa variarán según el tipo y la extensión de la enfermedad.

Los criterios para el diseño general del instrumento fueron: (A) carga mínima para el paciente (es decir, cumplimentación rápida, con un número total limitado de preguntas y categorías simples de respuestas); (B) generar puntuaciones resumen globales con una interpretación claramente definida a nivel de cada paciente; y (C) el proceso de desarrollo y validación deberían aportar pruebas de su aceptabilidad, fiabilidad, validez y capacidad de respuesta, basadas en estándares psicométricos modernos. El proyecto fue dirigido por un grupo de profesionales médicos y de enfermería expertos en el tratamiento de la EII.

El cuestionario definitivo resultó tras la exhaustiva fase de desarrollo descrita y una fase posterior de validación prospectiva (pruebas psicométricas). Esta fase de validación es la que hemos realizado en nuestro trabajo de investigación para crear el *EII-Control*.

Los autores desarrollaron también una subescala, todavía más sencilla, que comprobaron se mostró representativa del *IBD-Control* y que describimos a continuación: el *IBD-Control 8*.

La subpuntuación del *IBD-Control-8* se calcula con la suma de las puntuaciones de las preguntas 1a, 1b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e y 3f que se traduce en un intervalo de 0-16 (0 = peor control). Se excluyeron cinco preguntas en la subpuntuación resumen del *EII-Control-8* cuya justificación es la siguiente: la pregunta de transición (pregunta 2) se excluyó dado que pregunta sobre el *cambio* del estado de salud durante 2 semanas en vez de medir el estado de salud actual. Las preguntas restantes (agrupadas como ítems, preguntas de 4a a 4d en el cuestionario final) mostraron correlaciones significativas, aunque débiles, con el *EII-Control-EVA* o el UK-IBD-QoL (cuestionario de CV del Reino Unido utilizado para la validación en el trabajo original) y no se añadieron significativamente al rendimiento de los modelos de regresión lineal predictores de estas medidas. Sin embargo, el desarrollo de nuevos síntomas (pregunta 4d) se consideró un ítem importante independiente a retener

en el instrumento *IBD-Control* dado que un nuevo síntoma sería un desencadenante automático en la evaluación clínica tradicional.

Las tres preguntas restantes (preguntas de 4a a 4c) se relacionan con problemas del tratamiento. Se observó que estos ítems eran predictivos del resultado clínico de la consulta en cuanto a probabilidad de aumentar el tratamiento (teniendo en cuenta que los médicos desconocían las respuestas de los cuestionarios).

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Justificación

El objetivo "global" del tratamiento en la EII es alcanzar y mantener el control de la enfermedad y de esta manera mejorar la CV de los pacientes. Al referirnos a "control", nos referimos a un concepto muy amplio ya que por un lado conlleva alcanzar la remisión de la enfermedad, siempre que sea posible e idealmente, la "remisión profunda", es decir, clínica (desaparición de síntomas), biológica (normalización de los parámetros analíticos), endoscópica (cicatrización mucosa), morfológica (curación transmural) +/-histológica (normalización de la misma), y por otro, debería implicar la percepción por parte del paciente de que la EII o su tratamiento no implique un deterioro en su CV. Por lo tanto, la evaluación del control de la enfermedad es un componente básico de la atención y sustenta las decisiones de manejo de estas enfermedades.

Hasta no hace demasiado tiempo, ningún instrumento basado en encuestas había sido desarrollado para la práctica clínica habitual con el objetivo específico de la captura de control de la enfermedad desde la perspectiva del paciente.

El uso habitual de PROM en la asistencia sanitaria, está adquiriendo cada vez más apoyo a nivel profesional como forma de tomar decisiones del día a día e impulsar la calidad de la asistencia médica¹⁶³. Las PROM están estandarizadas y validadas en cuestionarios destinados a ser cumplimentados por parte de los pacientes con el fin de medir sus percepciones acerca de su propio estado funcional y bienestar.

Los PRO, como se ha descrito anteriormente, tienen ya un papel importante tanto en auditorías como en valoraciones de las agencias reguladoras, con un interés rápidamente creciente en su capacidad para aportar información útil para la asistencia individual.¹⁶³.

Ya hemos visto que, en la última década, con el objetivo de identificar los aspectos clave o principales problemas para los pacientes con EII, ha ido emergiendo una gran cantidad de investigación cualitativa con el empleo de grupos de enfoque, entrevistas, paneles de expertos, etc^{76, 164, 165}. Esto ha dado lugar al desarrollo de PROM de múltiples dominios como medidas de calidad de vida específica de la enfermedad, por lo general con la combinación de preguntas sobre los síntomas, preguntas más generales que se

relacionan con el bienestar, la energía o vitalidad, el dolor y el impacto de la enfermedad en la función física, social y emocional^{166, 76, 167}

Hasta ahora, aunque un número limitado de estos instrumentos se usan en ensayos clínicos, ninguno ocupa un lugar significativo en la práctica habitual. Esto puede reflejar, en parte, la carga que supondría el uso de cuestionarios largos con multidominios, tanto para los pacientes como para los profesionales que les atienden. Es lógico pensar que formas más abreviadas de estos cuestionarios puedan tener un mayor potencial para su aplicación en la práctica clínica, ya que hasta ahora su uso no está extendido. Para que las PROM encuentren un lugar en la atención de los pacientes en la práctica clínica son necesarios instrumentos sencillos, tanto para los pacientes como para los equipos de salud, cuyo uso suponga un valor añadido a la práctica normal, y cuya interpretación sea sencilla y clínicamente relevante aportando valor a la práctica clínica. Esto significa que deben combinar un alto nivel de facilidad de uso (es decir, herramientas cortas de fácil interpretación y que se completen rápidamente por parte del paciente) y que la medida que resulte de las mismas, sea fuerte y explícita para apoyar las decisiones en el paciente individual.

El *IBD-Control*, diseñado por Bodger K. y colaboradores en el Reino Unido, está destinado a capturar rápidamente el control de la enfermedad desde la perspectiva del paciente¹⁵⁰. Los criterios de diseño que han utilizado para la elaboración de este cuestionario han sido que fuera corto, simple y genérico en el contenido, con el fin de maximizar su potencial para el uso rutinario en todo el espectro de pacientes con EII. Para ello, como no existía una medida estándar de oro de control de la enfermedad en la EII, utilizaron una amplia gama de medidas externas para validar el cuestionario, incluyendo índices de actividad de la EII, cuestionarios de calidad de vida genéricos y específicos de la EII, la evaluación global del médico y los resultados del tratamiento.

Con todo lo anterior expuesto, está claro que la medida de los resultados comunicados por el paciente en la EII, está adquiriendo cada vez más importancia, siendo una herramienta de uso en ensayos clínicos y potencialmente en la práctica clínica diaria. El instrumento *IBD-control*, en inglés, cumple los requerimientos citados al haber sido validado con estrictos criterios, es válido, fiable, corto y bien aceptado por los pacientes.

Actualmente, no disponemos de ninguna herramienta de PRO validada en español para su eventual uso en la práctica clínica habitual ni en los ensayos clínicos. El propósito de nuestro trabajo de investigación es traducir al español y validar el *IBD-Control* (cuestionario breve de medida del control de la EII desde la perspectiva del paciente), generando un instrumento útil en nuestra población: el *EII-Control*

El trabajo se ha llevado a cabo en nuestro hospital (Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza), en concreto en nuestra consulta monográfica de EII, con una muestra representativa de pacientes diagnosticados de EII del área de salud.

2. Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro estudio es traducir al español el *IBD-Control* (*EII-Control*) y demostrar su fiabilidad, validez y sensibilidad en la medición del control de la EII desde la perspectiva del paciente, tanto en la CU como en la EC en nuestro medio (entendido como un idioma y cultura).

3. Objetivos secundarios

1. Determinar si el *EII-Control* se correlaciona con los índices de actividad convencionales de la EII y con la valoración global del médico sobre el estado de la enfermedad (remisión, leve, moderada y grave).
2. Determinar si el *EII-Control* se correlaciona con el *índice de fatiga FSS* para valorar su capacidad en discriminar entre pacientes fatigados y no fatigados.
3. Determinar si el *EII-Control*, se correlaciona con datos de actividad en los biomarcadores habituales de la EII (PCR y calprotectina).
4. Determinar si el *EII-Control* se correlaciona con alguna otra de las variables estudiadas (demográficas y clínicas).

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha llevado a cabo en la unidad de EII del Hospital Universitario Miguel Servet que atiende a más de 1.500 pacientes, a los que proporcionamos tanto la atención ambulatoria como en sus ingresos. Nuestra unidad se ha acreditado, de acuerdo con los estándares de calidad del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)¹⁶⁸, como unidad de atención integral a pacientes con EII. Los profesionales que la integramos (facultativos y enfermeras) tenemos una amplia experiencia en el control de la EII.

El proceso y metodología replican, salvo mínimas diferencias deliberadas, en aras a mejorarlo, la generación y validación del índice original (*IBD-Control*).

1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, en un solo centro, con 2 fases: traducción y posterior validación prospectiva del cuestionario *IBD-Control* al español: el *EII-Control*.

2. Población de estudio

Se incluyeron 249 pacientes consecutivos atendidos en la consulta monográfica de EII del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, diagnosticados de EII (EC, CU o colitis indeterminada), de acuerdo con los criterios habituales (Lennard-Jones) con un periodo mínimo desde el diagnóstico de 6 meses, mayores de edad y que aceptaron participar en el estudio, tras su explicación detallada y la firma del consentimiento informado.

3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de EII por criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos y/o histológicos, con al menos seis meses de evolución.
- Aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado

4. Criterios de exclusión

- Pacientes con deterioro cognitivo o con incapacidad para entender o rellenar los cuestionarios y pacientes con enfermedad psiquiátrica activa grave

(por ejemplo, trastorno bipolar, trastornos psicóticos, trastorno por abuso de sustancias, etc.) en los que el resultado de los cuestionarios pudiera no ser interpretable.

- Negativa a participar en el estudio.

5. Cálculo del tamaño de la muestra

El trabajo original está realizado con 300 pacientes en un área de población similar a nuestro centro (350.000-400.000 personas). El tamaño muestral calculado, con un margen de error de un 5%, un nivel de confianza del 95% y asumiendo una heterogeneidad de la muestra del 50%, es de 250-300, similar al del trabajo original.

6. Obtención de los datos

Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio de manera consecutiva a su llegada a la sala de espera de consultas externas para su visita programada. Una vez explicado el estudio, resuelto dudas y leído y firmado en consentimiento informado, se iniciaba la recogida de datos.

Todos los pacientes incluidos fueron valorados en la primera visita (**visita inicial**) y una parte de ellos en la siguiente visita sucesiva (**segunda visita**), bien de seguimiento programado, o bien por necesidad ante la reactivación de la EII dentro del periodo de estudio, que comprendió desde el 1 de marzo de 2016 al 30 de septiembre de 2016.

En el momento de la inclusión (visita inicial), por un lado, en un cuaderno de recogida de datos se recopilaron datos demográficos y todos los datos relevantes sobre su EII (diagnóstico, localización, extensión de la enfermedad, fenotipo, existencia o no de enfermedad perianal, duración de la enfermedad, número de hospitalizaciones previas y cirugías, presencia o no de estomas, tratamiento actual y comorbilidad o enfermedad grave concomitante y hábito tabáquico) Por otro lado, en cada visita (inicial y segunda visita) se obtuvieron las evaluaciones necesarias para la validación del cuestionario.

Por parte de los pacientes:

- Cuestionarios: cumplimentaron de forma autoadministrada los siguientes cuestionarios en una herramienta informática colocada para dicho fin en la sala de espera de consultas externas, siendo asistidos en su uso por la enfermera de investigación, en caso de necesidad:
 - *EII-Control* (cuestionario a validar, anexo I).
 - Cuestionario de calidad de vida específico para la EII en español, en su versión reducida: CCVEII-9 (anexo II).
 - Cuestionario general de calidad de vida versión española: EQ-5D (anexo III).
 - Cuestionario de ansiedad (HAS) y depresión (HDS), versión española (anexo IV).
 - Escala de severidad de la fatiga (FSS), versión española (anexo V); este cuestionario fue añadido en nuestro estudio, no estando incluido en el trabajo original de Bodger et al¹⁵⁰. Decidimos incluirlo, dada la importancia de este síntoma en los pacientes con EII.

Por parte del médico:

- Índices de actividad, el médico que atendía al paciente calculaba los *índices de actividad* correspondientes
 - SSCAI para la CU (tabla 4).
 - Harvey-Bradshaw para la EC (tabla 7).
- Valoración clínica global de la enfermedad de forma ciega respecto a los resultados de los cuestionarios completados por el paciente:
 - En remisión
 - Leve
 - Moderada
 - Grave
- Registró el tratamiento que el paciente llevaba en ese momento y todo cambio terapéutico derivado de la consulta que implicaba un cambio en la situación del paciente (inicio de nuevos tratamientos, modificación o suspensión de las dosis de los fármacos previos o indicación de valoración/tratamiento quirúrgico).

- Además, se disponía de analíticas de sangre recientes (dentro del mes anterior a la visita), de todos los pacientes, en ambas visitas, incluyendo biomarcadores y otras determinaciones relevantes.

Como ya se ha mencionado, el subgrupo de pacientes que realizó la segunda visita del estudio, volvió a repetir toda la batería de cuestionarios en la misma herramienta informática y el médico volvió a realizar la misma valoración.

7. Variables y definiciones

7.1. Datos demográficos

Se recogieron los siguientes datos generales: fecha de nacimiento, edad, sexo, estado civil, nivel de educación, situación laboral y condiciones de la vivienda.

7.2. Características de la EII

- **Tipo de EII:** Hace referencia a la EC, la CU o la CI.
- **Edad al diagnóstico de la EII**
- **Localización de la enfermedad:** para categorizar tanto a la EC como a la CU se utilizó la clasificación de Montreal.
- **Manifestaciones extraintestinales:** se incluyen reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas y hepatobiliares de la EII.
- **Antecedentes de consumo de tabaco**
- **Antecedentes de cirugías previas:** se registraron datos sobre los antecedentes quirúrgicos derivados de la EII, recogiendo el tipo de cirugía.
- **Tratamiento de la EII:** se recogieron datos acerca del tipo de fármaco recibido como tratamiento de la EII. Se consideraron los siguientes fármacos:
 - **5-ASA:** mesalazina, sulfasalazina, tanto en presentación oral como tópica.
 - **Corticoides:** tanto en presentación oral como tópica.
 - **Inmunosupresores:** azatioprina (AZA), mercaptopurina (MP), metotrexato (MTX) y ciclosporina (CyA).

- *Biológicos*: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab (CZB), golimumab (GLM), ustekinumab (USK), vedolizumab (VDZ), ustekinumab (UST) u otros fármacos, por ejemplo, de ensayos clínicos.
- *Otros tratamientos*: nutrición enteral, aféresis, etc.

7.3. Actividad de la EII

Para evaluar la actividad de la EII se utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw para la EC y el índice simple de actividad de la colitis (SCCAI) para la CU (**tablas 7 y 4**). Se consideró que la EC presentaba actividad si el Harvey-Bradshaw era > 4 puntos. La CU se consideró activa si el SCCAI era ≥ 4 puntos.

7.4 Alteración de parámetros analíticos

Se consideró que existía alteración de los siguientes parámetros bioquímicos si en la analítica realizada en torno a 15 días/un mes antes de las visitas del estudio, el valor de éstos se encontraba fuera del rango de la normalidad. La vitamina B12 y el ácido fólico sólo se solicitaron en pacientes con EC.

Límites normales:

- Vitamina B12: 180 – 914 pg/mL
- Ácido fólico: 3.10 – 19. 90ng/mL
- Vitamina D: 19.08-57.6 ng/mL
- Hierro: 60-180 ug/dL
- Ferritina: 12-300ng/mL
- Transferrina: 200 – 360 mg/dL
- Saturación de transferrina: 20 – 40 %
- Albúmina: 3,5 – 5.2 g/dL
- Proteínas totales: 6,6 - 8,3 g/dL

- Alfa-1-glicoproteína ácida: 51-117 mg/dL
- Colesterol total: 120 - 220 mg/dL
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): 0-20 mm/hora
- Volumen corpuscular medio (VCM): 80.00-100.00 fL
- Proteína C reactiva (PCR): 0.00 - 0,50 mg/dL
- Calprotectina fecal: > 250 mg/Kg
- Hemoglobina (Hb):>13 g/dL en varones y >12 g/dL en mujeres. Se consideró que un paciente presentaba anemia a los valores de hemoglobina eran menores de < 13 g/dL en varones y < 12 g/dL en mujeres¹⁶⁹

8. Cuestionarios utilizados

8.1 EII-Control (Anexo I) cuestionario traducido al español a validar ya descrito previamente en su versión original inglesa (*IBD-Control*).

8.2 Cuestionario de Calidad de Vida de la EII de 9 ítems (CCVEII-9) (Anexo II):

Sirve para la medición de la calidad de vida específica de la EII, está validado en castellano y es ampliamente utilizado en diferentes estudios en pacientes con EII. En este cuestionario las respuestas están graduadas siguiendo una escala de 7 puntos, en la que 7 representa la mejor función y 1 la peor función. La puntuación del cuestionario oscila entre 9 y 63 puntos. La puntuación directa se obtiene sumando la puntuación de cada uno de los ítems que lo constituye y se transforma mediante una tabla específica en la puntuación final. El resultado se expresa en una escala entre 0 y 100 puntos, de forma que a menor puntuación corresponde peor calidad de vida.

8.3 Cuestionario general de calidad de vida EQ-5D, versión española (Anexo III):

Sirve para la medición de la calidad de vida general, es un instrumento genérico de medición de la CVRS que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos

(población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general. El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que cumplimente el cuestionario. En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no (tengo) problemas”; con un 2 si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas”; y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas”.

La segunda parte del EQ-5D es una EVA vertical de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día de hoy. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

Tiene una tercera parte en la que el individuo puntúa 16 estados de salud en una escala visual analógica, entre estos se incluye el peor o mejor estado de salud y el estado inconsciente, además se le pide que indique en qué lugar colocaría el estado muerte.

8.4 Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria HADS (Anexo IV):

Se utiliza para realizar las medidas psicopatológicas de ansiedad y depresión y permite detectar trastornos de ansiedad y depresión en un medio hospitalario no psiquiátrico o en otros medios como la atención primaria. Está estructurada como una escala de tipo Likert (o escala de valoración) que va de 0 a 3, en donde los pacientes tienen que describir los sentimientos que han experimentado durante la última semana. Esta escala consta de dos subescalas de 7 ítems intercalados (una de ansiedad y otra de depresión). La subescala de depresión está centrada en el concepto de anhedonia como síntoma principal de este cuadro clínico y que diferencia la ansiedad de la depresión. Una

puntuación ≥ 8 en cualquier subescala se considera como probable caso de depresión o ansiedad.

8.5 Escala de Gravedad de Fatiga (FSS) (Anexo V)

Mide la gravedad de la fatiga de manera multidimensional, valora aspectos psicosociales y genéricos. Consta de 9 ítems tipo Likert con siete opciones de respuesta en términos de acuerdo y desacuerdo (0 equivale a totalmente en desacuerdo, 4 equivale a indiferente y 7 equivale a totalmente de acuerdo), cuyas puntuaciones se suman y se dividen entre 9, por lo que su valor oscila entre 0 y 7. Un punto de corte de 5 discrimina entre pacientes fatigados y no fatigados. Se considera presencia de fatiga: si la puntuación en la escala FSS es ≥ 5 puntos.

9. Procedimiento de trabajo

9.1 Traducción del instrumento

La traducción fue realizada por miembros de nuestro grupo expertos en habla inglesa. Tras la traducción inicial, al igual que en el trabajo original, se determinó de forma estructurada su comprensión, validez del contenido y aceptabilidad, por un grupo de 30 pacientes al que llamamos “grupo piloto”. Se les solicitó, tras leer el cuestionario traducido, sus anotaciones/comentarios/dudas en relación con el contenido y formato del mismo, aclarando con el equipo investigador todas ellas, e implementando sus cambios por consenso del grupo, lo que dio lugar a la versión final: el *EII-Control*.

9.2 Evaluaciones realizadas

Ya descritas en el apartado obtención de datos.

9.3 Evaluación de las propiedades psicométricas (validación prospectiva) del *EII-Control*

Las propiedades psicométricas evalúan la **fiabilidad** (precisión de la escala de medida, es decir, determinación del mínimo error de medida) y la **validez** (capacidad del instrumento de medir aquellas características que pretende medir) del *EII-Control*.

9.3.1 Fiabilidad

La **fiabilidad** incluye la consistencia interna (homogeneidad de los ítems que componen una escala; dado que pretenden medir un mismo concepto, es esperable que sus respuestas estén relacionadas entre sí) y la reproducibilidad/repetibilidad de las mediciones (grado en que la medida proporciona resultados idénticos o similares al usarla repetidamente en los mismos individuos cuando su condición de salud no ha cambiado).

- La consistencia interna se evaluó para las preguntas categóricas y las subescalas (*EII-Control-8* y *EII-Control-EVA*), con el coeficiente alfa de Cronbach y con la correlación medida con el coeficiente de Spearman de cada una de las preguntas del *EII-control*, con la *EII-Control-EVA* y con el valor general del CCVEII-9.
- La reproducibilidad/repetibilidad se evaluó con el coeficiente de correlación intraclase en primer lugar, en todos los pacientes que completaron las 2 valoraciones en la visita inicial y segunda visita y, en segundo lugar, únicamente con pacientes con enfermedad estable en la segunda visita, controlada por valores iguales en la pregunta 2 de *EII-Control* (respuesta “sin cambios”) y variación de 10 puntos o menos en el CCVEII-9.

9.3.2 Validez

La **validez** incluye la validez de constructo (analizar si el cuestionario está relacionado con la medición deseada) y la capacidad de respuesta (detección en el tiempo de cambios relevantes), determinando los puntos de corte que discriminan enfermedad quiescente de activa. Veamos los detalles estadísticos de estas mediciones.

- La validez de constructo se evaluó mediante análisis de correlación y regresión por comparación de las puntuaciones derivadas del cuestionario, con medidas externas independientes del estado de salud del paciente. Estas medidas incluyeron los cuestionarios: EQ-5D, CCVEII-9, HAS y HDS y FSS; los índices de actividad clínica y la valoración global del médico. Valores elevados de los coeficientes de correlación y un adecuado ajuste a los cuestionarios validados indican una adecuada validez. Las correlaciones positivas con los

indicadores de CV indicarán una adecuada validez del cuestionario a evaluar, al igual que las correlaciones negativas con elementos relacionados con la salud o gravedad de la enfermedad, como indicadores de ansiedad, depresión o gravedad. La relación *EII-Control* y sus subescalas con la valoración médica se compararon con la prueba del análisis de la variancia. Las correlaciones bivariantes se expresaron como coeficientes de correlación de Spearman y las puntuaciones medias entre grupos se compararon con la prueba t o el análisis de la variancia. Se usó la regresión lineal variable múltiple para examinar la fuerza relativa y la independencia de las preguntas individuales como predictores de las diversas medidas externas del estado de salud y para seleccionar los ítems a incluir en las subpuntuaciones. Se analizó también la validez de la subescala *EII-Control-8* mediante la relación de los valores del cuestionario *EII-Control-8* agrupados de 2 en 2 con los valores de la puntuación del cuestionario EQ-5D.

- Para analizar la capacidad de respuesta o de predecir respuesta, se seleccionaron los pacientes que habían presentado una reducción en su CV medida por el cuestionario CCVEII-9, es decir, los pacientes con menor valor en la puntuación de este cuestionario en la segunda visita que en la visita inicial. Se ha calculado por medio de la diferencia de medias de *EII-Control*, *EII-Control-8* y *EII-Control-EVA* en 3 grupos de pacientes definidos por tener una variación inferior a 10, igual a 10 o superior a 10 en el cuestionario CCVEII-9 en la segunda visita respecto a la visita inicial. Se calculó el tamaño del efecto en ambos cuestionarios y se compararon. Para determinar los puntos de corte para detectar el estado “quiescente” se definió estado quiescente en los pacientes que cumplieron estas 4 condiciones:

1. Criterio médico de enfermedad inactiva (“remisión” en la valoración global del médico).
2. No recibir en ese momento tratamiento oral con corticoides, inducción con biológicos, antibióticos por la EII, estar en lista de espera

de tratamiento quirúrgico ni precisar de una escalada del tratamiento derivada de la visita

3. SCCAI < 4 o índice de Harvey-Bradshaw \leq 4 y puntuación total del CCVEII- 9 < 90

4. Respuesta de 0 o 2 en la pregunta 2 del cuestionario *EII-Control* (indica que la enfermedad no ha cambiado o ha mejorado en las 2 últimas semanas, es decir, excluye a los pacientes que respondan que los síntomas intestinales son “peores”).

Los sujetos que cumplían los 4 criterios anteriores se consideraron bien controlados o “quiescentes”, y aquellos que no lo hacían, “no quiescentes”. Se utilizó el análisis de eficacia diagnóstica para evaluar el rendimiento del *EII-Control* como herramienta para identificar a los pacientes quiescentes. Dada la aplicación clínica prevista, definimos unas puntuaciones límite óptimas, centrando el énfasis en lograr una alta especificidad (\geq 85%) para minimizar el riesgo de falsos positivos (identificar a un paciente no quiescente como quiescente). Se seleccionó el valor de corte con el producto sensibilidad \times especificidad más alto, de la forma descrita.

10. Análisis de datos

En el estudio descriptivo se han calculado media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo de las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. El estudio psicométrico se hizo con la metodología reflejada en cada apartado específico. Los datos obtenidos fueron recogidos en una base de datos Excel® y analizados posteriormente con el software SPSS®, licencia de uso de la Universidad de Zaragoza, con un nivel de confianza del 95%, lo que equivale a un error tipo I del 5%.

11. Aspectos éticos

Para la realización del presente proyecto de investigación, se siguieron las recomendaciones del Código de Buenas Prácticas de Investigación que establece los

criterios éticos y de calidad que deben guiar la actividad investigadora que desarrolla el Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón).

Se llevó a cabo de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Brasil, 2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en esta materia.

Todos los pacientes incluidos recibieron toda la información sobre el estudio, se aclararon sus dudas, si las había, y leyeron y firmaron el consentimiento informado.

Respecto a los datos personales de los pacientes, se garantizó la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos (cumpliendo con el artículo 7 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal) con el uso de datos codificados. Solo personal investigador debidamente autorizado tuvo acceso a los datos personales identificables. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los participantes en el estudio se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002, de autonomía del paciente.

Además, se estableció un protocolo específico de almacenamiento y acceso de datos informatizados para garantizar su seguridad y su trazabilidad y se guardaron copias del software utilizado más relevante con el fin de poder recuperar los datos originales en un futuro en el caso de que fuera necesario.

El presente estudio fue sometido para su evaluación al Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA), siendo aprobado por el mismo en fecha veinticinco de mayo de dos mil dieciséis (Acta nº10/2016)

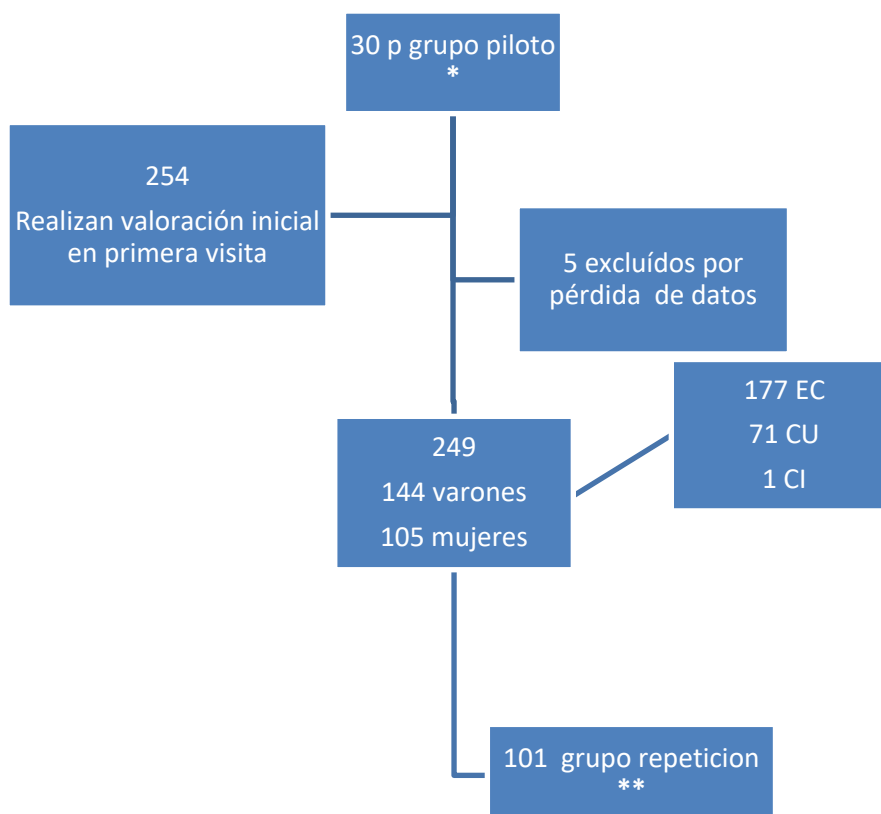
IV. RESULTADOS

En este apartado se presentan en primer lugar los resultados de la traducción y la validación prospectiva del cuestionario *EII-Control* (objetivo primario) y en segundo lugar los resultados de los objetivos secundarios (relación del el *EII-Control* con los índices de actividad y la valoración global del médico, con el índice FSS, con los parámetros biológicos, PCR y calprotectina fecal, y con el resto de variables clínicas y demográficas).

1. Resultados de la traducción y la validación prospectiva del cuestionario *EII-Control*

En la visita inicial se incluyeron 254 pacientes consecutivos, 5 de ellos excluidos del análisis por pérdida de los datos en su procesado (n primera visita = 249 pacientes). Treinta pacientes formaron el grupo piloto para valorar la comprensibilidad del cuestionario una vez traducido. La segunda visita fue realizada por 101 pacientes (grupo de repetición) (figura 1).

Figura 1 Flujo de pacientes.



CI: colitis indeterminada; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn.

* Pacientes que leyeron el cuestionario tras su traducción para valorar la comprensión, validez del contenido y aceptabilidad, antes de la versión definitiva. **Pacientes que repitieron toda la valoración en 2 visitas sucesivas (visita inicial y segunda visita), según práctica clínica.

1.1 Traducción al español

El grupo piloto que leyó la primera versión del cuestionario una vez traducido al español estaba formado por 30 pacientes (17 mujeres y 13 hombres): 15 CU, 14 EC y una CI de entre 18 y 65 años. Tras revisarlo conjuntamente con los médicos y las enfermeras de la unidad, y establecida su adecuada comprensión y aceptación por parte de los pacientes, se generó la versión final del *EII-Control*.

1.2 Fase de validación prospectiva

Datos de los pacientes

Se incluyeron 249 pacientes en la visita inicial, de estos, 144 (57,86%) fueron varones y 105 (42,2%) mujeres; el 86% de los pacientes fueron de nacionalidad española. La media (\pm desviación estándar, DE) de edad fue de 45,8 (\pm 13,8) años con mediana de 44, el paciente más joven tenía 19 años y 84 el más mayor. Las principales características de los pacientes se reflejan en la **Tabla 10**.

De la cohorte de pacientes evaluados en la vista inicial, 101 fueron nuevamente valorados en la segunda visita de control, como se ha mencionado, con la finalidad de demostrar la reproducibilidad del índice (sus características se muestran también en la tabla 10).

También se muestran los resultados más relevantes de los parámetros analíticos y los índices de CV (**Tabla 11**) y los resultados de las puntuaciones de toda la batería de cuestionarios completados por todos los pacientes (**Tabla 12**).

Tabla 10. Características epidemiológicas y clínicas de la población a estudio

| Características | Todos los pacientes de la visita basal n=249 | Pacientes de la segunda visita (grupo de repetición) n= 101 |
|--|--|---|
| Edad media | 46 | 43 |
| Tipo de enfermedad | | |
| EC | 177 (71,08%) | 71 (73.2%) |
| CU | 71 (28,5%) | 26 (26.8%) |
| CI | 1 (0.4%) | 0 |
| Sexo | | |
| Varón | 144 (57.8%) | 53 (54.6%) |
| Mujer | 105 (42.2%) | 44 (45.4%) |
| Cirugía previa | | |
| Cirugía abdominal | 41 (16.3%) | 19 (19.6%) |
| Cirugía perianal | 19 (7.6%) | 6 (6.2%) |
| No | 181 (72.6%), | 69 (71.1%) |
| Enfermedad perianal | | |
| Si | 40 (16,1%) | 17 (17.5%) |
| No | 209 (83,9%) | 80 (82.5%) |
| Estoma | | |
| Sí | 3 (1,2%) | 1 (1.04%) |
| No | 246 (98,8%) | 96 (98.96%) |
| Tabaco | | |
| No fumadores | 77 (33.6%), | 32(33%) |
| Exfumadores | 106 (46.2%) | 36 (37%) |
| Fumadores | 46 (20,1%). | 18 (18.5%) |
| Desconocido | 20 | 11 (11.5%) |
| Tratamientos | | |
| Sin tratamiento | 27 (11,5%) | 10 (2.06%) |
| 5-ASA | 71 (28.5%) | 28 (28.86%) |
| Corticoides orales | 3 | 0 |
| Inmunosupresores | 118 (50,0%) | 50 (51.54%) |
| Biológicos | 90 (37,2%) | 46(47.42%) |
| Evaluación global del médico | | |
| Inactivo | 101 (44.95) | 31 (31.9%) |
| Leve | 80 (35,5%) | 37(38.1%) |
| Moderado | 34 (15,1%) | 20(20.6%) |
| Grave | 10 (4,4%) | 5(5.15%) |
| Manifestaciones extraintestinales | 63 (26,8%) | 24(23,7%) |

EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa; CI: colitis indeterminada, CCVEII-9: Cuestionario reducido de la calidad de vida de enfermedad inflamatoria intestinal; EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida versión española; EVA: Escala visual analógica

Tabla 11. Determinaciones analíticas y de los índices de calidad de vida de la población a estudio

| | Media | Mediana | Desviación estándar | Mínimo | Máximo |
|---------------------------------|--------|---------|---------------------|--------|--------|
| Hierro | 82,58 | 74,00 | 40,70 | 11,00 | 284,00 |
| Transferrina | 265,04 | 259,00 | 42,29 | 182,00 | 387,00 |
| Saturación | 24,57 | 24,61 | 13,29 | 5,00 | 80,00 |
| Ferritina | 117,13 | 64,00 | 138,69 | 9,30 | 672,40 |
| Proteína C reactiva | 0,68 | 0,27 | 1,12 | 0,00 | 8,66 |
| Vitamina B12 | 300,10 | 268,00 | 123,70 | 95,00 | 722,00 |
| Ácido fólico | 7,81 | 6,52 | 4,44 | 2,19 | 23,18 |
| Proteínas | 9,13 | 7,10 | 30,00 | 5,40 | 448,00 |
| Albumina | 4,29 | 4,30 | 0,42 | 2,90 | 7,60 |
| Colesterol | 193,35 | 194,00 | 45,46 | 5,00 | 404,00 |
| Hemoglobina | 13,82 | 13,80 | 1,41 | 8,80 | 17,50 |
| Volumen corpuscular medio (VCM) | 90,50 | 90,90 | 9,30 | 33,10 | 107,30 |
| Vitamina D | 65,13 | 60,10 | 25,22 | 27,00 | 134,00 |
| Calprotectina | 140,74 | 79,00 | 139,61 | 16,00 | 501,00 |
| Harvey | 2,73 | 2,00 | 2,60 | 0 | 12,00 |
| SSCAI | 2,54 | 2,00 | 1,88 | 0 | 9,00 |

Tabla 12. Determinaciones de los cuestionarios de la población a estudio

| | Media | Mediana | Desv. Desviación | Mínimo | Máximo |
|------------------------|-------|---------|------------------|--------|--------|
| <i>EII-Control</i> | 16,04 | 17,00 | 6,33 | 1,00 | 26,00 |
| <i>EVA EII-control</i> | 75,30 | 80,00 | 22,65 | 0,00 | 100,00 |
| CCVEI | 45,10 | 47,00 | 10,27 | 16,00 | 62,00 |
| HADS A | 7,96 | 7,00 | 3,47 | 1,00 | 19,00 |
| HADS D | 7,79 | 7,00 | 2,52 | 3,00 | 19,00 |
| EQ5D | 0,80 | 0,79 | 0,19 | 0,17 | 1,00 |
| EVAEQ5D | 69,65 | 70,00 | 21,28 | 0,00 | 100,00 |
| FSS | 37,22 | 37,00 | 15,99 | 9,00 | 100,00 |

CCVEI-9: Cuestionario reducido de la calidad de vida de enfermedad inflamatoria intestinal; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; EVA: Escala visual analógica; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; FSS: *Fatigue Severity Scale*.

Características psicométricas del EII-Control

Análisis de la fiabilidad

Consistencia interna

La correlación de las diferentes preguntas categóricas individuales del cuestionario *EII-Control* con el valor de la subescala *EII-Control-EVA*, así como con el valor general del cuestionario CCVEII-9, fue analizada mediante el coeficiente de Spearman. Todas las correlaciones de las preguntas fueron estadísticamente significativas en comparación con ambos valores, lo que indica consistencia de todas las preguntas del *EII-Control* (**Tabla 13**).

Tabla 13. Correlación entre las preguntas del *EII-Control* y las puntuaciones de *EII-Control-EVA* y CCVEII-9

| | <i>EVA EII-Control</i> | CCVEII-9 |
|-----------------------|------------------------|----------|
| <i>EII-Control-1a</i> | 0,542 | 0,471 |
| <i>EII-Control-1b</i> | 0,558 | 0,477 |
| <i>EII-Control-2</i> | 0,283 | 0,301 |
| <i>EII-Control-3a</i> | 0,674 | 0,640 |
| <i>EII-Control-3b</i> | 0,640 | 0,526 |
| <i>EII-Control-3c</i> | 0,767 | 0,645 |
| <i>EII-Control-3d</i> | 0,695 | 0,616 |
| <i>EII-Control-3e</i> | 0,653 | 0,549 |
| <i>EII-Control-3f</i> | 0,710 | 0,577 |
| <i>EII-Control-4a</i> | 0,453 | 0,301 |
| <i>EII-Control-4b</i> | 0,322 | 0,172 |
| <i>EII-Control-4c</i> | 0,316 | 0,223 |
| <i>EII-Control-4d</i> | 0,394 | 0,370 |

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; EVA: Escala visual analógica; CCVEII-9: Cuestionario reducido de la calidad de vida de enfermedad inflamatoria intestinal

El grado de acuerdo de las 13 preguntas categóricas mediante el test de alfa de Cronbach calculado en la primera y segunda realización de cuestionario obtuvo unos valores de 0,833 y 0,801, respectivamente. El alfa de Cronbach presenta valores entre 0 y 1 considerándose aceptable si supera el valor de 0,7, bueno si supera 0,8 y excelente si supera 0,9. Es decir, el valor de alfa de Cronbach presenta un valor dentro del rango considerado como bueno. Además, se calculó el valor del coeficiente por cada pregunta del cuestionario, suponiendo que esta pregunta es eliminada, obteniendo valores muy similares entre ellas y el global (**Tabla 14**). Todo esto proporciona información sobre la

adecuada consistencia interna del cuestionario para el constructo “control de la enfermedad”.

Tabla 14. Valor de alfa de Cronbach si se suprime algún elemento

| | Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido, visita inicial (n=249) | Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido, segunda visita (n=101) |
|-----------------------|---|---|
| <i>EII-Control-1a</i> | 0,801 | 0,785 |
| <i>EII-Control-1b</i> | 0,795 | 0,789 |
| <i>EII-Control-2</i> | 0,834 | 0,827 |
| <i>EII-Control-3a</i> | 0,791 | 0,772 |
| <i>EII-Control-3b</i> | 0,795 | 0,787 |
| <i>EII-Control-3c</i> | 0,785 | 0,785 |
| <i>EII-Control-3d</i> | 0,791 | 0,776 |
| <i>EII-Control-3e</i> | 0,794 | 0,800 |
| <i>EII-Control-3f</i> | 0,782 | 0,777 |
| <i>EII-Control-4a</i> | 0,784 | 0,777 |
| <i>EII-Control-4b</i> | 0,798 | 0,787 |
| <i>EII-Control-4c</i> | 0,801 | 0,786 |
| <i>EII-Control-4d</i> | 0,800 | 0,786 |

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

Respecto al análisis de correlación entre la subpuntuación del *EII-control-8* y la puntuación del *EII-control-EVA* que tienen por objeto representar una medida resumen del mismo constructo (es decir, una puntuación global del control de la enfermedad desde la perspectiva del paciente) mostraron una fuerte correlación positiva entre sí. Esto se confirmó tanto en pacientes con EII global ($r = 0,502$; $p = 0,047$), como en pacientes con EC ($r = 0,546$; $p < 0,001$) y CU ($r = 0,583$; $p < 0,001$) por separado.

Reproducibilidad

En el grupo de todos los pacientes que completaron las valoraciones en la visita inicial y segunda visita ($n = 101$), no se detectaron diferencias significativas en las puntuaciones medias del *EII-control* y *EII-control-EVA* entre las visitas y sí una pequeña variación en *EII-Control-8*, no siendo así en el grupo de pacientes que no variaba su estado de enfermedad (enfermedad estable, $n = 40$). Los coeficientes de correlación intraclase fueron elevados en

ambos grupos de pacientes, situándose el de *EII-Control* en valores superiores a los de la escala *EVA* o *EII-Control-8* (Tabla 15).

Tabla 15. Reproducibilidad de las puntuaciones totales y resumidas de *EII-Control* para el grupo de repetición y para los pacientes estables (coeficiente de correlación intraclass y diferencia de medias)

| | CCI (IC 95%) | Media \pm DE, test | Media \pm DE, retest | Diferencia de medias (IC 95%) | p-valor* |
|---|--------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------|----------|
| Total pacientes, n=101 (grupo de repetición) | | | | | |
| <i>EII-control</i> | 0,703 (0,560 - 0,800) | 16,04 \pm 6,33 | 16,62 \pm 5,95 | -1,079 (-2,202 – 0,043) | 0,059 |
| <i>EII-control-EVA</i> | 0,613 (0,426 - 0,739) | 75,16 \pm 22,88 | 77,66 \pm 19,087 | -3,069 (-7,281 – 1,143) | 0,151 |
| <i>EII-control-8</i> | 0,580 (0,434 – 0,696) | 10,35 \pm 4,06 | 11,36 \pm 4,04 | -1,000 (-1,743 - 0,276) | 0,007 |
| Pacientes con enfermedad estable, n=40 | | | | | |
| <i>EII-control</i> | 0,862 (0,586 - 0,864) | 17,10 \pm 5,33 | 18,10 \pm 5,27 | -2,18 – 0,181 | 0,095 |
| <i>EII-control-EVA</i> | 0,526 (0,412 - 0,835) | 76,95 \pm 20,50 | 80,60 \pm 17,57 | -9,599 – 2,299 | 0,222 |
| <i>EII-control-8</i> | 0,580 (0,434 – 0,696) | 11,55 \pm 3,69 | 12,10 \pm 3,31 | -0,55 (-1,316 - 0,216) | 0,155 |

*p-valor de prueba T-student

CCI: coeficiente de correlación intraclass, IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; DE: Desviación estándar,

EVA: escala visual analógica.

Análisis de la validez

Validez de constructo.

Los resultados de los análisis de correlación del *EII-Control* y las variables de comparación se presentan en la **Tabla 16** en el grupo de 249 pacientes que realizaron la prueba al menos una vez.

Tabla 16. Validez de constructo: correlaciones entre el *EII-Control* y sus puntuaciones resumidas y medidas externas del estado de salud del os pacientes en la evaluación inicial

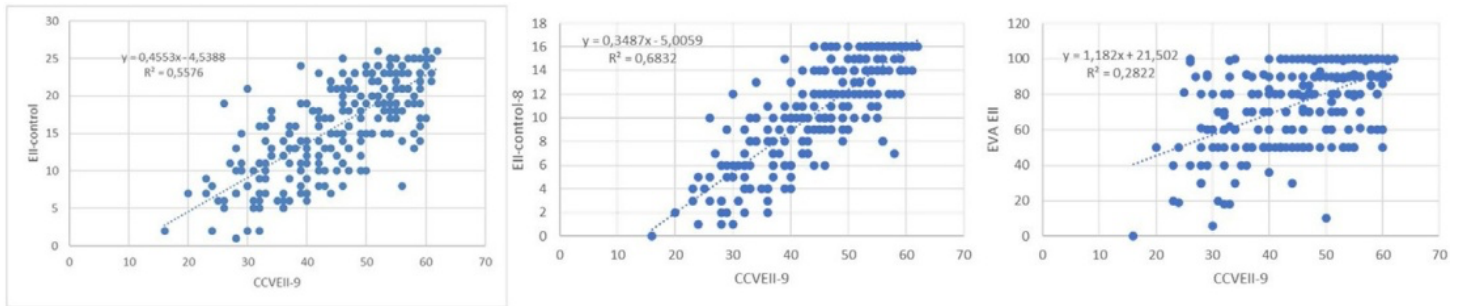
| Coeficiente (p valor) | CCVEII-9 | Valoración clínica ^a | EQ5 D-valor | EQ5D-EVA | HADS Ansiedad | HADS Depresión | FSS | Harvey-Bradshaw | SCCAI |
|------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| <i>EII-control</i> | 0,774 (<0,001) | 0,528 (p<0,001) | 0,614 (<0,001) | 0,639 (<0,001) | -0,600 (<0,001) | -0,225 (<0,001) | -0,477 (<0,001) | -0,524 (p<0,001) | 0,368 (0,004) |
| <i>EII-control-8</i> | 0,812 (<0,001) | 0,557 (<0,001) | 0,812 (<0,001) | 0,676 (<0,001) | 0,672 (<0,001) | 0,255 (<0,001) | -0,497 (<0,001) | -0,574 (p<0,001) | -0,485 (<0,001) |
| <i>EVA EII-control</i> | 0,558 (<0,001) | 0,416 (p<0,001) | 0,664 (<0,001) | 0,639 (<0,001) | -0,399 (<0,001) | -0,218 (<0,001) | -0,245 (<0,001) | 0,371 (p<0,001) | -0,385 (0,002) |

CCVEII-9: cuestionario reducido de la calidad de vida para la enfermedad inflamatoria intestinal; EQ-5D: cuestionario general de calidad de vida versión española; FSS: escala de severidad de la fatiga; HAS: escala hospitalaria de ansiedad; HDS: escala hospitalaria de depresión; SCCAI: índice simple de actividad clínica de la colitis ulcerosa.

^aSe considera 0 como «grave», 1 como «moderado», 2 como «leve» y 3 como «inactivo».

La correlación fue significativa en todos los casos tanto para el *EII-Control* como para el *EII-Control-8* y para el *EII-Control-EVA*. Fue positiva con todas las escalas de CV y con la valoración global médica y fue negativa con las de sintomatología. Ello indica una adecuada validez para el cuestionario *EII-Control*, ya que el valor de este varía en la misma dirección que CCVEII-9, EQ-5D y valoración clínica, es decir, al aumentar los valores de CCVEII-9 o EQ-5D o presentar una mejor valoración clínica, el valor de *EII-Control* también aumenta y viceversa. Por el contrario, la correlación es negativa con los cuestionarios HAS, HDS, FSS y con los índices SCCAI/Harvey-Bradshaw, lo que quiere decir que, con la evaluación negativa de la enfermedad, ansiedad, depresión o fatiga, el valor de *EII-Control* disminuye y viceversa. La pregunta 2, que relaciona la presencia de sensaciones de ansiedad o depresión, demostró una correlación estadísticamente significativa con el cuestionario HAS ($r = -0,136$, $p = 0,031$), pero no con el HDS ($r = 0,072$, $p = 0,258$). Los resultados de la regresión en los cuestionarios con correlación significativa se presentan en la **figura 2**.

Figura 2 Validez del *EII-control* y sus subescalas en relación con el cuestionario reducido de la calidad de vida de EII (CCVEII-9) (modelos de regresión).



En ella se ve que la mayor correlación que presenta el *EII-Control* con CCVEII-9 se traduce en un mejor ajuste del modelo de regresión con un valor de R2 de 0,5985, lo que indica una fuerte relación entre ambos cuestionarios y que la variabilidad de CCVEII-9 puede predecir casi un 60% de la variabilidad de *EII-Control*.

Otros resultados de la regresión en los cuestionarios con correlación significativa, se presentan en las figuras siguientes (**figuras 3 a 8**):

Figura 3. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con la valoración global del médico

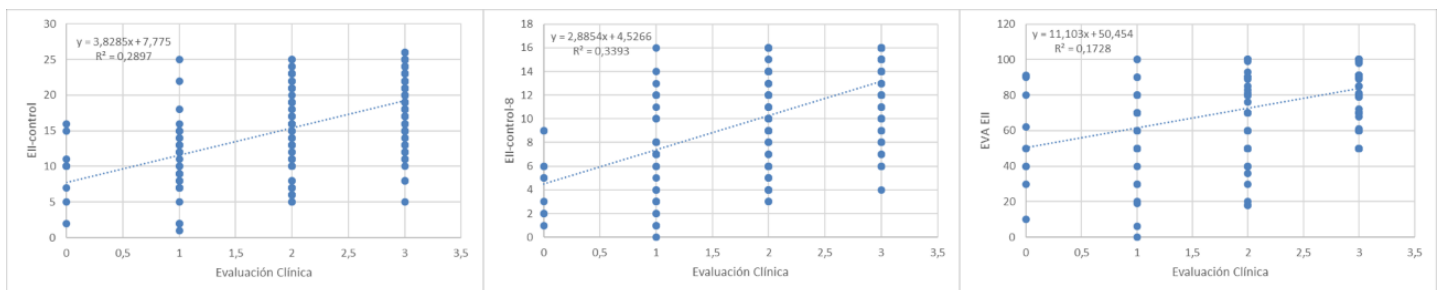


Figura 4. Modelos de regresión entre EII-Control y sus subescalas y el SCCAI

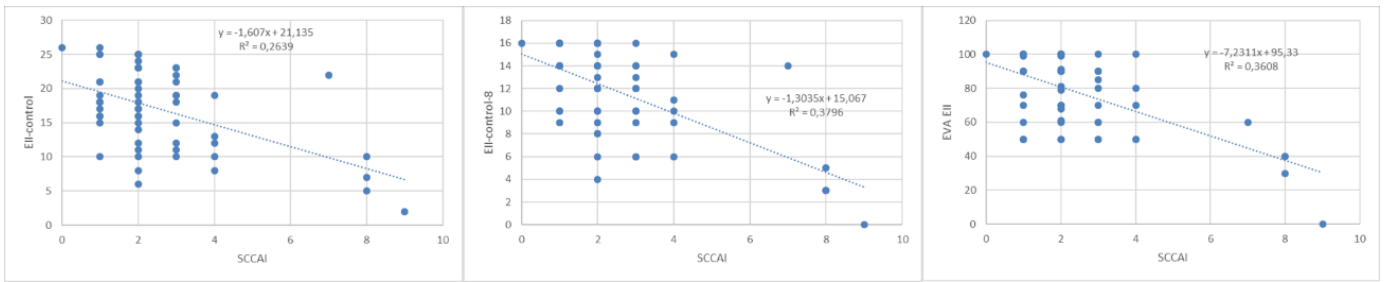


Figura 5. Modelos de regresión del EII-Control y sus subescalas con el EQ- 5D

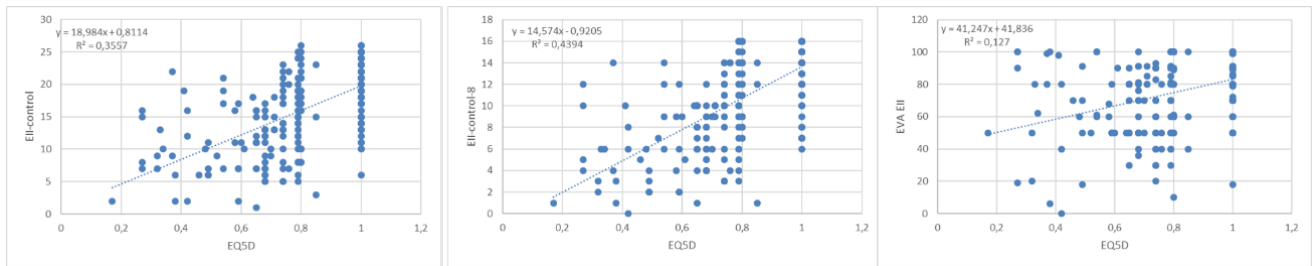


Figura 6. Modelos de regresión del EII-Control y sus subescalas con HADS-A

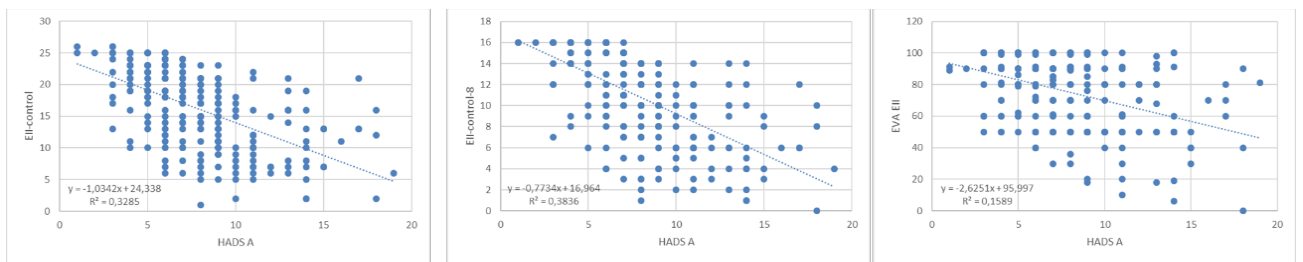


Figura 7. Modelos de regresión del EII-Control y sus subescalas con HADS-D

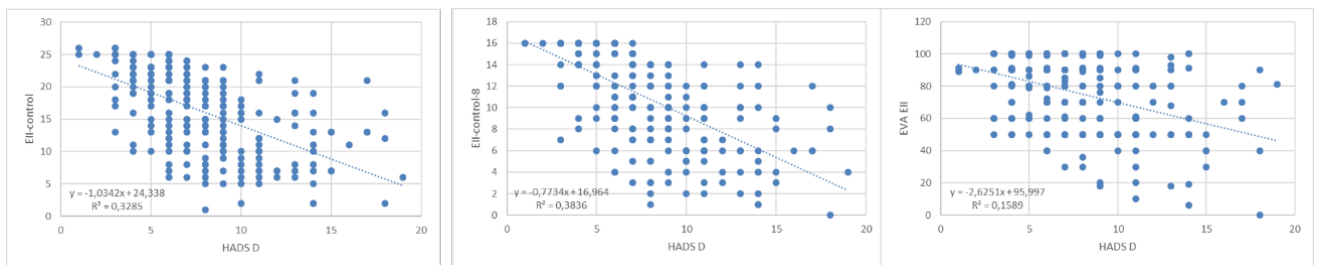
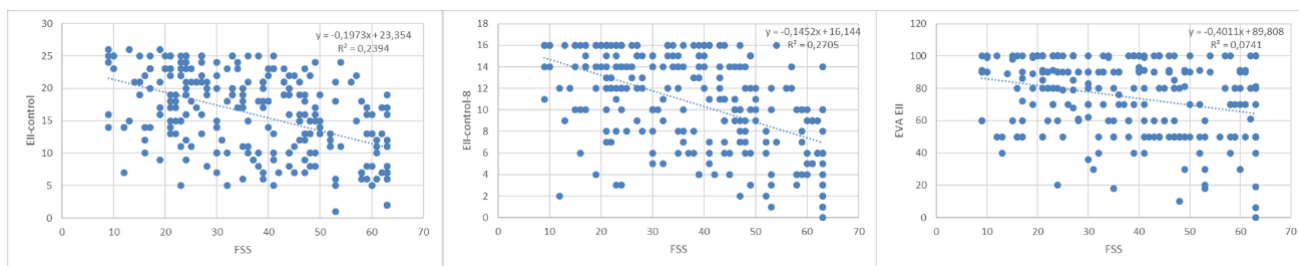


Figura 8. Modelos de regresión del *EII-Control* y sus subescalas con FSS

En cuanto a la relación *EII-Control* con la valoración global del médico, los valores se han comparado con la prueba del análisis de la variancia. Los resultados indicaron siempre valores más elevados en la puntuación del EII-Control y sus 2 subescalas cuanto mejor era el estado del paciente (mayor puntuación en inactivos y menor puntuación en graves); se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, $p < 0,001$ en todos los casos (**Tabla 17**).

Tabla 17. Comparación de cuestionario *EII-control* y sus subescalas con la valoración global del médico

| Cuestionario | Grave, n=10 | Moderado, n=34 | Leve, n=78 | Inactivo, n=96 | P-valor |
|--------------------------------------|-------------|----------------|-------------|----------------|---------|
| <i>EII-control</i> , media±DE | 9,60±4,19 | 10,73±5,20 | 15,48±5,78 | 19,33±4,73 | <0,001 |
| <i>EII-control-8</i> , media±DE | 4,80±2,82 | 7,14±4,01 | 10,42±3,80 | 13,14±3,07 | <0,001 |
| <i>EVA EII control</i> , media±DE | 54,30±26,54 | 58,38±24,80 | 73,95±22,94 | 83,44±17,11 | <0,001 |

En las **figuras 9, 10 y 11** está representados los valores medios del *EII control* y sus subescalas (*EII-Control 8* y *EII-Control-EVA*) respecto a la valoración global del médico (evaluación médica).

Figura 9. Valores medios e IC 95% de *EII-control* con respecto a la valoración global del médico

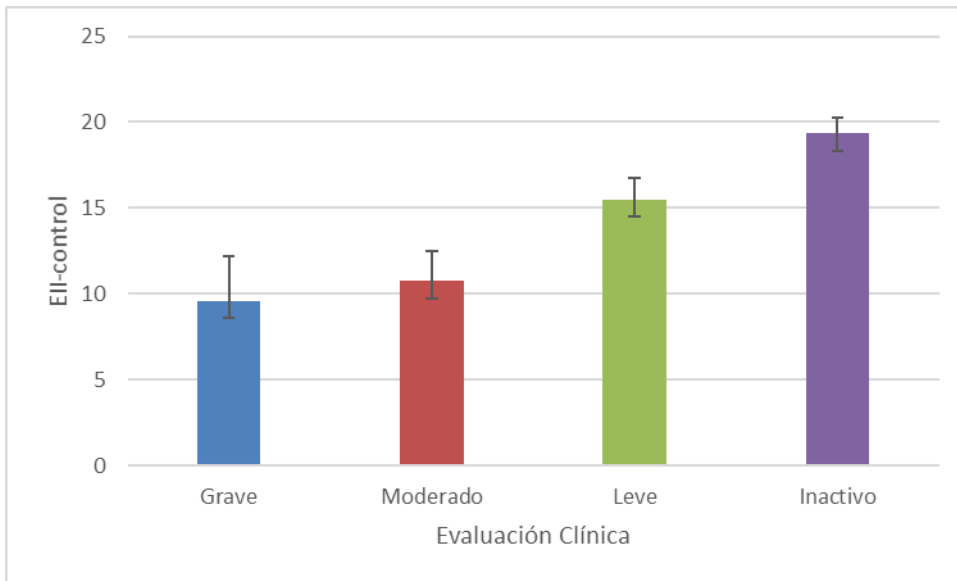


Figura 10. Valores medios e IC 95% de *EII-control-8* con respecto a la valoración global del médico

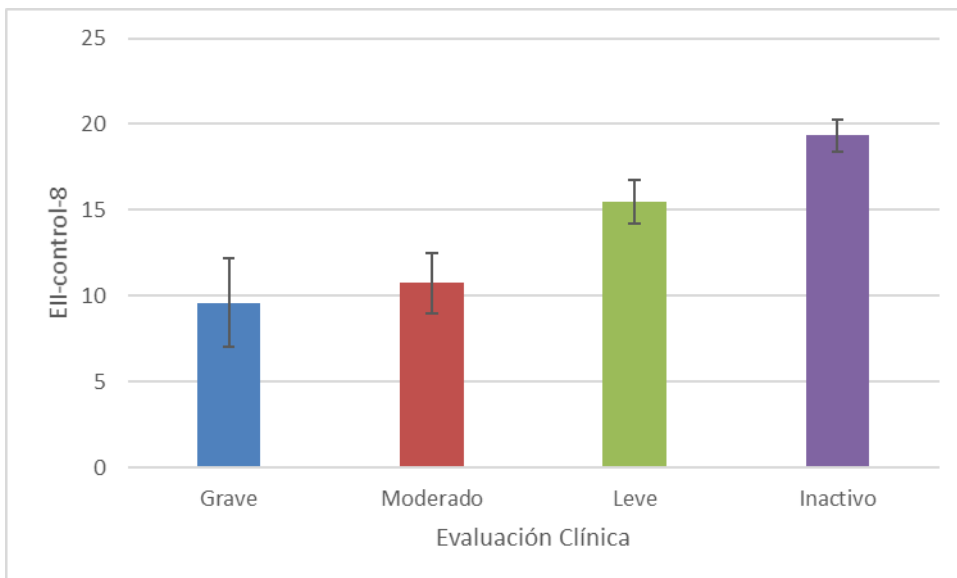
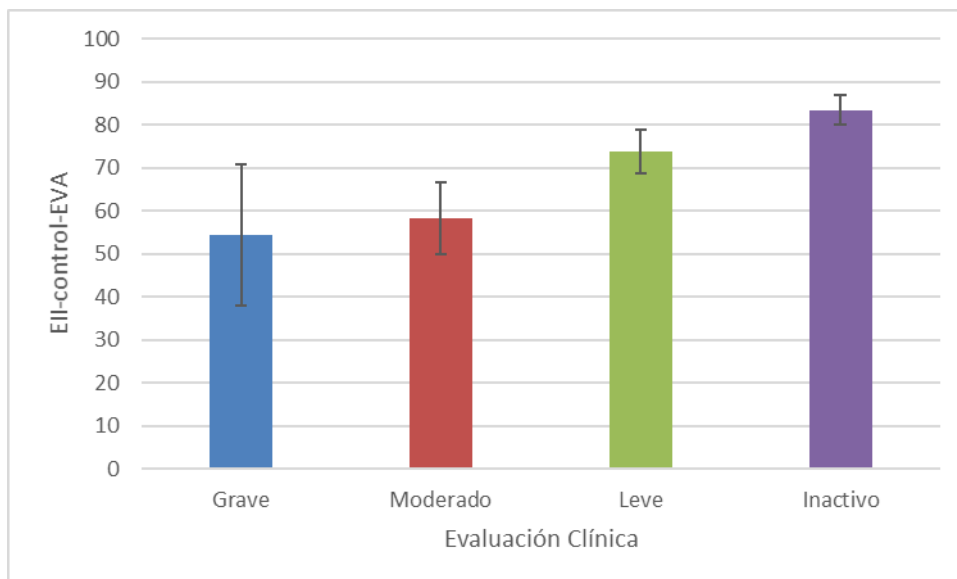
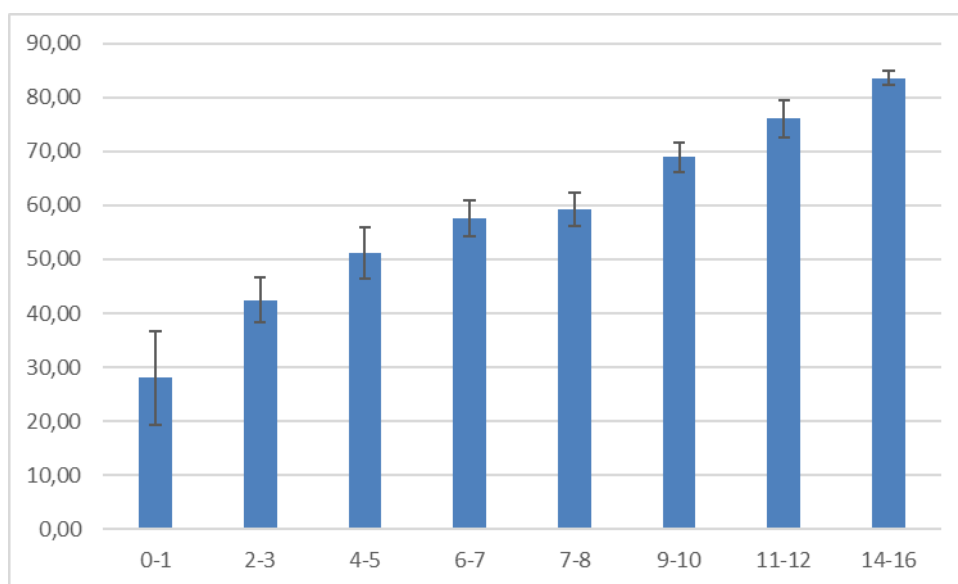


Figura 11. Valores medios e IC 95% de *EII-Control-EVA* con respecto a la valoración global del médico



En cuanto a la **validez del cuestionario *EII-Control-8*** (subescala con las preguntas 1ª, 1b, 3ª, 3b, 3c, 3d, 3e y 3f), para analizar su capacidad de detectar el estado de salud, se relacionaron los valores del cuestionario *EII-Control-8* agrupados de 2 en 2 con los valores de la puntuación del EQ-5D. Se observó que los valores más elevados de *EII-Control-8* se relacionan con los valores de EQ-5D de forma creciente, lo que valida el cuestionario (**figura 12**). Además de ello, las correlaciones de *EII-Control-8* con CCVEII-9, *EII-Control-EVA* o EQ-5D fueron siempre positivas y estadísticamente significativas: 0,851 ($p < 0,001$), 0,560 ($p < 0,001$) y 0,696 ($p < 0,001$), respectivamente, lo que demuestra también la validez de esta medida.

Figura 12. Relación de EQ-5D con EII-control-8Capacidad de respuesta.

La capacidad de respuesta de *EII-Control* fue comparable a la de CCVEII-9, ya que ambos presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las 2 mediciones con media superior en la primera valoración, $p < 0,001$ en ambos casos **Tabla 18**.

Tabla 18. Validez de la capacidad de respuesta

| Cuestionario | Diferencia de medias, post – pre | IC 95% Diferencia de medias, post – pre | Valor p | Tamaño del efecto, (IC 95%) |
|--------------------|----------------------------------|---|---------|-----------------------------|
| CCVEII-9 | -6,273 | -4,257 – -8,289 | <0,001 | -0,14 (-0,68 – 0,39) |
| <i>EII-control</i> | -3,454 | -2,016 – 4,892 | <0,001 | -0,09 (-0,63 – 0,44) |

CCVEII-9: Cuestionario reducido de la calidad de vida de enfermedad inflamatoria intestinal; IC: Intervalo de confianza

De la misma manera el tamaño del efecto fue reducido en ambos casos y coherente entre ambos cuestionarios: 0,14 en CCVEII-9 y 0,09 en *EII-Control*. Asimismo, *EII-Control*, *EII-Control-8* y *EII-Control-EVA* presentaron valores diferentes en 3 grupos de pacientes definidos por tener variación inferior a 10, igual a 10 o superior a 10 en el cuestionario CCVEII-9 (**Tabla 19**) (no se incluye el valor de la diferencia de CCVEII-9 igual a 10 porque sólo contaba con un paciente). Los tamaños del efecto fueron de tipo moderado ($> 0,3$) o alto ($> 0,7$) en los 3 casos.

Tabla 19. Variaciones en EII-control, EII-control-8 y EVA EII-control

| Cuestionario | Diferencia de medias, post – pre | Desviación estándar diferencia de medias, post – pre | Valor p | Tamaño del efecto, (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------------------|--|---------|-----------------------------|
| Variación CCVEII-9<10, n=73 | | | | |
| <i>EII-control</i> | 0,6986 | 4,50211 | 0,189 | 1,01 (0,66 - 1,35) |
| <i>EII-control-8</i> | 1,1644 | 19,096 | 0,604 | 0,54 (0,21 - 0,87) |
| <i>EVA EII-control</i> | 0,3425 | 2,87817 | 0,313 | 0,74 (0,40 - 1,07) |
| Variación CCVEII-9>10, n=25 | | | | |
| <i>EII-control</i> | 2,1538 | 8,15692 | ,190 | 0,34 (-0,22 - 0,90) |
| <i>EII-control-8</i> | 7,1154 | 26,684 | ,186 | 0,33 (-0,23 - 0,89) |
| <i>EVA EII-control</i> | 3,0000 | 4,96836 | ,010 | 4,24 (3,24 - 5,24) |

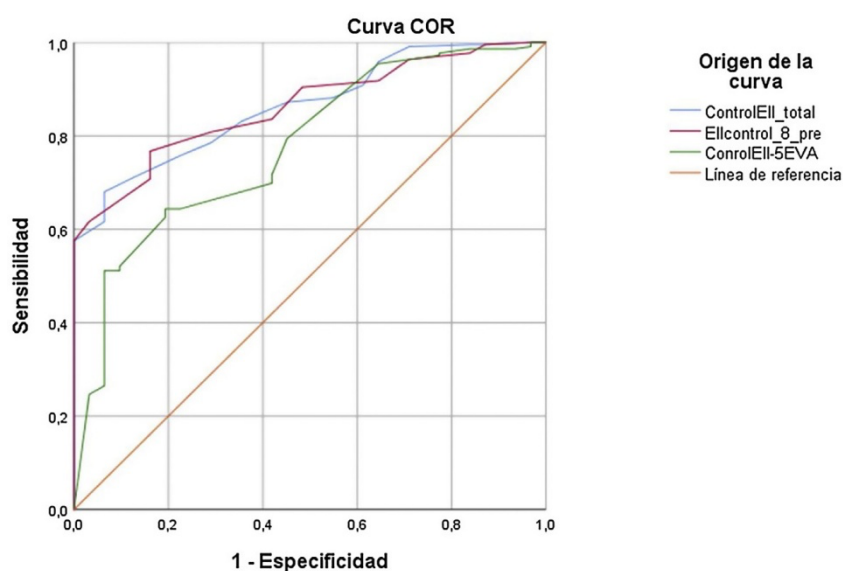
Sensibilidad y especificidad del EII-Control en la identificación de pacientes “quiescentes” o inactivos

De los 249 pacientes incluidos en el estudio, se definieron 220 en estado quiescente, según los *criterios seleccionados en la visita inicial*. Los resultados de la curva COR de los cuestionarios *EII-Control*, *EII-Control-8* y *EII-Control-EVA* se presentan en la **figura 13**. Los valores del área bajo la curva fueron 0,864 (IC 95% 0,811-0,916) para *EII-Control*, 0,862 (IC 95% 0,810-0,914) para *EII-Control-8* y 0,776 (IC 95% 0,692-0,860) para *EII-Control-EVA*, con $p < 0,001$ en todos los casos. Es decir, todas las escalas tienen capacidad para detectar el estado quiescente, si bien la escala EVA presenta menor credibilidad. Los puntos de corte que alcanzaron mejores valores de sensibilidad y especificidad fueron 14 (sensibilidad 0,696 y especificidad 0,903) para *EII-Control*; 11 (sensibilidad 0,662 y especificidad 0,903) para *EII-Control-8* y 82 (sensibilidad 0,516 y especificidad 0,903) para la escala *EII-Control-EVA*. Estas puntuaciones de corte significarían que solo uno de cada 10 pacientes que no cumplan con nuestros estrictos criterios clínicos para la EII inactiva se clasificarían falsamente como inactivos, pero ninguno de estos «falsos positivos» requirió ningún cambio de tratamiento en el momento de la consulta y todos fueron considerados casos en remisión o solo levemente activos por el médico tratante. Estos datos confirman la posible aplicación clínica del *EII-Control* como una herramienta de clasificación rápida para determinar los pacientes de bajo riesgo (inactivos) adecuados para formas alternativas de seguimiento. Se analizó, asimismo, si la presencia de la pregunta 2 en el estado de

quiescencia influía en la capacidad de predicción en el cuestionario *EII-Control*, que también la incluye.

El área bajo la curva fue el mismo al eliminar esta pregunta del estado quiescente, es decir, 0,731 (IC 95% 0,660-0,802).

Figura 13. Rendimiento del *EII-control* y sus subescalas como prueba de detección para Identificar pacientes quiescentes o «inactivos».



2. Resultados de la relación entre el *EII-Control* y variables clínicas y demográficas

2.1 Relación con variables demográficas

Los resultados de la posible relación de los valores de *EII-control* y sus subescalas con las variables género, consumo de tabaco se presentan en las **Tablas 20 y 21**.

En cuanto a la comparativa con el género se aprecian diferencias estadísticamente significativas con un valor ligeramente superior del *EII-Control* en varones (16,84 frente a 15,19) que puede no ser relevante clínicamente.

Respecto a la relación del *EII-Control* con el hábito tabáquico (no fumador, exfumador o fumador) no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Los coeficientes de correlación de Pearson con la edad fueron 0,050 ($p=0,446$) para *EII-control* y -0,058 ($p=0,237$) lo que indica que no presentaban relación con la edad.

Tabla 20. Relación *EII-control* con género

| | Varones, n=139 | Mujeres, n=98 | P (T de Student) |
|-------------------------------------|----------------|---------------|------------------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 16,84 (6,04) | 15,19 (6,50) | 0,047 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 11,31 (4,32) | 10,19 (4,36) | 0,052 |
| EVA <i>EII control</i> , media (DE) | 77,12 (22,27) | 72,31 (23,61) | 0,111 |

DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

Tabla 21. Relación *EII-control* con hábito tabáquico

| | No fumador, n=76 | Ex fumador, n=102 | Fumador, n=45 | P (ANOVA) |
|-------------------------------------|------------------|-------------------|---------------|-----------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 16,23 (6,05) | 16,36 (6,21) | 16,13 (6,12) | 0,976 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 10,90 (4,28) | 11,03 (4,21) | 10,71 (4,38) | 0,911 |
| EVA <i>EII control</i> , media (DE) | 73,45(23,10) | 75,28 (22,79) | 79,89 (20,21) | 0,308 |

ANOVA: Análisis de la varianza; DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

2.2 Relación con variables clínicas

Los resultados de la relación del *EII-control* con diferentes variables clínicas se describen a continuación:

–Relación con el tipo de EII (Tabla 22), en ella se ve que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los resultados medidos con *EII-control* independientemente del tipo de EII que se padezca.

Tabla 22. Relación de *EII-control* con variables clínicas cualitativas

| | Enfermedad de Crohn, n=171 | Colitis ulcerosa, n=64 | P (T de Student) |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 15,94 (6,35) | 16,76 (5,98) | 0,373 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 10,61 (4,42) | 11,51 (4,08) | 0,156 |
| <i>EVA EII control</i> , media (DE) | 74,49 (22,99) | 76,45 (22,96) | 0,542 |

DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

–Relación de *EII-control* con la valoración global de médico del estado de la enfermedad (Tabla 23). Existen diferencias entre los diferentes grupos:

En la puntuación global del *EII-Control*, el estado de enfermedad *Inactivo* presentaba una mayor puntuación ($p < 0,001$ con el resto de categorías), el *Leve* presentaba mayor que el *Moderado* ($p < 0,001$) y el *Grave* ($p = 0,011$), no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre el *Moderado* y el *Grave* ($p = 0,946$).

En la subescala *EII-control-8* presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) todas las comparaciones salvo el estado *Moderado* con *Grave* ($p = 0,327$).

En la subescala *EII-Control-EVA* se vieron parecidas conclusiones, si bien la categoría *Inactivo* no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a *Leve* a pesar de haber 9 puntos de diferencia ($p = 0,034$), sí que presentó mayor valor que *Moderado* ($p < 0,001$) y *Grave* ($p = 0,001$); la categoría *Leve* presentó diferencias frente a *Moderado* ($p = 0,04$) pero no frente a *Grave* ($p = 0,055$) probablemente por el reducido tamaño ($n = 10$) de este último grupo, no obstante, si se analizan los valores de estadística descriptiva de la tabla 23 se ve que la diferencia de medias es de 20 puntos, lo cual apoya la conclusión de que la significación se ve artefactada por el pequeño tamaño del grupo *Grave*.

Tabla 23. Relación *EII-control* con valoración global médica

| | Inactivo, n=97 | Leve, n=78 | Moderado, n=34 | Grave, n=10 | P (ANOVA) |
|-----------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|-----------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 19,33 (4,73) | 15,48 (5,78) | 10,73 (5,20) | 9,60 (4,19) | <0,001 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 13,14 (3,03) | 10,42 (3,80) | 7,14 (4,01) | 4,80 (2,82) | <0,001 |
| EVA EII control, media (DE) | 83,35 (16,80) | 74,44 (22,65) | 58,38 (24,80) | 54,30 (26,54) | <0,001 |

ANOVA: Análisis de la varianza; DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

– Relación del *EII-Control* con el antecedente de cirugía previa relacionada con la EII (Tabla 24). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los resultados del *EII-control* entre los pacientes que habían sido operados previamente o no.

–

Tabla 24. Relación de *EII-control* con antecedente de cirugía

| | No cirugía, n=167 | Sí cirugía, n=66 | P (T de Student) |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 16,27 (6,29) | 15,61 (6,31) | 0,474 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 10,96 (4,42) | 10,41 (4,30) | 0,394 |
| EVA EII control, media (DE) | 75,32 (23,38) | 74,06 (22,66) | 0,708 |

DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

– Relación del *EII-Control* con la presencia de manifestaciones extraintestinales de cualquier tipo (Tabla 25). Los pacientes con manifestaciones extraintestinales presentaron menor valor con diferencias estadísticamente significativas de *EII-control-8* ($p=0,046$) y *EII-control- EVA* ($p=0,036$) frente a pacientes sin manifestaciones extraintestinales.

Tabla 25. Relación de *EII-control* con síntomas extraintestinales

| | No extraintestinales, n=172 | Sí extraintestinales, n=63 | P (T de Student) |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 16,49 (6,43) | 14,98 (5,72) | 0,173 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 16,49 (6,43) | 9,84 (4,13) | 0,046 |
| <i>EVA EII control</i> , media (DE) | 76,79 (22,29) | 69,67 (24,50) | 0,036 |

DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

–Relación del *EII-Control* con el hecho recibir o no recibir tratamiento: no presentó diferencias significativas. No obstante, los resultados que se presentan en la **Tabla 26** presentan mayores valores de *EII-control* en pacientes que reciben tratamiento.

Tabla 26. Relación de *EII-control* con tratamiento

| | Sí tratamiento, n=207 | No tratamiento, n=27 | P (T de Student) |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|
| <i>EII-control</i> , media (DE) | 16,31 (6,31) | 14,44 (6,14) | 0,148 |
| <i>EII-control-8</i> , media (DE) | 10,89 (4,41) | 9,77 (4,18) | 0,213 |
| <i>EVA EII control</i> , media (DE) | 76,00 (22,91) | 70,15 (24,58) | 0,217 |

DE: Desviación estándar; EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal; EVA: Escala visual analógica.

–Relación del *EII-Control* con los diferentes parámetros analíticos y con los índices de actividad (Tabla 27).

- En cuanto a las determinaciones analíticas, la albúmina presenta correlación positiva con *EII-control* (0,167, $p=0,014$) y *EII-control-8* (0,191, $p=0,005$) pero con valores muy cercanos a cero y sin correlación con la escala *EII-control-EVA* (0,091, $p=0,181$). Con los valores del VCM sucede lo mismo, ver valores en tabla. También se encontró correlación entre el *EII-Control 8* y los valores de la calprotectina fecal, pero no con el *EII-Control*. Con el resto de determinaciones analíticas no se encontró relación.
- Los valores del Harvey o del SCCAI, presentan resultados consistentes de correlación con *EII-control* con correlación negativa y cercana a 0,4-0,5 y $p<0,001$

en todos los casos, lo que quiere decir que mayores valores de Harvey o SSCAI se asocian con menores valores de *EII-control*, *EII-control-8* o *EII-control-EVA*. Los modelos de regresión de estas variables se presentan en las figuras siguientes (**Figuras 14-19**) En todas ellas se ve que la recta de ajuste es decreciente, pero únicamente puede explicar valores entre el 13% y 33% de variabilidad en las puntuaciones del cuestionario por lo que no serían buenos modelos de predicción.

Tabla 27. Relación del *EII-Control* con medidas analíticas e índices de actividad

| Medida, coeficiente (p-valor), n | EII-control | EII-control-8 | EII-control EVA |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Hierro | 0,098 (p=0,228), 152 | 0,115 (p=0,159), 152 | 0,067 (p=0,409), 153 |
| Transferrina | -0,118 (p=0,385), 56 | -0,099 (p=0,4689), 56 | -0,237 (p=0,076), 57 |
| Saturación de la transferrina | -0,140 (p=0,302), 56 | 0,076 (0,5779), 56 | 0,139 (p=0,303), 57 |
| Ferritina | 0,066 (p=0,418), 153 | 0,021 (p=0,799), 153 | 0,038 (p=0,643), 154 |
| Proteína C reactiva | -0,099 (p=0,151), 213 | -0,134 (p=0,050), 213 | -0,074, (p=0,284), 214 |
| Vitamina B12 | 0,033 (p=0,686), 149 | -0,007 (p=0,934), 149 | 0,028 (p=0,734), 150 |
| Ácido Fólico | 0,055 (p=0,505), 147 | 0,027 (p=0,75), 147 | 0,100 (p=0,225), 148 |
| Proteínas | -0,032 (p=0,642), 215 | -0,004 (0,525), 215 | -0,068 (p=0,317), 216 |
| Albúmina* | 0,167 (p=0,014), 217 | 0,191 (p=0,005), 217 | 0,091 (p=0,181), 218 |
| Colesterol | -0,024 (p=0,725), 220 | -0,028 (p=0,673), 220 | -0,096 (p=0,157), 221 |
| Hemoglobina | 0,101 (p=0,132), 222 | 0,127 (p=0,060), 222 | 0,076 (p=0,258), 223 |
| Volumen corpuscular medio (VCM)* | 0,132(p=0,049), 222 | 0,143 (p=0,034), 222 | 0,031 (p=0,645), 223 |
| Vitamina D | 0,197 (p=0,149), 55 | 0,176 (p=0,199), 55 | 0,129 (p=0,349), 55 |
| Calprotectina* | -0,226 (p=0,066), 67 | -0,248 (p=0,043), 67 | -0,027 (p=0,827), 67 |
| Harvey* | -0,524 (p<0,001), 154 | -0,574 (p<0,001), 157 | -0,371 (p<0,001), 155 |
| SSCAI* | -0,514 (p<0,001), 59 | -0,616 (p<0,001), 60 | -0,601, (p<0,001), 60 |

*parámetros que alcanzan la significación estadística

Figura 14. Modelo de regresión Harvey/ EII-control

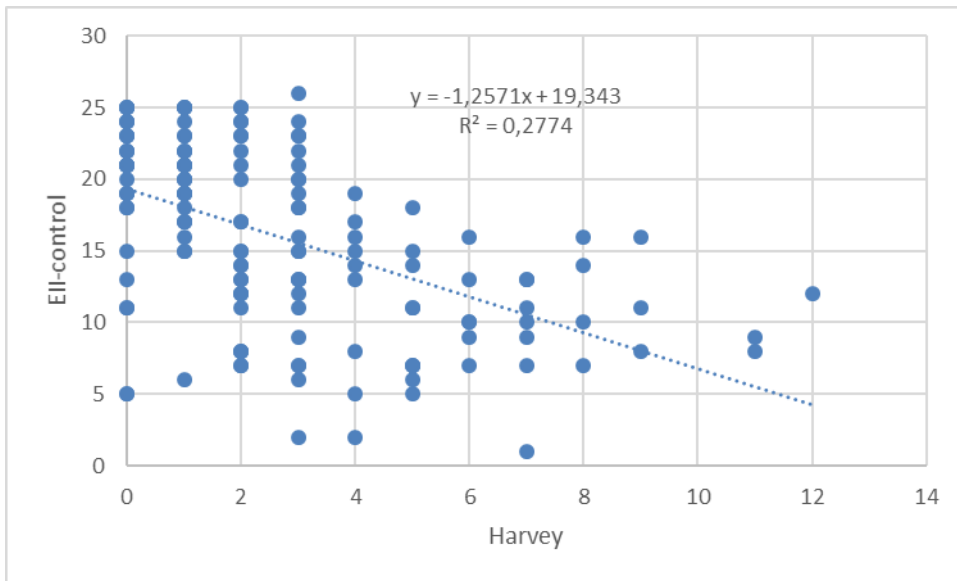


Figura 15. Modelo de regresión SCCAI /EII-control

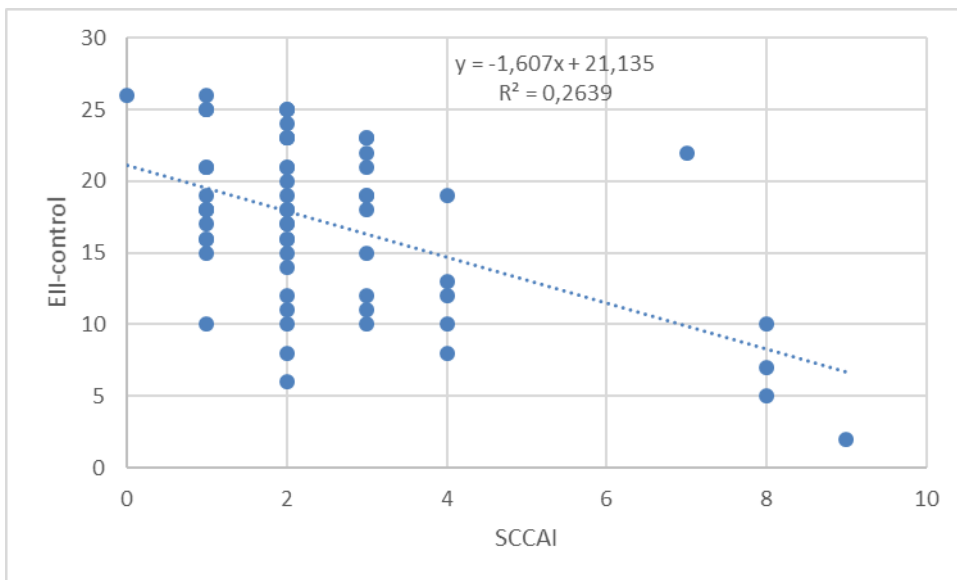


Figura 16. Modelo de regresión Harvey/ EII-control-8

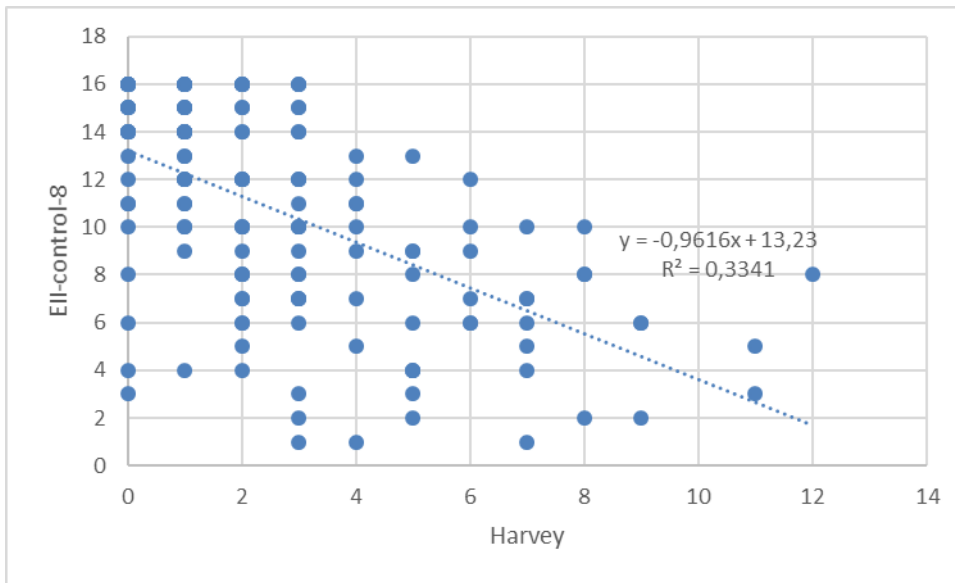


Figura 17. Modelo de regresión SCCAI /EII-control-8

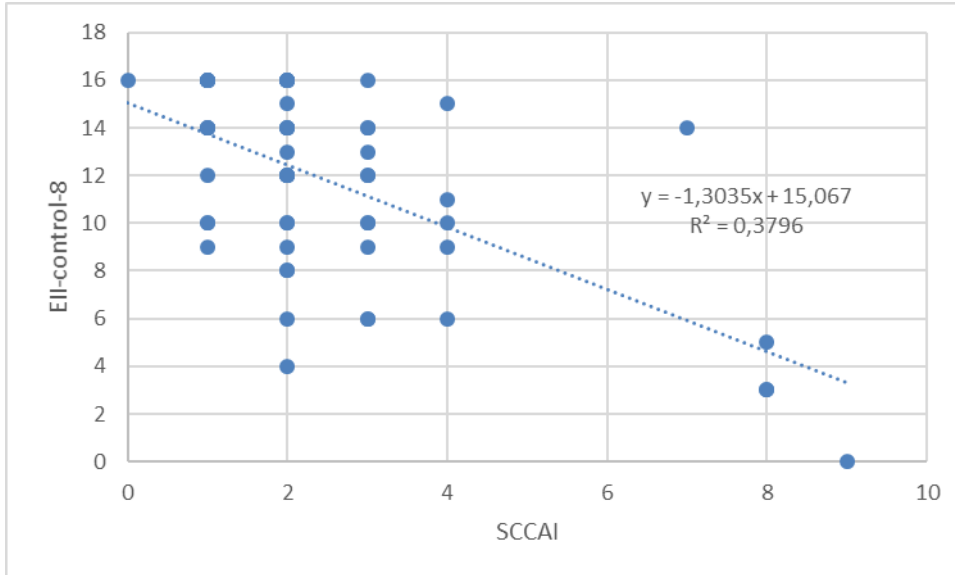


Figura 18. Modelo de regresión Harvey/ EII-control-EVA

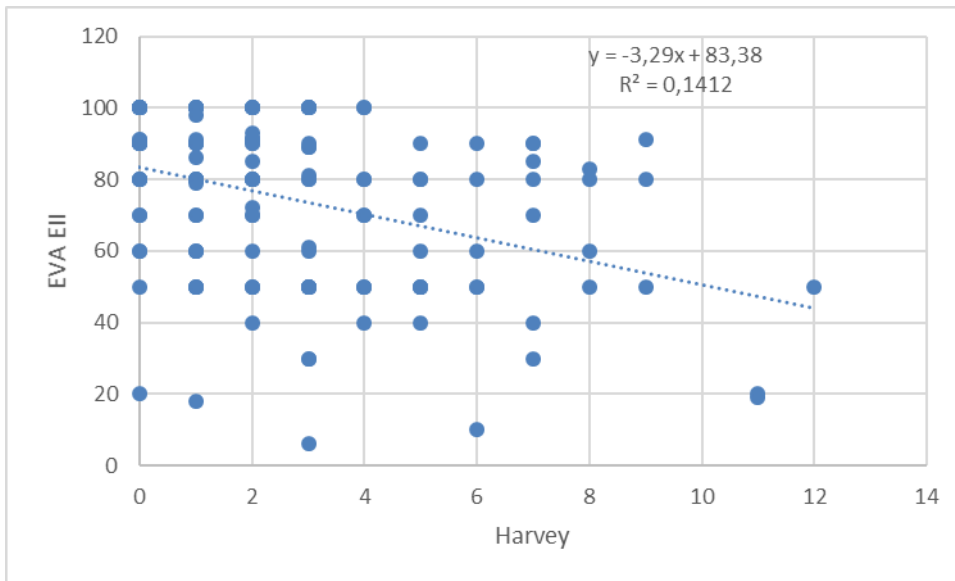
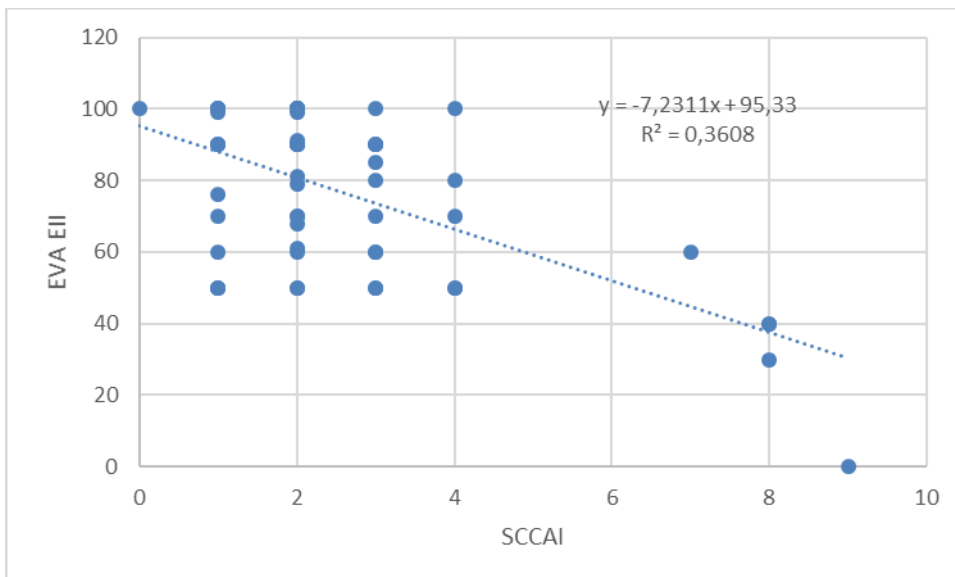


Figura 19. Modelo de regresión SCCAI /EII-control-EVA



2.3. Relación del EII-Control con el cuestionario FSS

Ya se comentó con anterioridad que *EII-control* y el *FSS* estaban relacionados de modo inverso, con un coeficiente de correlación de $-0,477$ ($p < 0,001$).

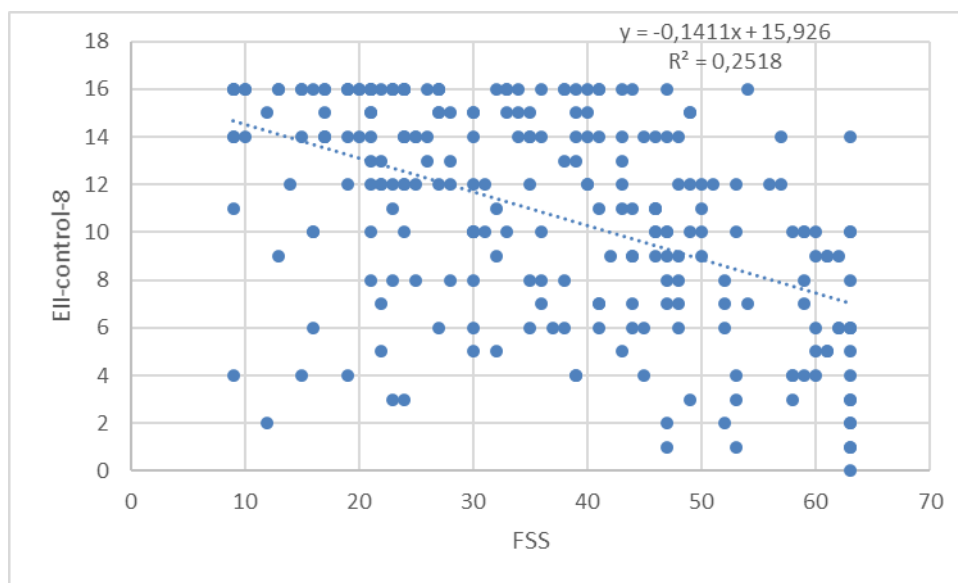
Todas las medidas de *EII-control* se correlacionan negativamente con *FSS*, siendo *EII-control-8* el que presenta mayor coeficiente de correlación (-0,502). El modelo de regresión se presenta en la **Figura 20** en la que se ve el R^2 presenta un valor de 0,2518, es decir, el cuestionario *EII-control-8* podría explicar el 25% de la variabilidad de *FSS*. La relación del *EII-Control* con el *FSS* viene reflejada en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Relación *EII-control* con *FSS*

| Cuestionario, coeficiente (p-valor), n | FSS |
|--|-----------------------|
| <i>EII-control</i> | -0,477 (p<0,001), 250 |
| <i>EII-control-8</i> | -0,502 (p<0,001), 249 |
| <i>EII-control EVA</i> | -0,263 (p<0,001), 244 |

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; FSS: *Fatigue Severity Scale*.

Figura 20. Modelo de regresión *EII-control 8* /*FSS*



Dado que no se observó correlación entre los parámetros del metabolismo del hierro y el *EII-Control*, se estudió la correlación entre dichos parámetros y el cuestionario de fatiga *FSS* (tabla 29). Únicamente aparece correlación significativa, pero con valores bajos, con las cifras de hemoglobina (-0,184) y con el *VCM* (-0,148); en ambos casos son negativos lo que indica que al aumentar estos parámetros la fatiga disminuye. No obstante, recuperando los valores de la tabla anterior, se puede pensar que el papel predictor de la fatiga del cuestionario *EII-control* es superior al de la cifra de hemoglobina y al del *VCM*.

Tabla 29. Relación metabolismo del hierro con el cuestionario FSS

| Cuestionario, coeficiente (p-valor), n | FSS |
|--|--------------------------------|
| Hierro | -0,068 (p=0,405), 153 |
| Transferrina | 0,073 (p=0,587), 57 |
| Saturación | -0,002 (p=0,991), 57 |
| Ferritina | -0,124 (p=0,125), 154 |
| Vitamina B12 | -0,022 (p=0,791), 150 |
| Ácido fólico | -0,060 (p=0,468), 148 |
| Hemoglobina | -0,184 (p=0,006), 223 |
| Volumen corpuscular medio (VCM) | -0,148 (p=0,027), 223 |

FSS: *Fatigue Severity Scale*.

V. DISCUSION

DISCUSIÓN

El cuestionario *IBD-Control* fue diseñado por Bodger et al.¹⁵⁰ con el objetivo de ofrecer una valoración, rápida y fácil de usar, del control de la enfermedad desde la perspectiva del paciente. Se desarrolló con la participación de pacientes para definir el constructo de medición (es decir, ¿qué es control de la enfermedad?) y crear ítems centrados en el paciente. Los requisitos clave predeterminados fueron que el *IBD-Control* fuera aplicable a la asistencia clínica de rutina y que incluyera ítems relacionados con las 2 formas principales de EII (EC y CU).

Los dominios que fueron identificados mediante discusión con pacientes sobre el control de la enfermedad y aquellos publicados en la literatura sobre CV en la EII^{170,171,172} tuvieron un consenso considerable; por tanto, un buen control desde la perspectiva del paciente implica la ausencia de repercusión de la enfermedad en las principales esferas de la vida del paciente (energía/vitalidad, capacidad de desempeñar las actividades cotidianas, el sueño, el estado de ánimo la ausencia de dolor o malestar). Del *IBD-Control* se debe enfatizar la implicación de los pacientes en la creación de los ítems y en el diseño del cuestionario, que complementó a la revisión de la literatura y la opinión clínica experta.

El estudio demostró que el *IBD-Control* fue muy bien aceptado por los pacientes, por la rapidez en completarlo y las elevadas tasas de cumplimentación, característica fundamental cuando se pretende emplearlo en la práctica clínica. Además, se demostraron sus potentes propiedades de medición (rango psicométrico), que cumplieron con las normas internacionales actuales¹⁷³ siendo muy sólidas cuando se compararon con una amplia serie de medidas externas y la validación no se limitó solo a mostrar las correlaciones con las medidas de enfermedad tradicionales en la población de pacientes, sino que consideró el rendimiento de las puntuaciones resumen a nivel individual y para un propósito clínico específico.

Lógicamente, el estudio tiene algunas limitaciones, a pesar de lo riguroso de su proceso de desarrollo y validación. Así, los autores admiten alguna limitación, sobre todo la existencia de un posible sesgo de selección inevitable e inherente a la selección de pacientes deseosos de completar múltiples cuestionarios para un estudio de validación. Sin embargo, dado que su tamaño muestral era extenso e incluía sujetos con un amplio espectro de características demográficas y clínicas similares a su población de EII local¹⁷⁴

este posible sesgo fue minimizado. En nuestro caso, la inclusión de los pacientes se hizo de forma consecutiva sin ninguna selección, siempre que cumplieran los criterios de inclusión y que el paciente aceptara participar y firmara el consentimiento informado, por lo que el sesgo de selección es mínimo o inexistente. No obstante, y como mencionan los autores en su discusión, sería deseable realizar una validación adicional en otros ámbitos y en subgrupos específicos de pacientes (en cuanto a idioma y cultura).

Con este objetivo, validar el *IBD-Control* en nuestros pacientes españoles, con su más que probable utilidad para nuestra práctica, diseñamos el presente estudio. Es importante recordar que el español es el segundo idioma en el mundo, lo que recalca la importancia de esta validación. Se partió del cuestionario *IBD-Control*, que se tradujo al español en un proceso estructurado, generando el *EII-Control*. Posteriormente, se realizó la validación prospectiva psicométrica de este *EII-Control* tal y como se realizó en el trabajo original, con tan solo mínimos cambios con la intención de mejorarlo (por ejemplo, incluir la escala de fatiga FSS). Nuestros resultados concuerdan fuertemente con los de Bodger et al., de manera que tanto la validez como la fiabilidad presentan cifras muy superponibles, indicando que el cuestionario traducido al que hemos llamado *EII-Control* es válido también en los pacientes de nuestro medio. En este sentido, lo desconocemos, pero es posible que la complejidad de los pacientes del estudio original y del nuestro varíe, dado que los del estudio original son de base poblacional y en nuestra consulta monográfica de EII, se atiende a los pacientes más complicados del área, y aun así no se afectaron los resultados del test, lo que apoyaría la validez general del *EII-Control* en la EII en general, tanto en casos más simple como en más complejos.

Otra de las diferencias de nuestro estudio, en relación con el trabajo original, fue que nosotros añadimos la evaluación de la relación entre la puntuación del *EII-Control* y el cuestionario de fatiga FSS. Como sabemos, uno de los síntomas más frecuentes, incluso en pacientes con EII que consideramos en remisión, es la astenia o fatiga, limitando en ocasiones de forma importante la CV de los pacientes. La correlación que observamos entre el *EII-Control* y la escala FSS es alta, lo que apoya la validez del *EII-Control* y su capacidad para detectar a los pacientes con más fatiga. Como una de las causas más frecuentes de fatiga es la ferropenia, se estudió la relación entre los parámetros del metabolismo del hierro y el *EII-Control* no encontrando correlación entre ambos por lo que se analizó la

correlación entre dichos parámetros y el cuestionario de fatiga FSS observándose solo correlación significativa, con valores bajos, con algunos parámetros férricos (con la cifra de hemoglobina y con el VCM y no con el hierro sérico, la ferritina y la saturación de la transferrina). Es por ello, que según los datos obtenidos de la correlación entre el *EII-Control* y el FSS se puede pensar que el papel predictor de la fatiga del cuestionario *EII-control* es superior al de la hemoglobina y al del VCM. La subescala *EII-Control-8*, es la que más se correlaciona con el cuestionario FSS, lo cual es todavía más ventajoso por su cálculo más sencillo.

La correlación del *EII-Control* con los índices de actividad de la enfermedad, tanto de la EC como de la CU, también es adecuada lo que apoya su uso, en general restringido a los ensayos clínicos, en nuestra práctica clínica. Es probable que el *EII-Control*, por su simplicidad, sea especialmente útil en la práctica clínica, minimizando la ardua tarea de completar los índices y con una carga mínima también para el paciente al tratarse de un cuestionario breve.

Otro dato relevante para la práctica clínica es que el *EII-control* se correlaciona bien con la valoración global del médico sobre el estado de la enfermedad, es decir, que conociendo la puntuación del *EII-Control* del paciente en un determinado momento, se podría presuponer si su enfermedad está bien controlada o no desde esta perspectiva “más habitual”.

La correlación entre el cuestionario *EII-control* y la PCR y la calprotectina fecal, (biomarcadores de actividad más habituales de la EII) no alcanza la significación estadística en el estudio. Sin embargo, la subescala *EII-Control-8* sí presenta correlación estadísticamente significativa con la calprotectina ($p=0,043$) y se sitúa justo en el límite de alcanzarla en el caso de la PCR ($p=0,05$). Esto quizás pueda explicarse porque la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en estado quiescente, siendo estos parámetros habitualmente normales o cercanos a la normalidad en estos pacientes. Estudios en población con actividad moderada -grave, podrían aclarar este punto.

Respecto a la relación del *EII-Control* con el resto de variables demográficas y clínicas se ha observado que, en la comparativa de género, se aprecian diferencias estadísticamente significativas con un valor ligeramente superior del *EII-Control* en

varones (16,84 frente a 15,19). Aquellos pacientes con manifestaciones extraintestinales también presentan una correlación significativa con la puntuación de las subescalas del *EII-Control*, probablemente de nuevo reflejo de la adecuada captura del control de la enfermedad por el cuestionario, ya que es conocido que la existencia de manifestaciones extraintestinales suele conllevar un deterioro significativo de la CV. Por otro lado, en cuanto al resto de las determinaciones analíticas, la albúmina presentó correlación positiva, aunque débil, con el *EII-control* y el *EII control-8*, quizás reflejando también un eventual impacto del estado nutricional en la CV. Por último, el VCM también se correlacionó con el *EII-Control* y el *EII-Control-8* (al igual que con el FSS), apoyando su importancia en la evaluación de los pacientes. No es posible extraer más conclusiones al respecto.

Estos datos sugieren una adecuada captura por parte del *EII-Control* y bajo la perspectiva del paciente, no solo de la actividad de la enfermedad propiamente dicha, sino de aspectos más globales de la enfermedad que sin duda influyen en su CV

Un aspecto interesante tanto para los creadores del *IBD-Control* original como para nosotros es que la herramienta identifique de forma fiable a los pacientes en estado “quiescente”, definido estrictamente con un conjunto de criterios. Esto resulta interesante para su potencial aplicación en modelos de asistencia que buscan reducir la necesidad de consultas presenciales a favor de consultas clínicas virtuales o telemáticas. Si este enfoque de control y seguimiento estaba cobrando importancia en los últimos años, actualmente, en la «era COVID y post COVID» aún es de mayor trascendencia y actualidad. La teleasistencia se ha convertido, en muchos casos, no en un objetivo a promover y cumplir, sino en una necesidad con capacidad de aportar valor en salud y calidad de asistencia en algunos casos y pacientes. Nuestro instrumento, el *EII-Control*, ha alcanzado prácticamente la misma especificidad que el original para este fin, por lo que esta propiedad de detectar con seguridad a los pacientes quiescentes hace de él una herramienta idónea para este objetivo, confirmando su posible aplicación clínica como una herramienta de clasificación rápida para determinar los pacientes de bajo riesgo (inactivos), adecuados para estas formas alternativas de seguimiento.

Recientemente, en programas de mejoría de la calidad en la EII en diversos ámbitos sanitarios, se ha resaltado el potencial de la medida rutinaria de los PRO para ayudar a mejorar los servicios centrados en el paciente¹⁷⁵. En este contexto, y dado que las guías actuales para la EII no avalan/recomiendan el uso de ningún instrumento específico de PRO en la monitorización de la asistencia, quedando sobre todo como herramientas de investigación, creemos que la simplicidad del *EII-Control* junto con sus sólidas propiedades de medición lo hacen muy adecuado para este uso, además de su papel en estudios clínicos. Asimismo, el instrumento ofrece la posibilidad de captar datos seriados de resultados percibidos por el paciente, con una mínima carga para el usuario, y su contenido y formato reducido lo hacen especialmente adecuado para adaptarse a la captura electrónica a través de sistemas web y aplicaciones de dispositivos móviles.

VI. CONCLUSIONES

1. El *EII-Control* es un instrumento válido y fiable para la captura del control de la EII, tanto de la EC como de la CU, desde la perspectiva del paciente en nuestro medio.
2. El *EII-Control* se correlaciona bien con los índices clínicos de actividad convencionales (Harvey- Bradshaw en la EC y SSCAI en la CU) y con la valoración global del médico del estado de la enfermedad (en remisión, leve, moderada o grave).
3. El *EII-Control* captura de manera fiable la situación de fatiga/astenia de nuestros pacientes.
4. La correlación entre el *EII-Control* y los parámetros biológicos de actividad habituales (PCR y calprotectina fecal), no alcanzó la significación estadística en nuestra población de pacientes. Sin embargo, la subescala *EII- Control-8*, sí alcanzó dicha significación estadística con la calprotectina fecal y casi la obtuvo con la PCR.
5. Los valores del *EII-Control* son superiores en los varones frente a las mujeres con correlación estadísticamente significativa. El *EII-Control* y/o sus subescalas (*EII-Control-8* y *EII-Control-EVA*) también se correlacionan con la presencia de manifestaciones extraintestinales y los valores de la albúmina y el VCM.

Según los resultados de nuestro estudio, el *EII-Control*, además de su utilidad en los ensayos clínicos, se ha demostrado como un instrumento útil y aplicable en la práctica clínica diaria, siendo además sencillo para el paciente. Por lo tanto, puede ser una herramienta práctica para optimizar el manejo de la enfermedad, incluido en situaciones de teleasistencia.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gomollón, F. *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* **11**, 3–25 (2017).
2. Magro, F. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* **11**, 649–670 (2017).
3. De Souza, H. S. P., Fiocchi, C. & Iliopoulos, D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* vol. 14 739–749 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.110> (2017).
4. Silverberg, M. S. *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* **19 Suppl A**, (2005).
5. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* vol. 55 749–753 Preprint at <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909> (2006).
6. Louis, E. *et al.* Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: Changing pattern over the course of the disease. *Gut* **49**, 777–782 (2001).
7. Cosnes, J. *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* **8**, 244–250 (2002).
8. Price, A. B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease - 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* **31**, 567–577 (1978).
9. Rothfuss, K. S., Stange, E. F. & Herrlinger, K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* **12**, 4819–4831 (2006).
10. Wilks, S. & W, M. *Lectures on Pathological Anatomy*. (1875).
11. CROHN, B., GINZBURG, L. & OPPENHEIMER, GD. REGIONAL ILEITIS A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. *JAMA* **99**, 1323–9 (1932).
12. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* **142**, (2012).
13. Alatab, S. *et al.* The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **5**, 17–30 (2020).
14. Kaplan, G. G. & Ng, S. C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **152**, 313-321.e2 (2017).
15. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* **390**, 2769–2778 (2017).

16. Chaparro, M. *et al.* Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med* **10**, (2021).
17. Ekobom, A., Helmick, C., Zack, M. & Adami, H. O. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* **100**, 350–358 (1991).
18. Martín-de-Carpi, J. *et al.* Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* **19**, 73–80 (2013).
19. Gisbert, J. P. & Chaparro, M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* **39**, 459–477 (2014).
20. Ananthakrishnan, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **12**, 205–217 (2015).
21. Lesage, S. *et al.* CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* **70**, 845–857 (2002).
22. Jostins, L. *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* **491**, 119–124 (2012).
23. McCauley, J. L. & Abreu, M. T. Genetics in diagnosing and managing inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* **41**, 513–522 (2012).
24. D’Haens, G. R. *et al.* Early lesions of recurrent Crohn’s disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* **114**, 262–267 (1998).
25. Orholm, M. *et al.* Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* **324**, 84–88 (1991).
26. Peeters, M. *et al.* Familial aggregation in Crohn’s disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* **111**, 597–603 (1996).
27. Yang, H. *et al.* Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* **34**, 517–524 (1993).
28. Lashner, B. A., Evans, A. A., Kirsner, J. B. & Hanauer, S. B. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology* **91**, 1396–1400 (1986).
29. Kalla, R. *et al.* MicroRNAs: new players in IBD. *Gut* **64**, 504–517 (2015).
30. Harries, A. D., Baird, A. & Rhodes, J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* **284**, 706 (1982).
31. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekobom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* **344**, 808–814 (2001).
32. Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A. & Galandiuk, S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* **81**, 1462–1471 (2006).

33. Xu, L. *et al.* Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **46**, 780–789 (2017).
34. Cosnes, J., Carbonnel, F., Beaugerie, L., Quintrec, Y. L. & Gendre, J. P. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* **110**, 424–431 (1996).
35. Rodríguez, L. A. G., Ruigómez, A. & Panés, J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **130**, 1588–1594 (2006).
36. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* **156**, 350–359 (2012).
37. Khalili, H. *et al.* Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* **62**, 1153–1159 (2013).
38. Khalili, H. *et al.* Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* **143**, 1199–1206 (2012).
39. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* **145**, 970–977 (2013).
40. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**, 1879–1886 (2014).
41. Ungaro, R. *et al.* Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **109**, 1728–1738 (2014).
42. Soon, I. S. *et al.* The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* **12**, (2012).
43. Pinsk, V. *et al.* Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* **102**, 1077–1083 (2007).
44. Kostic, A. D., Xavier, R. J. & Gevers, D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* **146**, 1489–1499 (2014).
45. Frank, D. N. *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 13780–13785 (2007).
46. Garrett, J. W. & Drossman, D. A. Health status in inflammatory bowel disease. Biological and behavioral considerations. *Gastroenterology* **99**, 90–96 (1990).
47. Truelove, S. C. Cortisone in Ulcerative Colitis Final Report on a Therapeutic Trial. *Br Med J* **2**, 1041–1048 (1955).
48. Dinesen, L. C. *et al.* The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* **4**, 431–437 (2010).
49. Walmsley, R. S., Ayres, R. C. S., Pounder, R. E. & Allan, R. N. A simple clinical colitis activity index. *Gut* **43**, 29–32 (1998).

50. Turner, D. *et al.* A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**, 1081–8 (2009).
51. Turner, D. *et al.* Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* **133**, 423–432 (2007).
52. Best WR, Bectel JM, Singleton JW & Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study - PubMed. *Gastroenterology* **70**, 439–444 (1976).
53. Thia, K. *et al.* Short CDAI: development and validation of a shortened and simplified Crohn's disease activity index. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 105–11 (2011).
54. Harvey, R. F. & Bradshaw, J. M. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. *The Lancet* **315**, 514 (1980).
55. Irvine, E. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* **20**, 27–32 (1995).
56. Travis, S. P. L. *et al.* Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* **61**, 535–542 (2012).
57. Mary, J. & Modigliani, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Gut* **30**, 983–989 (1989).
58. Daperno, M. *et al.* Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc* **60**, 505–512 (2004).
59. Khanna, R. *et al.* Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2016 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010642.pub2> (2016).
60. Riley, S. A., Mani, V., Goodman, M. J., Dutt, S. & Herd, M. E. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? *Gut* **32**, 174–178 (1991).
61. Naini, B. V. & Cortina, G. A histopathologic scoring system as a tool for standardized reporting of chronic (ileo)colitis and independent risk assessment for inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* **43**, 2187–2196 (2012).
62. Rimola, J. *et al.* Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 1759–1768 (2011).
63. Ordás, I. *et al.* Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **146**, (2014).
64. Patrick, D. & Erickson, P. Health status and health policy. Allocating resources to health care. *New York: Oxford University Press* 76–77 (1993).

65. Casas, J., Repullo, J. & Pererira, J. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos y adaptación transcultural. *Med Clin (Barc)* **116**, 789–96 (2001).
66. Bergner, M. Quality of life, health status, and clinical research. No Title. *Med Care* **27**, S148-156 (1989).
67. Gill, T. & Feinstein, A. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurement. No Title. *JAMA* **272**, 619–626 (1994).
68. Badia-Llach, X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterol Hepatol* **27**, 2–6 (2004).
69. Koot, H. & Bouman, N. Potential uses for quality-of-life measures in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **28**, S56–S61 (1999).
70. Irvine, E., Feagan, B. & Rochon, J. Quality of life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **106**, 287–296 (1994).
71. Pallis, A., Vlachonikolis, I. & Mouzas, I. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease, in Crete, Greece. *BMC Gastroenterol* **2**, 1 (2002).
72. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York)* **16**, 199–208 (1990).
73. Brooks, R. & De Charro, F. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* **37**, 53–72 (1996).
74. Badia, X., Roset, M., Montserrat, S., Herdman, M. & Segura, A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale. *MED CLIN* **112**, (1999).
75. Clara, I., Lix, L. & Walker, J. The Manitoba IBD Index: evidence for a new and simple indicator of IBD activity. *Am J Gastroenterol* **104**, 1754–63 (2009).
76. Guyatt, G. *et al.* A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **96**, 804–10 (1989).
77. Love, J., Irvine, E. & Fedorak, R. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* **14**, 15–9 (1992).
78. Irvine, E. J., Zhou, Q. & Thompson, A. K. The short inflammatory bowel disease questionnaire: A quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* **91**, 1571–1578 (1996).
79. López-Vivancos, J., Casellas, F., Badia, X., Vilaseca, J. & Malagelada, J. R. Validation of the Spanish version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* **60**, 274–280 (1999).

80. Masachs, M., Casellas, F. & Malagelada, J. R. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas* **99**, 511–519 (2007).
81. Alcalá, M. J., Casellas, F., Fontanet, G., Prieto, L. & Malagelada, J. R. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **10**, 383–391 (2004).
82. Peyrin-Biroulet, L. *et al.* Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* **61**, 241–247 (2012).
83. Sajadinejad, M. S., Asgari, K., Molavi, H., Kalantari, M. & Adibi, P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract* **2012**, (2012).
84. Mardini, H. E., Kip, K. E. & Wilson, J. W. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* **49**, 492–497 (2004).
85. Mittermaier, C. *et al.* Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* **66**, 79–84 (2004).
86. Pizzi, L. T. *et al.* Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **12**, 47–52 (2006).
87. Díaz Sibaja, M. Á., Comeche Moreno, M. I. & Mas Hesse, B. [Protocolized cognitive-behavioural group therapy for inflammatory bowel disease]. *Rev Esp Enferm Dig* **99**, 593–598 (2007).
88. Kurina, L. M., Goldacre, M. J., Yeates, D. & Gill, L. E. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* (1978) **55**, 716–720 (2001).
89. Freitas, T. H. *et al.* Associations of sense of coherence with psychological distress and quality of life in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **21**, 6713–6727 (2015).
90. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **67**, 361–370 (1983).
91. Jelsness-Jørgensen, L. P., Bernklev, T., Henriksen, M., Torp, R. & Moum, B. A. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 1564–1572 (2011).
92. Jelsness-Jørgensen, L. P., Bernklev, T., Henriksen, M., Torp, R. & Moum, B. A. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* **33**, 106–114 (2011).
93. Van Langenberg, D. R. & Gibson, P. R. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* **32**, 131–143 (2010).
94. Farrell, D., McCarthy, G. & Savage, E. Self-reported Symptom Burden in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* **10**, 315–322 (2016).

95. Czuber-Dochan, W., Dibley, L. B., Terry, H., Ream, E. & Norton, C. The experience of fatigue in people with inflammatory bowel disease: an exploratory study. *J Adv Nurs* **69**, 1987–1999 (2013).
96. Devlen, J. *et al.* The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. *Inflamm Bowel Dis* **20**, 545–552 (2014).
97. Jelsness-Jørgensen, L. P., Moum, B. & Bernklev, T. Worries and Concerns among Inflammatory Bowel Disease Patients Followed Prospectively over One Year. *Gastroenterol Res Pract* **2011**, (2011).
98. Czuber-Dochan, W. *et al.* Healthcare professionals' perceptions of fatigue experienced by people with IBD. *J Crohns Colitis* **8**, 835–844 (2014).
99. Czuber-Dochan, W., Ream, E. & Norton, C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* **37**, 505–516 (2013).
100. Grimstad, T. *et al.* Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* **9**, 725–730 (2015).
101. Castillo-Cejas, M. D. *et al.* Questionnaires for measuring fatigue and its impact on health perception in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* **105**, 144–153 (2013).
102. Norton, C. *et al.* Assessing fatigue in inflammatory bowel disease: comparison of three fatigue scales. *Aliment Pharmacol Ther* **42**, 203–211 (2015).
103. Czuber-Dochan, W. *et al.* Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. *J Crohns Colitis* **8**, 1398–1406 (2014).
104. Krupp, L. B., Larocca, N. G., Muir Nash, J. & Steinberg, A. D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* **46**, 1121–1123 (1989).
105. Weldring, T. & Smith, S. M. S. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights* **6**, (2013).
106. EMEA/CHMP/EWP/139391/204. EMEA. *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.* (2004).
107. US Food and Drug Administration. (2009). Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support label claims. Preprint at (2009).
108. Doward, L. C. & McKenna, S. P. Defining patient-reported outcomes. *Value Health* **7 Suppl 1**, (2004).
109. Black, N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* **346**, (2013).

110. Bojic, D., Bodger, K. & Travis, S. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in Inflammatory Bowel Disease: New Data. *J Crohns Colitis* **11**, S576–S585 (2017).
111. Black, N. & Jenkinson, C. Measuring patients' experiences and outcomes. *BMJ* **339**, (2009).
112. Belloc, N. B., Breslow, L. & Hochstim, J. R. Measurement of physical health in a general population survey. *Am J Epidemiol* **93**, 328–336 (1971).
113. Fanshel, S. & Bush, J. A health-status index and its application to health-services outcomes. *Operations Res.* **18**, (1973).
114. Ware, J. E., Kosinski, M. & Keller, S. D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* **34**, 220–233 (1996).
115. Tarlov, A. R. Shattuck lecture--the increasing supply of physicians, the changing structure of the health-services system, and the future practice of medicine. *N Engl J Med* **308**, 1235–1244 (1983).
116. Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (G.H.Q.) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community). *Muñoz P E Vázquez J L Rodríguez Insausti F Pastrana E Varo J* **42**, 139–58 (1979).
117. Garratt, A., Schmidt, L., Mackintosh, A. & Fitzpatrick, R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* **324**, 1417–1419 (2002).
118. Badia, X. & Baró, E. [Health questionnaires in Spain and their use in primary care]. *Aten Primaria* **28**, 349–356 (2001).
119. Valderas, J. M. & Alonso, J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* **17**, 1125–1135 (2008).
120. Wilson, I. B. & Cleary, P. D. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* **273**, 59–65 (1995).
121. Tully, M. P. & Cantrill, J. A. Subjective outcome measurement--a primer. *Pharm World Sci* **21**, 101–109 (1999).
122. N, A. *et al.* Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* **11**, 193–205 (2002).
123. Hui, C. H. & Triandis, H. C. Measurement in Cross-Cultural Psychology. <http://dx.doi.org/10.1177/0022002185016002001> **16**, 131–152 (2016).
124. Martínez Sesmero, J. & Calleja Hernández, M. *Manual de investigación e innovación para residentes en Farmacia Hospitalaria. Capítulo 4: Utilización de datos referidos por los pacientes, un reto para la investigación sanitaria.* (2019).
125. J, A.-C. & M, F.-F. *Monografías de política y gestión. Resultados reportados por los pacientes (PROs).* (2017).

126. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/06d-0044-gdl0001.pdf>. (2006).
127. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. (2009).
128. Sloan, J. A. *et al.* The Mayo Clinic manuscript series relative to the discussion, dissemination, and operationalization of the Food and Drug Administration guidance on patient-reported outcomes. *Value Health* **10 Suppl 2**, (2007).
129. www.nihpromis.org. PROMIS®. Dynamic Tools to Measure Health Outcomes from the Patient Perspective.
130. Forsythe, L. P. *et al.* A systematic review of approaches for engaging patients for research on rare diseases. *J Gen Intern Med* **29**, (2014).
131. Frank, L., Basch, E. & Selby, J. V. The PCORI perspective on patient-centered outcomes research. *JAMA* **312**, 1513–1514 (2014).
132. Frank, L. *et al.* Conceptual and practical foundations of patient engagement in research at the patient-centered outcomes research institute. *Qual Life Res* **24**, 1033–1041 (2015).
133. Emery, M. P., Perrier, L. Lou & Acquardo, C. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes* **3**, (2005).
134. Garcia-Duran, M., Castellvi, P., Ferrer, M., Alonso, J. & on behalf of the BiblioPRO Scientific Committee. BiblioPRO : Online Library of Patient-Reported Outcomes in Spanish. *PRO Newsletter*. 48 7–10 (2012).
135. Valderas, J. M., Mendivil, J., Parada, A., Losada-Yáñez, M. & Alonso, J. [Development of a geographic filter for PubMed to identify studies performed in Spain]. *Rev Esp Cardiol* **59**, 1244–1251 (2006).
136. Mokkink, L. B., Prinsen, C. A. C., Bouter, L. M., de Vet, H. C. W. & Terwee, C. B. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* **20**, 105–113 (2016).
137. N, A. *et al.* Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res* **11**, 193–205 (2002).
138. Valderas, J. M. *et al.* Development of EMPRO: a tool for the standardized assessment of patient-reported outcome measures. *Value Health* **11**, 700–708 (2008).
139. Bruining, D. & Sandborn, W. Do not assume symptoms indicate failure of anti-tumor necrosis factor therapy in January 2015 Emerging Treatment Goals in IBD Trials and Practice 45 REVIEWS AND PERSPECTIVES Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 395–399 (2011).

140. Surti, B. *et al.* Assessing health status in inflammatory bowel disease using a novel single-item numeric rating scale. *Dig Dis Sci* **58**, 1313–1321 (2013).
141. Simren, M. *et al.* Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* **97**, 389–396 (2002).
142. de Jong, M. J., Huibregtse, R., Masclee, A. A. M., Jonkers, D. M. A. E. & Pierik, M. J. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**, 648-663.e3 (2018).
143. Capturing patient reported outcomes and quality of life in routine clinical practice: ready for prime time? - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419001/>.
144. Cohen, E. R. & Melmed, G. Y. Making a Case for Patient-Reported Outcomes in Clinical Inflammatory Bowel Disease Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**, 603–607 (2018).
145. El-Matary, W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* **28**, 536–42 (2014).
146. Feagan, B. G., Yan, S., Bala, M., Bao, W. & Lichtenstein, G. R. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* **98**, 2232–2238 (2003).
147. Lichtiger, S. *et al.* The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn’s disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* **32**, 1228–1239 (2010).
148. Loftus, E. V. *et al.* Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn’s disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* **103**, 3132–3141 (2008).
149. Probert, C. S. J. *et al.* Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* **52**, 998–1002 (2003).
150. Bodger, K., Ormerod, C., Shackcloth, D., Harrison, M. & IBD Control Collaborative. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient’s perspective: the IBD-control questionnaire. *Gut* **63**, 1092–102 (2014).
151. Williet, N., Sandborn, W. J. & Peyrin-Biroulet, L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**, (2014).
152. Fisk, J. D. *et al.* Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* **18 Suppl 1**, S79–S83 (1994).
153. Nag, A. & Romero, B. Development and content validation of patient-reported outcomes tools for ulcerative colitis and Crohn’s disease in adults with moderate-to-severe disease. *Health Qual Life Outcomes* **20**, (2022).

154. Dragasevic, S. *et al.* Correlation of Patient-Reported Outcome (PRO-2) with Endoscopic and Histological Features in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients. (2020) doi:10.1155/2020/2065383.
155. Higgins, P. D. R. *et al.* Development and validation of the Ulcerative Colitis patient-reported outcomes signs and symptoms (UC-pro/SS) diary. *J Patient Rep Outcomes* **2**, (2017).
156. Higgins, P. D. R. *et al.* Development and validation of the Crohn's disease patient-reported outcomes signs and symptoms (CD-PRO/SS) diary. *J Patient Rep Outcomes* **2**, (2017).
157. Kappelman, M. D. *et al.* Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**, 1315–23.e2 (2014).
158. Jowett, S. L. *et al.* Defining relapse of ulcerative colitis using a symptom-based activity index. *Scand J Gastroenterol* **38**, 164–171 (2003).
159. Jelsness-Jørgensen, L. P., Bernklev, T., Henriksen, M., Torp, R. & Moum, B. Is patient reported outcome (PRO) affected by different follow-up regimens in inflammatory bowel disease (IBD)? A one year prospective, longitudinal comparison of nurse-led versus conventional follow-up. *J Crohns Colitis* **6**, 887–894 (2012).
160. Drossman, D. A. *et al.* The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* **53**, 701–712 (1991).
161. Dür, M. *et al.* Health determining concepts important to people with Crohn's disease and their coverage by patient-reported outcomes of health and wellbeing. *J Crohns Colitis* **8**, 45–55 (2014).
162. Ma, C. *et al.* Heterogeneity in Definitions of Endpoints for Clinical Trials of Ulcerative Colitis: A Systematic Review for Development of a Core Outcome Set. *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**, 637-647.e13 (2018).
163. Dawson, J., Doll, H., Fitzpatrick, R., Jenkinson, C. & Carr, A. J. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. *BMJ* **340**, 464–467 (2010).
164. Williams, J. G. *et al.* Open access follow up for inflammatory bowel disease: pragmatic randomised trial and cost effectiveness study. *BMJ* **320**, 544–548 (2000).
165. Drossman, D. A., Li, Z., Leserman, J. & Patrick, D. L. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* **15**, 104–112 (1992).
166. Achleitner, U. *et al.* Identification of areas of functioning and disability addressed in inflammatory bowel disease-specific patient reported outcome measures. *J Crohns Colitis* **6**, 507–17 (2012).
167. Farmer, R. G., Easley, K. A. & Farmer, J. M. Quality of life assessment by patients with inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med* **59**, 35–42 (1992).

168. GETECCU, (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad Crohn y Colitis Ulcerosa). *Normalización de los Indicadores de Calidad para Unidades de Atención Integral a pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal*.
169. Dignass, A. U. *et al.* European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* **9**, 211–222 (2015).
170. Guyatt, G., Mitchell, A. & Irvine, E. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **96**, 804–10 (1989).
171. Cohen, R. D. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **16**, 1603–1609 (2002).
172. Drossman, D. A. Measuring quality of life in inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* **6**, 578–580 (1994).
173. Frost, M. H. *et al.* What is sufficient evidence for the reliability and validity of patient-reported outcome measures? *Value Health* **10 Suppl 2**, (2007).
174. Bassi, A., Dodd, S., Williamson, P. & Bodger, K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* **53**, 1471–1478 (2004).
175. Siegel, C. A., Allen, J. I. & Melmed, G. Y. Translating improved quality of care into an improved quality of life for patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **11**, 908–912 (2013).

VIII. ANEXOS

Anexo I. EII-Control

EII-Control

Cuestionario para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal



1. ¿Usted considera que...

| | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Sí | No | No estoy seguro |
| a. su EII ha estado bien controlada en las últimas dos semanas? | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 |
| b. su tratamiento actual es útil para controlar su EII? | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 |
| <i>Si no está tomando ningún tratamiento, marque esta casilla</i> <input type="checkbox"/> | | | |

2. Durante las últimas dos semanas, sus síntomas intestinales, ¿han mejorado, han empeorado o no han sufrido ningún cambio?

| | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mejor | Sin cambios | Peor |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. En las últimas dos semanas, usted....

| | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Sí | No | No estoy seguro |
| a. ha dejado de hacer alguna actividad planeada por culpa de su EII? <i>(por ej. acudir al trabajo, asistir a sus clases, actos sociales...)</i> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| b. se ha despertado por la noche por sus síntomas de EII? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| c. ha sufrido un dolor o malestar significativo? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| d. se ha sentido a menudo fatigado o sin fuerzas? <i>(por a menudo, nos referimos a más de la mitad del tiempo)</i> | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| e. se ha sentido ansioso o deprimido como consecuencia de su EII? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| f. ha creído que necesitaba un cambio en su tratamiento? | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |

4. En su próxima visita al médico, ¿qué temas le gustaría tratar?

| | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Sí | No | No estoy seguro |
| a. tipos de medicamentos alternativos para controlar la EII | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No | No estoy seguro |
| b. formas de ajustar su propio tratamiento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No | No estoy seguro |
| c. efectos secundarios asociados con el uso de sus medicamentos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No | No estoy seguro |
| d. nuevos síntomas que han aparecido desde su última visita | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. Finalmente, ¿cómo valoraría usted el control global de su EII durante las últimas dos semanas? **EII-Control-VAS**

Utilice la siguiente escala de 0 (peor control posible) a 100 (mejor control posible) señalando con una línea vertical en la puntuación que corresponda



La puntuación IBD-Control-8 se basa en la suma de respuestas a ocho ítems (1a, 1b, 3a a 3f). A cada ítem se le asigna una puntuación de 0, 1 o 2. La puntuación va desde 0 (peor control) a 16 (mejor control).

ANEXO II. Cuestionario de calidad de vida específico para la EII en español en su versión reducida: CCVEII-9

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue a continuación:

En las páginas siguientes se encuentran varias preguntas sobre cómo se ha sentido usted en las dos últimas semanas. Por favor, responda a las preguntas con la máxima sinceridad, no consulte las respuestas con nadie, conteste simplemente lo que sea que mejor se adapta a su situación. No deje ninguna pregunta sin contestar.

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre en las últimas semanas?

1. Más frecuentemente que nunca.
2. Extremada frecuencia
3. Con mucha frecuencia
4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación
5. Ligero aumento de frecuencia de defecación
6. Aumento mínimo de frecuencia en defecación
7. Normal, sin ningún aumento de frecuencia en defecación

2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga, cansancio y agotamiento en las últimas semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

3. ¿Cuánta energía ha tenido durante las dos últimas semanas?

1. Ninguna energía

2. Muy poca energía

3. Poca energía

4. Cierta energía

5. Bastante energía

6. Mucha energía

7. Rebosante de energía

4. ¿Con qué frecuencia ha tenido que anular una cita o comprimido social a causa de su problema intestinal en las últimas dos semanas?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

5. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones en las dos últimas semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general en las dos últimas semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces
4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

7. ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar en las dos últimas semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces

4. A veces
5. Pocas veces
6. Casi nunca
7. Nunca

8. En general, ¿hasta qué punto ha sido un problema tener gases en las dos últimas semanas?

1. Un gran problema
2. Un problema importante
3. Bastante problemático
4. Algo problemático
5. Muy poco problemático
6. Casi ningún problema
7. Ningún problema

9. ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento o feliz con su vida personal durante las dos últimas semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz.
2. Bastante insatisfecho, infeliz.
3. Algo insatisfecho, descontento.
4. Algo satisfecho, contento.
5. Bastante satisfecho, contento.

6. Muy satisfecho, feliz.

7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz.

PUNTUACIÓN TOTAL: _____

TABLA DE TRASFORMACIÓN DE PUNTUACIÓN PARA EL CUESTIONARIO
REDUCIDO CCVEII-9

| DIRECT A (suma de ítems) | FINAL (puntuación) | DIRECT A (suma de ítems) | FINAL (puntuación) |
|--|---|--|---|
| 63 | 100 | 33 | 54.2 |
| 62 | 93.1 | 32 | 53.5 |
| 61 | 86.3 | 31 | 52.9 |
| 60 | 82.3 | 30 | 52.2 |
| 59 | 79.4 | 29 | 51.6 |
| 58 | 77.1 | 28 | 50.9 |
| 57 | 75.2 | 27 | 50.2 |
| 56 | 73.6 | 26 | 49.5 |
| 55 | 72.1 | 25 | 48.7 |
| 54 | 70.8 | 24 | 48.0 |
| 53 | 69.6 | 23 | 47.2 |
| 52 | 68.5 | 22 | 46.3 |
| 51 | 67.5 | 21 | 45.4 |
| 50 | 66.5 | 20 | 44.4 |
| 49 | 65.6 | 19 | 43.3 |
| 48 | 64.7 | 18 | 42.0 |
| 47 | 63.9 | 17 | 40.6 |
| 46 | 63.1 | 16 | 38.9 |
| 45 | 62.3 | 15 | 36.7 |
| 44 | 61.5 | 14 | 34.0 |
| 43 | 60.8 | 13 | 30.3 |
| 42 | 60.1 | 12 | 25.1 |
| 41 | 59.4 | 11 | 18.2 |
| 40 | 58.7 | 10 | 8.3 |
| 39 | 58.0 | 9 | 0.0 |
| 38 | 57.4 | | |
| 37 | 56.7 | | |

| | | | |
|----|------|--|--|
| 36 | 56.1 | | |
| 35 | 55.4 | | |
| 34 | 54.8 | | |

PUNTUACIÓN FINAL: _____

Interpretación: A menor puntuación corresponde peor calidad de vida y viceversa.

ANEXO III. Cuestionario general de calidad de vida EQ-5D (versión española)

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

| |
|--|
| |
| |
| |

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

| |
|--|
| |
| |
| |

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

| |
|--|
| |
| |
| |

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

| |
|--|
| |
| |
| |

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

| |
|--|
| |
| |
| |

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado de salud hoy

El mejor estado de salud imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado de salud imaginable

ANEXO IV. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria HADS

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y marque la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca.

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos

- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuide como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

HAD-A: _____

HAD-D: _____

Interpretación: Si ≥ 8 puntos en cualquier subescala se consideran como probable caso de depresión o ansiedad respectivamente.

ANEXO V. Escala de gravedad de Fatiga (FSS)

La escala de fatiga evalúa el impacto de la fatiga en su vida. El cuestionario cuenta con 9 frases que le ayudan a cuantificar la gravedad de su fatiga.

Lea cada frase y marque en la casilla el número correspondiente del 1 al 7, basado en cuanto exactamente describe su condición durante la semana pasada.

Un valor bajo (ej. 1) indica que usted está en absoluto desacuerdo con la frase, mientras que un valor elevado (ej. 7) indica que usted está totalmente de acuerdo con la frase.

| <i>Durante la pasada semana he encontrado que:</i> | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Estar en gran desacuerdo.....7 Estar totalmente de acuerdo | | | | | | | | |
| Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| El ejercicio me produce fatiga | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Me fatigo fácilmente | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatiga me produce con frecuencia problemas | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | |
| La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

PUNTUACIÓN DIRECTA: _____ / 9

PUNTUACIÓN TOTAL: _____

Interpretación:

- **Presencia de fatiga:** si la puntuación total es ≥ 5 puntos.
- **Ausencia de fatiga:** si la puntuación total es < 5 puntos.

ANEXO VI. IBD-Control

IBD Control

Inflammatory Bowel Disease Control Questionnaire

The IBD-Control-8 score is based on sum of responses to eight items (1a, 1b, 3a to 3f).
Each item is allocated a score of 0, 1 or 2.
The score ranges from 0 (worst control) to 16 (best control).

1 Do you believe that:

a. Your IBD has been well controlled in the past *two weeks* ?

Yes 2 No 0 Not sure 1

b. Your *current treatment* is useful in controlling your IBD?

Yes 2 No 0 Not sure 1

(If you are not taking any treatment, please tick this box 1)

2 Over the past 2 weeks, have your bowel symptoms been getting worse, getting better or not changed?

Better No change Worse

This is a stand alone 'transition' question to monitor overall change in status

3 In the past 2 weeks, did you:

a. Miss any planned activities because of IBD?

Yes 0 No 2 Not sure 1

(e.g. attending school/college, going to work or a social event)

b. Wake up at night because of symptoms of IBD?

Yes 0 No 2 Not sure 1

c. Suffer from significant pain or discomfort?

Yes 0 No 2 Not sure 1

d. Often feel lacking in energy (fatigued)

Yes 0 No 2 Not sure 1

(by 'often' we mean more than half of the the time)

e. Feel anxious or depressed because of your IBD?

Yes 0 No 2 Not sure 1

f. Think you needed a change to your treatment?

Yes 0 No 2 Not sure 1

4 At your next clinic visit, would you like to discuss:

a. Alternative types of drug for controlling IBD

Yes No Not sure

b. Ways to adjust your own treatment

Yes No Not sure

c. Side effects or difficulties with using your medicines

Yes No Not sure

d. New symptoms that have developed since your last visit

Yes No Not sure

These questions are additional flags to highlight medication-related concerns or the development of new symptoms

5 How would you rate the OVERALL control of your IBD in the past *two weeks*?

Please draw a vertical line (|) on the scale below



The IBD-Control-VAS is a stand alone summary score

IBD-Control is made available to the IBD community without license or fees, but the authors retain copyright and request that the original paper is cited in any published output.
For more details, see: Bodger et al. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-control questionnaire. Gut 2014;63(7):1092-102.
The original research was supported by an investigator-led educational grant from AbbVie. It is not formally approved or promoted as a tool to guide clinical decision-making.

DATE

