



## PSICOLOGÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

# Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal: estrategias para mejorarla

Fernando Bermejo San José<sup>a,\*</sup>, Antonio López San Román<sup>b</sup> y Alicia Algaba García<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Adhesión;  
Cumplimiento;  
Tratamiento

### Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal constituye una entidad clínica en la que hay un riesgo elevado de baja adhesión al tratamiento, debido a que se trata de una enfermedad crónica que afecta con frecuencia a pacientes jóvenes, y que precisa terapias prolongadas en el tiempo y con períodos de inactividad clínica. Diversos factores influyen en la adhesión: las características del paciente y de su enfermedad, la complejidad de su tratamiento y la relación médico-paciente. Debemos intentar detectar la falta de adhesión y tratarla, dada su importancia en los resultados del tratamiento. Para ello podemos realizar un control sistemático en la consulta o centrar la vigilancia en los pacientes no respondedores o en aquellos con factores de riesgo para falta de adhesión. Una buena relación médico-paciente y acciones específicas, como la optimización de la información que se proporciona al paciente acerca de su enfermedad y la elasticidad en la posología respetando la opinión del paciente, pueden ayudar a lograr una buena adhesión al tratamiento.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Adherence;  
Compliance;  
Treatment

### Treatment adherence in inflammatory bowel disease. Strategies for improvement

### Abstract

Since inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic condition that frequently affects young patients, requires prolonged therapy and is characterized by periods of clinical remission, there is a risk of low treatment adherence. Adherence is influenced by several factors: disease and patient characteristics, treatment complexity and the physician-patient relationship. Given the importance of adherence in treatment results, lack of adherence should be detected and treated. To do this, systematic surveillance can be performed in consultations or can be centered on non-responders or patients with risk

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbermejoss@medynet.com (F. Bermejo San José).

factors for lack of adherence. Elements that help to achieve good treatment adherence are a good physician-patient relationship and specific actions, such as optimizing the information provided to patients on their disease and dosage adjustments taking the patient's opinion into consideration.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La adhesión al tratamiento constituye un aspecto clave en la eficacia de una medicación en la práctica clínica diaria. La relación entre médico y paciente se extiende más allá del momento en que se realiza y facilita al paciente una prescripción farmacológica o unas recomendaciones verbales o por escrito. Por ello, el concepto de adhesión (en inglés *adherence*) incluye la participación activa e informada de los pacientes en las decisiones del tratamiento para que el seguimiento de éste sea óptimo<sup>1,2</sup>; por tanto, no es la obediencia sumisa y sin conocimiento a la prescripción del médico. Una buena adhesión implica que el paciente y el médico colaboran en un objetivo común y que las decisiones médicas tienen en cuenta la opinión del paciente. Además, una buena adhesión influye favorablemente en los resultados del tratamiento. El término *adhesión* implica aspectos más amplios que el simple *cumplimiento* del tratamiento, aunque desde el punto de vista práctico ambos términos puedan ser sinónimos. La adhesión tiene en cuenta no sólo que el paciente tome la medicación, sino también que la tome bien y que siga las recomendaciones en otros aspectos que influyen en lograr una mejor calidad de vida: dietas específicas o hábitos como el tabaco o las bebidas con alcohol.

En diferentes enfermedades como la hipertensión, la hipercolesterolemia o la hepatitis C es fundamental una buena adhesión para lograr el éxito del tratamiento, lo que hace preciso la monitorización por el personal sanitario de su seguimiento. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye una entidad clínica en la que hay un riesgo elevado de baja adhesión al tratamiento debido, entre otros factores, a que se trata de una enfermedad crónica que afecta con frecuencia a pacientes jóvenes, que precisa terapias prolongadas en el tiempo y con períodos de inactividad clínica alternando con otros sintomáticos<sup>1,2</sup>.

## Importancia de la adhesión al tratamiento

La adhesión al tratamiento ejerce influencia en la satisfacción del paciente, en los resultados del tratamiento y en que el consejo médico sea adecuado. Una opinión médica razonable (p. ej., la administración de terapia tópica con mesalazina como tratamiento de mantenimiento en una colitis ulcerosa distal), puede ser vista como inadecuada por el paciente, lo que puede conducir al abandono del tratamiento y, por tanto, al fracaso final de la estrategia terapéutica.

Diversos factores influyen en la adhesión del paciente al tratamiento. En primer lugar, las características del pacien-

te, es decir, el tipo paciente. Se ha descrito la existencia de diversos tipos de pacientes en función de la conducta que manifiestan ante la medicación que se les prescribe: *el jugador*, *el favorito del profesor*, *el rebelde* y *el distraído*. El paciente *jugador* conoce los beneficios potenciales del tratamiento pero se arriesga a dejar de tomarlo esperando no tener complicaciones por ello. El *favorito del profesor* es cumplidor en todo lo que el médico le indica, justo al contrario que el *rebelde*. Por último, el paciente *distraído* olvida con frecuencia lo que el médico le prescribe o recomienda, y se producen olvidos en la toma de la medicación o en las citas médicas<sup>3</sup>.

En segundo lugar, las características de su enfermedad y la complejidad de su tratamiento. La terapia de un paciente diagnosticado de EII debe ser una terapia individualizada que tenga en cuenta, entre otros factores, la historia previa de su EII, los tratamientos administrados y la respuesta a esos tratamientos. Por ejemplo, en un paciente con colitis ulcerosa en el que se producen brotes leves con terapia de mantenimiento con 2 g/día de mesalazina y que responden adecuadamente al incremento de dosis a 4 g/día, en caso de nueva recidiva sintomática tomaremos inicialmente la misma actitud, pero deberemos posteriormente evaluar la necesidad de incrementar la dosis de mantenimiento de mesalazina. En un paciente en el que se produce un brote grave de colitis ulcerosa refractario a esteroides, la elección del tratamiento farmacológico de rescate puede estar influida por la terapia previa de mantenimiento del paciente: si tomaba mesalazina, se puede optar por el uso de ciclosporina para lograr remisión e introducir azatioprina como mantenimiento. Sin embargo, si el paciente ya tomaba este último fármaco y a las dosis adecuadas, dado que la ciclosporina no es útil como terapia de mantenimiento, se incrementarían los argumentos a favor de la utilización de infliximab por su utilidad en lograr la remisión clínica y como terapia posterior de mantenimiento.

Por último, un factor de máxima influencia es la relación médico-paciente. Una buena relación médico-paciente estimula la adhesión al tratamiento. Esta relación es compleja e involucra a 2 personas distintas que pueden sostener opiniones diferentes en cuestiones de salud. Una mala relación médico-paciente disminuye la satisfacción del paciente, lo que empeora la adhesión y ello conlleva consecuencias desfavorables para su salud. Como un círculo que se retroalimenta, el deterioro en la salud condiciona, por un lado, una peor relación médico-paciente y, por otro, una disminución de la satisfacción del paciente<sup>1</sup>.

La relación médico-paciente ha sido durante mucho tiempo de tipo paternalista. En ella el paciente se limitaba a seguir las indicaciones del médico sin cuestionárselas. Sin embargo, la situación ha cambiado y la tendencia en la ac-

tualidad se dirige hacia un tipo de relación abierta y cooperativa. En ella, el seguimiento clínico del paciente por el mismo médico, facilitado por la existencia de consultas monográficas para pacientes con EI, mejora la confianza del paciente en su médico y aumenta la concordancia médico-paciente. Una relación abierta y cooperativa implica al paciente en la toma de decisiones acerca de su tratamiento e incrementa la adhesión a éste.

Por otra parte, la conducta que mantiene el paciente acerca de la medicación prescrita por el médico para tratar su enfermedad, está influida por una serie de factores: a) la percepción que tiene el paciente de sus síntomas; b) los miedos y preocupaciones sobre el tratamiento; c) los conocimientos y la experiencia que posee acerca de su enfermedad; d) la aceptación que hace del tratamiento, y e) su relación con el médico<sup>4</sup>. Todos estos factores ejercen su influencia en el automanejo que el paciente hace de su enfermedad, en la búsqueda de asistencia sanitaria cuando así lo precisa y en el grado de concordancia con el médico que le trata, y condicionan la adhesión al tratamiento y su eficacia.

### Falta de adhesión al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

La falta de adhesión al tratamiento sucede con frecuencia en la medicina. En diferentes enfermedades la monitorización de la adhesión al tratamiento es fundamental para lograr el éxito de éste. El control que se ejerce en atención primaria de tratamientos a largo plazo de enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la hipercolesterolemia, es imprescindible para detectar y corregir la falta de cumplimiento terapéutico<sup>5-7</sup>. De forma similar, en diferentes especialidades médicas el facultativo debe asegurar la adhesión a la terapia de determinadas entidades clínicas que precisan tratamientos prolongados como la tuberculosis o el sida<sup>7-9</sup>. Dentro del campo de la gastroenterología y hepatología hay ejemplos, en nuestra práctica clínica habitual, en los que se demuestra que el correcto cumplimiento terapéutico es esencial para lograr el éxito del tratamiento: el tratamiento antiviral en las hepatitis B y C, el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* en la úlcera péptica<sup>10</sup>. La EI es una enfermedad crónica, de curso clínico impredecible, con períodos de recaídas y otros de quiescencia, y que precisa con frecuencia la administración de tratamientos profilácticos. Todos ellos son factores de riesgo para una mala adhesión al tratamiento<sup>1</sup>.

El cumplimiento terapéutico en los ensayos clínicos en pacientes con EI oscila entre el 70 y el 95%<sup>11,12</sup>; sin embargo, los ensayos y estudios clínicos suponen un escenario ideal en el que se realiza una gran supervisión del paciente y de su tratamiento. La adhesión en la vida real es inferior, habiéndose descrito tasas de falta de adhesión superiores al 40% en los pacientes con EI<sup>11-17</sup>. Por ello, un significativo número de pacientes no recibe todo el beneficio potencial de su tratamiento<sup>2,3</sup>.

La aparición de nuevos tratamientos, como los fármacos biológicos, no debe hacernos ignorar las significativas tasas de falta de adhesión en la EI y que pueden hacernos consi-

derar “falta de respuesta” a un tratamiento, una situación en la que lo que verdaderamente sucede es que el paciente no lo toma o lo toma mal.

### Factores predictivos de falta de adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

Diversos autores han descrito porcentajes de falta de adhesión al tratamiento que oscilan entre el 39 y el 72%<sup>11-17</sup>, discriminando en muchos casos entre la falta de adhesión voluntaria (por decisión consciente del paciente) e involuntaria (por olvidos, descuidos). Sewitch et al<sup>1</sup> describen porcentajes de falta de adhesión del 41% involuntaria en dos tercios de los casos. Encuentran que los pacientes con EI inactiva o poco activa y de corta duración, y los que poseen mayor discordancia médico-paciente son los que poseen mayor riesgo de falta de adhesión al tratamiento. En otro trabajo, D'Incà et al<sup>17</sup> comunican cifras similares de falta de adhesión (el 39% involuntaria en el 61% de los casos). Describen como factores predictivos de ésta: pacientes jóvenes, empleados a tiempo completo, EI en remisión, EI de reciente diagnóstico y la medicación por vía rectal.

En una reciente revisión de la bibliografía se indica que los factores predictivos para una mala adhesión al tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa son: los pacientes varones, solteros y jóvenes, la dosificación con 3 tomas al día o 4 o más medicaciones concomitantes, los pacientes con diagnóstico reciente y los que tienen una colitis izquierda, depresión o gran discordancia médico-paciente<sup>18,19</sup>.

En un estudio que realizamos en 40 pacientes consecutivos diagnosticados de EI y seguidos en una consulta monográfica, se encontró que un 67% de ellos presentaba algún grado de falta involuntaria de adhesión, bien porque “alguna vez había olvidado tomar la medicación” (60%) o “alguna vez se había despistado en cuanto a si debía tomar la medicación” (38%). A su vez, un 35% de los pacientes presentaba algún grado de falta voluntaria de adhesión: un 15% “alguna vez, por encontrarse mejor, había dejado de tomar la medicación” y otro 25% “alguna vez había dejado de tomar la medicación porque se sentía peor al tomarla”. Globalmente, un 72% de los pacientes presentó uno u otro tipo de falta de adhesión (voluntaria o involuntaria). Se determinaron valores de salicilatos en orina en el subgrupo de pacientes que estaba en tratamiento con mesalazina o sulfasalazina, y se observó que el 13% no tenía valores detectables, lo que se tradujo en una falta absoluta de adhesión al tratamiento<sup>14</sup>. Los pacientes que mostraban peor cumplimiento eran los asintomáticos, los diagnosticados mucho tiempo atrás, los que manifestaban poseer poca información acerca de los medicamentos que estaban tomando y los que tenían menor confianza en su médico<sup>14</sup>.

Los porcentajes de falta de adhesión reflejados en este estudio fueron muy similares a los que obtuvimos en otra encuesta realizada en un área de población diferente, en 107 pacientes con EI seguidos en una consulta monográfica: el 69% mostraba algún tipo de no adhesión al tratamiento. El 66% reconocía algún grado de no adhesión involuntaria: olvidaron alguna vez tomar la medicación (63%) y/o se descuidaron en cuanto a si debían tomarla (27%). El 16% reco-

**Tabla 1** Factores de riesgo para falta de adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Características de la EII	Características del paciente
Enfermedad inactiva y de larga evolución	Solteros o sin relación estable
Enfermedad de reciente diagnóstico	Varones
Enfermedad menos extensa	Empleados a tiempo completo
Tratada con múltiples fármacos o con dosificaciones cada 8 h	Con depresión o con poca confianza en su médico
Tratada con medicación tópica (vía rectal)	Poco informados

no había algún grado de no adhesión voluntaria: había dejado de tomar el tratamiento alguna vez por sentirse mejor (13%) y/o peor (6%) al tomarlo. El 25% olvidaba al menos 1 toma a la semana y la causa más frecuente era el hecho de estar fuera de casa. Los factores de riesgo de una peor adhesión fueron la dosificación de la medicación en 3 o más tomas al día (*odds ratio* [OR]: 3; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,1-8,4) y los pacientes poco informados sobre su EII (OR: 4,9; IC del 95% 1,1-23,8). Por el contrario, la terapia con inmunomoduladores fue un factor predictivo de mejor adhesión (OR: 0,29; IC del 95% 0,11-0,74)<sup>20</sup>.

En un estudio prospectivo en nuestro medio, en 214 pacientes, Bernal et al describen porcentajes de olvidos ocasionales del 43% y de no adhesión voluntaria del 7,5%. La falta de adhesión era más frecuente en los pacientes en tratamiento con mesalazina (45%) que en los que tomaban azatioprina (25%). Los pacientes con EII de curso clínico complicado son los que presentaban mayor adhesión al tratamiento<sup>15</sup>.

En la tabla 1 se recogen los factores de riesgo más frecuentemente asociados a falta de adhesión al tratamiento en la EII.

### Estrategias para modificar la adhesión al tratamiento

La detección de la falta de adhesión al tratamiento es fundamental para poder establecer medidas encaminadas a mejorar dicha adhesión. Para ello, se han sugerido diferentes estrategias. Realizar un control sistemático en la consulta podría ser una opción. Para ello, en las visitas de control de su enfermedad se debe preguntar al paciente y/o a sus familiares acerca del cumplimiento del tratamiento. Otras opciones para realizar el control en la consulta son la realización de encuestas autoadministradas que el paciente puede contestar de forma anónima el día de la consulta, y la recogida de los blíster o envases de la medicación que toma el paciente. En cualquier caso, el médico tiene la posibilidad de aprovechar las visitas de seguimiento para estimular el cumplimiento adecuado del tratamiento.

Se ha postulado que la medición de fármacos o de sus metabolitos en sangre (valores en sangre de tacrolimus o ciclosporina, medición de nucleótidos de 6-tioguanina para los tiopurínicos) u orina (salicilatos) podría ser útil para asegurar la adhesión al tratamiento<sup>14,16</sup>. Otros indicadores analíticos (volumen corpuscular medio, bilirrubina, leucocitos) pueden ayudar en el control de la terapia con tiopurínicos<sup>19,21</sup>. En un estudio realizado en 65 pacientes con enfer-

medad de Crohn en tratamiento con azatioprina/ mercaptopurina durante más de 3 meses, el 9,2% de ellos mostraba valores de metabolitos indicativos de falta de adhesión. El 7,1% de los pacientes lo reconocía en un cuestionario que había respondido previamente. Había una concordancia del 75% entre los valores de metabolitos y las respuestas del cuestionario<sup>22</sup>. En cualquier caso, la adhesión al tratamiento de pacientes que toman tiopurínicos es muy alta (superior al 90%), datos que concuerdan con lo referido en nuestro medio<sup>14,15</sup>.

Otra de las opciones propuestas para asegurar la adhesión al tratamiento es centrar la vigilancia en los pacientes no respondedores o en aquellos con factores de riesgo de falta de adhesión (tabla 1)<sup>18</sup>. Tal vez, lo más práctico sea el hecho de restringir la investigación de un posible mal cumplimiento a los individuos en los que se produce el fracaso de la medicación, antes de valorar el cambio de ésta o la subida de escalón terapéutico, y en los casos que por las características de su enfermedad o las del propio paciente el riesgo de mal cumplimiento es muy elevado.

### Estrategias educacionales para mejorar la adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

Con el fin de mejorar la adhesión al tratamiento, se dispone de diversas actuaciones educacionales para lograrlo<sup>18</sup>: a) facilitar información por escrito reforzada verbalmente; b) programas de educación médica y folletos informativos acerca de la EII<sup>23</sup>; c) resaltar los potenciales beneficios de la medicación, por ejemplo la prevención del cáncer colorrectal por la mesalazina<sup>24,25</sup>; d) actividades de las asociaciones de pacientes: participación en charlas y coloquios; e) uso adecuado de internet: webs recomendables, y f) enseñar pautas de actuación ante un brote<sup>3</sup>. Este último aspecto es de gran utilidad para el paciente: aprender a actuar ante un empeoramiento clínico puede limitar la gravedad de un brote y, con ello, sus consecuencias. En estudios controlados en pacientes a los que se enseñó a manejar los brotes de su enfermedad, el tratamiento de éstos fue más rápido y las visitas a la consulta fueron menores y más cortas<sup>26,27</sup>. Todo ello podría repercutir en una disminución de costes sanitarios, aunque este aspecto está aún por demostrar.

En la colitis ulcerosa hay pautas de actuación ante empeoramientos y con frecuencia el paciente las aplica; en la enfermedad de Crohn no las hay. El incremento de dosis de salicilatos orales o tópicos ante un empeoramiento clínico es una medida que el paciente con colitis ulcerosa puede

**Tabla 2** Acciones específicas para mejorar la adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

<p>Discutir abiertamente y con <i>tiempo suficiente</i> aspectos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La necesidad de un tratamiento</li> <li>Los beneficios esperados</li> <li>Los posibles efectos secundarios</li> </ul> <p>Ofrecer a los pacientes elasticidad en la posología y buscar la pauta que mejor se ajuste a cada caso</p> <p>Tener en cuenta siempre la opinión del paciente (p. ej., tratamiento oral frente a tópico en colitis ulcerosa distal)</p> <p>Detectar pacientes con depresión</p> <p>Informar de la enfermedad y el tratamiento, y preguntar a los pacientes sus dudas y preocupaciones</p> <p>Dar instrucciones sencillas</p>
--

poner en práctica hasta el momento en que sea evaluado por el facultativo. Sin embargo, la autoadministración de esteroides es inadecuada y suele conducir a un incremento de la dosis total utilizada y a un aumento del riesgo de sus efectos adversos. Por otra parte, la existencia de consultas monográficas a las que el paciente puede acceder en caso de recidiva clínica sin la demora de una lista de espera, también facilita el tratamiento precoz de los brotes de su EI. El paciente debe tener la información adecuada para usar este recurso de forma adecuada. En cualquier caso, como médicos debemos insistir al paciente en la necesidad de no suspender los tratamientos de mantenimiento aunque “se encuentren bien”, y que gracias a ellos su enfermedad está controlada.

### Estrategias conductuales para mejorar la adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

Hay diversas estrategias conductuales que se pueden llevar a la práctica para mejorar la adhesión al tratamiento<sup>18</sup>. Entre ellas, señales o recordatorios de la medicación aprovechando nuevas tecnologías como mensajes *sms* o el correo electrónico, o con sencillas alarmas (del teléfono móvil o el reloj), o simplemente colocando la medicación cerca de objetos de uso diario (como el cepillo de dientes). La utilización de gráficos sobre la medicación, blíster-calendario, o pastilleros en los que se coloca la medicación incluso para todo 1 mes, puede ayudar a recordar en todo momento la toma del tratamiento.

Un aspecto fundamental que mejora el cumplimiento terapéutico es la simplificación de la dosis. Las pautas de medicación cada 12 o cada 24 h mejoran la adhesión<sup>19,28</sup>. Una revisión de estudios que miden el cumplimiento terapéutico confirmó que el número de dosis de medicación por día es inversamente proporcional al cumplimiento<sup>28</sup>. La dosis completa de los inmunomoduladores tiopurínicos puede administrarse en una sola toma al día, mientras que con los salicatos se dispone de varios trabajos recientes que demuestran que la toma de la mesalazina en dosis única diaria tiene una eficacia similar a la dosificación cada 12 u 8 h. Así, con la nueva formulación multimatrix, la mesalazina MMX 2,4 g/día posee similar eficacia a la dosis de 1,2 g/12 h<sup>29</sup>. En el caso de 2 de las formulaciones disponibles en nuestro medio, a corto plazo la dosis única diaria (de Salo-

falk®) ha sido tan segura y efectiva desde el punto de vista clínico, endoscópico e histológico como la dosificación cada 8 h<sup>30</sup>; y a largo plazo los resultados con dosis única diaria (con Pentasa®) fueron incluso mejores que con dosificación cada 12 h, posiblemente en relación con la mejor adhesión a la pauta de dosis única diaria<sup>31</sup>.

Por último, la combinación de todas estas potenciales intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento en la EI debe llevarse a la práctica clínica diaria realizando acciones específicas (tabla 2), sobre todo en los grupos de riesgo de mal cumplimiento y en los pacientes no respondedores a la medicación.

### Conclusiones

La adhesión al tratamiento no es perfecta en los pacientes con EI. Hay que intentar detectar la falta de adhesión y tratarla, dada su importancia en los resultados del tratamiento. Globalmente, una buena relación médico-paciente ayuda a lograr una buena adhesión al tratamiento. Acciones específicas como la optimización de la información que se proporciona al paciente acerca de su EI y la elasticidad en la posología respetando la opinión del paciente, constituyen pilares fundamentales para lograr mejorar la adhesión al tratamiento.

### Conflicto de intereses

Alicia Algaba es receptora de una beca de Schering & Plough. El resto de autores ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1535-44.
2. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Medicine.* 2003;114:39-43.
3. Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27 Suppl 1:9-14.

4. Hall NJ, Rubin GP, Hungin AP, Dougall A. Medication beliefs among patients with inflammatory bowel disease who report low quality of life: a qualitative study. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:20.
5. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164:722-32.
6. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin.* 2003;21:393-8.
7. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42:200-9.
8. Sánchez-Arcilla I, Vilchez JM, García de la Torre M, Fernández X, Noguerado A. Infección tuberculosa latente en población indígena. Comparación de dos pautas terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2004;122:57-9.
9. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *New England J Med.* 2002;347:1860-6.
10. Levy RL, Feld AD. Increasing patient adherence to gastroenterology treatment and prevention regimens. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1733-42.
11. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of non-adherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929-33.
12. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:577-85.
13. Rubin G, Hungin AP, Chinn D, Dwarakanath AD, Green L, Bates J. Long-term aminosalicylate therapy is under-used in patients with ulcerative colitis: a cross-sectional survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1889-93.
14. López-San Román, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:249-57.
15. Bernal I, Domènech E, García-Planella E, Marín L, Mañosa M, Navarro M, et al. Medication-taking behaviour in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2165-9.
16. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:191-8.
17. D'Incà R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:166-72.
18. Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S. Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis—strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1157-66.
19. López-Sanromán A, Bermejo F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24 Suppl 3:45-9.
20. Bermejo F, López-Sanromán A, Algaba A, Carneros JA, Valer MP, Sánchez S, et al. What factors influence adherence to therapy in inflammatory bowel disease? *J Crohn's Colitis.* 2009;3:S49.
21. López-Sanromán A, Bermejo F, Carrera E, García-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:161-6.
22. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, Hartmann P, Fischer C, Schaeffeler E, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:217-25.
23. Waters BM, Jensen L, Fedorak R. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:235-44.
24. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1345-53.
25. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut.* 2005;54:1573-8.
26. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, Roberts C; Northwest Gastrointestinal Research Group. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:976-81.
27. Kennedy AP, Nelson E, Reeves D, Richardson G, Roberts C, Robinson A, et al. A randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost of a patient orientated self management approach to chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53:1639-45.
28. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23:1296-310.
29. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once—or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut.* 2008;57:893-902.
30. Kruis W, Kudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al; International Safalk OD Study Group. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut.* 2009;58:233-40.
31. Bokemeyer B, Dignass A, Stijnen T, Veerman H. Higher remission rates in patients with once-daily dosing compared to twice-daily dosing. An analysis of compliance in the once daily vs. twice daily podium trial with mesalazine (Pentasa®) sachets. *J Crohn's Colitis.* 2009;3:S78.