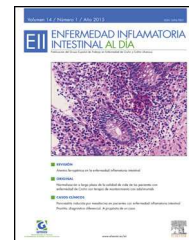




Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



ORIGINAL

Normalización a largo plazo de la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Crohn con terapia de mantenimiento con adalimumab



F. Casellas*, C. Herrera de Guise, V. Robles, A. Torrejón, E. Navarro y N. Borrueal

Unitat Atenció Crohn-Colitis (UACC), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Barcelona, España

Recibido el 22 de diciembre de 2014; aceptado el 26 de diciembre de 2014
Disponible en Internet el 3 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Calidad de vida;
Restablecimiento de salud;
Enfermedad de Crohn;
Adalimumab

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn (EC) con adalimumab consigue la remisión clínica sostenida y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes. No existe, sin embargo, información sobre sus efectos a largo plazo en la normalización de la percepción de salud de los pacientes.

Objetivos: Determinar el restablecimiento a largo plazo de la percepción normal de la salud en pacientes con EC en remisión clínica con adalimumab.

Métodos: Estudio observacional en pacientes con EC en remisión clínica durante 36 meses de seguimiento, tratados con 40 mg bisemanales de adalimumab de mantenimiento. No se incluyeron los pacientes que necesitaron cambio del tratamiento o cirugía. La CVRS fue evaluada con el cuestionario específico IBDQ-36. La normalización de la salud fue definida como una puntuación ≥ 209 del IBDQ-36 global.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes en remisión clínica mantenida durante 36 meses. Tres pacientes necesitaron intensificación y desintensificación posterior de la dosis. La puntuación del IBDQ-36 permaneció sin cambios en los pacientes con EC inactiva estable, incluso con tendencia a mejorar con el tiempo (puntuación global mediana de 230 a los 6 meses y 238 a los 3 años). La tasa de normalización de la salud aumentó con el tiempo (68% a 78% a los 6 y 36 meses de seguimiento respectivamente).

Conclusiones: La remisión clínica sostenida de la EC mediante un tratamiento efectivo con adalimumab de mantenimiento restablece la percepción de salud normal del paciente, que se mantiene estable a largo plazo.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fcasellas@vhebron.net (F. Casellas).

KEYWORDS

Quality of life;
Restoration of health;
Crohn's disease;
Adalimumab

Long-term normalization of quality of life in patients with Crohn's disease following maintenance therapy with adalimumab

Abstract

Background: Maintenance treatment of Crohn's disease (CD) with adalimumab achieves sustained clinical remission and improves health-related quality of life (HRQOL) of patients. There is, however, no information about its long-term effect on normalization of patient's perceived health.

Objectives: To determine the long-term normal perception of health in CD patients in clinical remission with adalimumab.

Methods: Retrospective, observational study in CD patients in clinical remission for 36 months follow-up, treated with adalimumab 40 mg eow. Patients requiring a change of treatment or surgery were not included. HRQOL was assessed with the specific questionnaire IBDQ-36. The normalization of health was defined as an overall score ≥ 209 .

Results: Twenty eight patients were included in sustained clinical remission for 36 months. Three patients required further escalation and de-escalation of the dose. The IBDQ-36 overall score remained unchanged in patients with inactive stable CD and even tended to increase with time (median overall score of 230 at 6 months and 238 at 3 years). The rate of normalization of health increased with time (68% to 78% at 6 and 36 months respectively).

Conclusions: Sustained clinical remission with effective maintenance treatment with adalimumab restores the perception of normal health of most of the patients with CD.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inmunoinflamatorio crónico que, debido a diferentes factores tales como su cronicidad, síntomas, complicaciones, necesidad de un tratamiento mantenido, potenciales efectos adversos de los fármacos, intervenciones quirúrgicas, entre otros, deteriora la calidad de vida del paciente. La EC no solo tiene consecuencias biológicas, sino que también afecta muchos otros aspectos de la vida del paciente, como el laboral¹, económico² y psicológico³, lo que afecta la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (CVRS)⁴. Una de las variables de la EC que influye más en la CVRS del paciente es la presencia de actividad de la enfermedad⁵. Como consecuencia de ello, en la práctica clínica una de las metas más importantes del tratamiento es controlar la actividad de la EC para mejorar o incluso restaurar a la normalidad la percepción de la salud o CVRS del paciente. En este sentido, hay algunos datos que sugieren que el tratamiento eficaz con agentes biológicos o tiopurínicos mejora o normaliza la percepción de la salud del paciente mientras que el efecto terapéutico clínico se mantiene^{6,7}.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (TNF) totalmente humano. Junto a sus efectos beneficiosos para inducir y mantener la remisión clínica de la EC activa, el adalimumab también ha demostrado un efecto beneficioso en la CVRS del paciente, con una mejoría significativa en la puntuación del IBDQ-10 en la semana 20⁸ y del convencional IBDQ-32 hasta la semana 56⁹. Se ha demostrado que el efecto del adalimumab en la EC se puede mantener entre uno^{10,11} y 4 años¹². Sin embargo, los datos sobre el efecto a largo plazo del adalimumab en la CVRS son limitados. Subanálisis *post-hoc* de los estu-

dios CHARM y ADHERE con adalimumab en pacientes con EC han sugerido una respuesta sostenida en la calidad de vida durante 56 semanas en los respondedores CD adalimumab¹³. También se ha demostrado que el adalimumab consigue la curación de la mucosa en la EC, y que ello puede predecir una mejor CVRS¹⁴. Sin embargo, no existe información relativa a la capacidad del adalimumab para lograr restablecer a la normalidad la percepción normal de salud de los pacientes con EC, y si esta se mantiene en el tiempo.

Hoy en día uno de los objetivos del tratamiento de la EC, al que cada vez se le da más importancia, es el de los resultados percibidos por los propios pacientes, en especial a la medida de la CVRS. Los cambios inducidos en la CVRS por el tratamiento de la EC se pueden expresar como una mejora o un aumento en la puntuación de un cuestionario, o como el logro de la recuperación de la salud. Restablecimiento de la salud, o recuperación de una CVRS normal, ha sido definida como el logro de una CVRS equivalente a la CVRS de la población sana normal de referencia. En el caso específico de la enfermedad inflamatoria intestinal se ha demostrado que la percepción de la salud se restaura a la normalidad cuando la puntuación global del IBDQ-36 es igual o mayor de 209 puntos¹⁵. Teniendo en cuenta estos criterios, se ha demostrado que la normalización de la percepción de la salud en EC está asociada con la curación de la mucosa, independientemente del tipo de tratamiento¹⁶. De la misma manera, también se ha sugerido que la restauración de la CVRS normal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también se asocia con la remisión clínica estable inducida por el tratamiento anti-TNF, ya sea infliximab o adalimumab¹⁷. No se dispone, sin embargo, de información relativa a si los pacientes con EC tratados con adalimumab de mantenimiento a largo plazo alcanzan una

CVRS normal y si esta se mantiene a largo plazo. Por ello, los objetivos del presente estudio han sido en primer lugar medir la calidad de vida de los pacientes con EC en remisión clínica a largo plazo inducida con adalimumab en condiciones de práctica clínica, y en segundo lugar, determinar si estos pacientes consiguen normalizar su percepción de salud, entendida como una puntuación del IBDQ-36 equivalente a la de la CVRS de la población española sana de referencia. Con este objetivo, en un grupo de pacientes con EC clínicamente inactiva tratados con adalimumab a largo plazo se ha evaluado periódicamente la CVRS.

Métodos

Pacientes

Estudio retrospectivo, observacional y longitudinal en pacientes ambulatorios con EC diagnosticada según criterios convencionales clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos¹⁸. Para ser incluidos, todos los pacientes tenían que estar en remisión clínica libre de esteroides durante 3 años. La remisión clínica se consideró cuando la puntuación del índice de actividad de la EC CDAI fue inferior a 150 (los valores del CDAI van desde aproximadamente el 0 a 600, indicando las puntuaciones más altas enfermedad más activa)^{19,20}. Se permitieron terapias concomitantes con dosis estables de inmunomoduladores. La indicación del tratamiento fue la enfermedad refractaria, corticodependencia, enfermedad fistulosa o pérdida de respuesta/efectos adversos de infliximab. Todos los pacientes habían respondido al tratamiento de inducción con adalimumab (administración subcutánea de una dosis inicial de 160 mg, 80 mg en la semana 2 y 40 mg semana 4), y estaban en tratamiento de mantenimiento con adalimumab 40 mg/cada 2 semanas durante 3 años. Se recogieron los datos demográficos y clínicos básicos.

Medida de la calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS de los pacientes se evaluó mediante el cuestionario específico IBDQ de 36 ítems. El IBDQ-36 fue elegido porque se diseñó para examinar la calidad de vida de pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal, porque previamente ha sido traducido y validado para su uso en español²¹ y porque permite la determinación del restablecimiento de la CVRS normal. La versión de 36 ítems del IBDQ²² es un cuestionario autoadministrado que contiene 36 preguntas agrupadas en 5 dimensiones de la salud (síntomas intestinales, síntomas sistémicos, incapacidad funcional, deterioro social y función emocional). Las opciones de respuesta para cada pregunta se enmarcaron en una escala Likert de 7 puntos, en el que 7 representa la mejor función y 1 representa la peor función. El instrumento produce 5 puntuaciones (una por cada dimensión) y una puntuación global con un rango entre 36 y 252 puntos, donde una mayor puntuación refleja una mejor CVRS. De acuerdo con los criterios previamente validados, la percepción de la salud se consideró restablecida a la normalidad cuando la puntuación global del IBDQ-36 fue superior a 209 puntos¹⁵.

Procedimiento

Los pacientes en remisión clínica con adalimumab mantenida durante los 3 años de seguimiento se evaluaron en la inclusión antes de iniciar el tratamiento y a los 6, 12, 24 y 36 meses. En cada visita la actividad clínica se cuantificó utilizando el CDAI y la CVRS se evaluó con el cuestionario específico IBDQ-36.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa computarizado GraphPad Prism versión 5.01. Los resultados se expresan como números absolutos, porcentajes o medianas (percentil 25-percentil 75) según sea necesario. Para determinar las diferencias entre las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Mann-Whitney o el análisis ANOVA para medidas cuantitativas repetidas, con la prueba de comparación múltiple de Newman-Keuls para identificar las variables significativamente diferentes. Para determinar las diferencias entre proporciones se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se aceptaron como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 28 pacientes en remisión clínica estable. Las indicaciones del tratamiento con adalimumab fueron corticodependencia ($n=8$), corticorretractariedad ($n=7$) y enfermedad fistulosa ($n=13$). Las características clínicas de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#). La mayoría de los pacientes (89,2%) recibieron concomitantemente inmunomoduladores, tiopurinas en 17 casos (60,7%), micofenolato en 6 casos (21,4%) y metotrexato en los otros 2 pacientes (7,1%). Como era de esperar, los niveles medios de proteína C reactiva disminuyeron desde la inclusión pretratamiento hasta el control de los 6 meses, y se mantuvieron en niveles bajos hasta los 36 meses de seguimiento (0,6 [0,2-2,3] ng/dl en la inclusión, 0,1 [0,07-0,3] al mes 6 y 0,2 [0,07-0,6] a los 36 meses, $p < 0,01$).

Durante los 36 meses de seguimiento los pacientes mantuvieron la remisión clínica según el CDAI ([fig. 1](#)), sin corticosteroides, aunque 3 pacientes requirieron aumentar la dosis de adalimumab (40 mg a la semana) de forma temporal.

Evolución de la calidad de vida relacionada con la salud, restablecimiento de la salud

La mediana de los valores globales del IBDQ-36 durante el seguimiento se muestran en la [figura 2](#). La mediana de la puntuación del IBDQ-36 fue significativamente más baja antes de la inducción de tratamiento vs todos los demás puntos de seguimiento ($p < 0,001$) ([fig. 2](#)). Los valores de cada dimensión del IBDQ-36 no mostraron cambios durante el seguimiento de pacientes con EC clínicamente en remisión estable ([tabla 2](#)).

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos. Los resultados se expresan en medianas y [percentil 25-percentil 75] o números absolutos (%)

	Enfermedad de Crohn's
Número	28
Edad	30 [22-37]
Género (masculino/femenino)	10/18
Tabaquismo (%)	
Fumador/ex-no fumador	12 (43)/16 (57)
Duración enfermedad (meses)	78 [24-129]
Edad al diagnóstico	
A1 < 16/A2:17-40/A3 > 40	4/23/1
Localización	
L1 = ileon terminal	9
L2 = colon	8
L3 = ileocólica	10
L4 = GI proximal	1
Comportamiento	
B1 = inflamatorio	6
B2 = estenosante	4
B3 = fistulizante	7
B1 perianal	6
B2 perianal	2
B3 perianal	3
Actividad clínica (CDAI)	110,0 [80,0-177,0]
Cirugía resectiva previa (%)	11 (39)
Naïve para adalimumab (%)	15 (53)

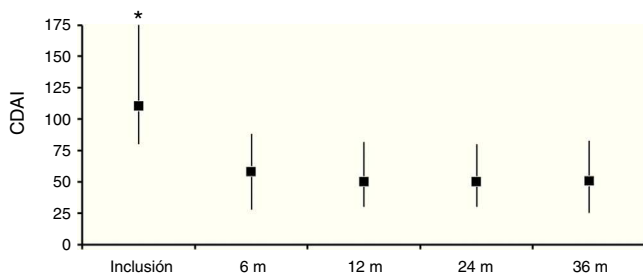


Figura 1 Resultados de la actividad clínica de acuerdo a la puntuación CDAI. La mediana del CDAI fue significativamente mayor antes del tratamiento con adalimumab ($p < 0,001$), y disminuyó después, permaneciendo baja en todos los pacientes y sin cambios durante los 3 años de seguimiento.

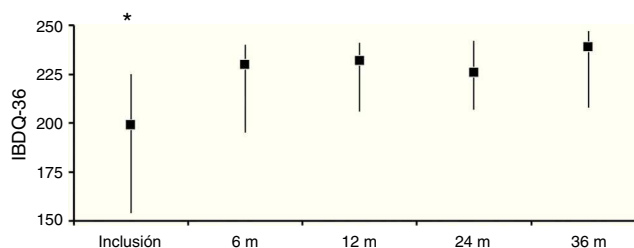


Figura 2 Resultados de la puntuación global del IBDQ-36. La mediana del IBDQ-36 fue significativamente peor puntuada antes del tratamiento ($*p < 0,001$) y aumentó permaneciendo sin cambios durante el seguimiento.

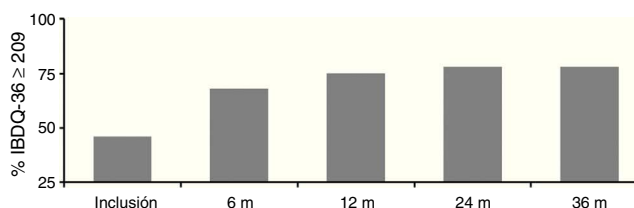


Figura 3 Porcentaje de pacientes con una puntuación global del IBDQ-36 superior a 209, indicativa de una normalización de la percepción de la salud de los pacientes, en cada punto de seguimiento. La mayoría de los pacientes mostraron una normalización sostenida de la CVRS.

El porcentaje de pacientes que normalizaron su CVRS se muestra en la [figura 3](#). La normalización de la CVRS se observó en el 46% de los pacientes antes del tratamiento, aumentando al 68% a los 6 meses de control y estabilizándose en el 78% durante el seguimiento. El logro de la normalización de la CVRS fue predictiva de una buena respuesta a largo plazo, ya que de los 19 pacientes en remisión clínica y una CVRS normal, el 95% mostraron una respuesta sostenida de 36 meses, mientras que de los restantes 9 pacientes con CVRS anormal solo el 44% mostraron restauración de la CVRS a los 36 meses ($p < 0,01$, *odds ratio* 22,5; IC 95%: 2,03-249,4). La [tabla 2](#) muestra los resultados de la puntuación mediana de cada dimensión del IBDQ-36. Como ocurre con la puntuación global, las 5 dimensiones fueron significativamente peor puntuadas en la inclusión que en todas las visitas de seguimiento. Sin embargo, durante el seguimiento las puntuaciones de todas las variables se mantuvieron estables.

Tabla 2 Mediana y [pc25-pc75] de las 5 dimensiones del IBDQ-36 en cada visita

	Inclusión	12	24	36
Síntomas digestivos	5,5 [4,3-6,5]	6,5 [5,8-6,8]	6,2 [5,7-6,8]	6,6 [6,0-7,0]
Síntomas sistémicos	5,4 [4,1-5,8]	6,1 [5,4-6,4]	5,7 [5,3-6,7]	6,3 [5,2-6,8]
Afectación emocional	58 [3,9-6,2]	6,3 [5,7-6,9]	6,6 [5,8-7,0]	6,7 [5,4-7,0]
Afectación funcional	6,0 [4,3-6,6]	6,7 [5,5-7,0]	6,6 [5,3-6,8]	6,7 [5,4-7,0]
Afectación social	6,3 [6,7-5,2]	6,6 [5,8-6,7]	6,5 [6,0-6,8]	6,6 [5,6-6,8]

Las puntuaciones de todas las dimensiones fueron significativamente más bajas en la visita de inclusión que durante el seguimiento ($p < 0,05$). La puntuación de las dimensiones del IBDQ-36 no se modificó durante los 36 meses de seguimiento.

Discusión

Los criterios de respuesta al tratamiento en la EC generalmente se basan en la mejora de diferentes índices clínicos, biológicos o endoscópicos. También se utilizan aumentos en las puntuaciones de instrumentos genéricos o específicos para medir la CVRS. Sin embargo, un objetivo más exigente, como es la normalización de la CVRS del paciente o restablecimiento de la percepción normal de la salud es mucho menos utilizado. Se considera que en la EC se ha conseguido el restablecimiento de una percepción normal de salud cuando la puntuación del IBDQ-36 es mayor de 209 puntos, lo que refleja que la calidad de vida de un paciente es equivalente a la de la población general de referencia nacional¹⁵.

En el presente estudio se ha determinado si en la EC el control estable a largo plazo con adalimumab se asocia con una normalización de la percepción de la salud, según lo determinado por el criterio del IBDQ-36 sobre un valor de corte previamente validado. Por ello, se han analizado los resultados de la administración del cuestionario IBDQ-36 a pacientes con EC en remisión clínica durante 3 años de tratamiento convencional con adalimumab. Nuestros resultados sugieren que la remisión clínica mantenida consigue una puntuación global del IBDQ-36 alta, llegando a la normalización de la CVRS en la mayoría de los pacientes con 3 años de remisión clínica. Ese hallazgo sugiere que un tratamiento eficaz a largo plazo es capaz de restablecer a la normalidad la percepción de la salud del paciente. El interés del presente estudio reside en que va más allá de la determinación de la mejora de la CVRS de los pacientes con EC, y establece que la CVRS se restaura a la normalidad en pacientes con remisión a largo plazo en condiciones reales de práctica clínica.

Como se ha mencionado, el objetivo del presente estudio no era determinar la respuesta clínica a largo plazo, sino la CVRS y restauración de la salud normal de los pacientes con EC con buena respuesta al adalimumab en condiciones de práctica clínica diaria. Por eso se han seleccionado solo los pacientes con buena respuesta clínica al tratamiento a largo plazo. Debido a su diseño, el estudio tiene algunas limitaciones, tales como la falta de control endoscópico. Esto se justifica porque en la práctica clínica en los pacientes con EC no se realiza la colonoscopia rutinariamente cada año. A pesar del número aparentemente limitado de pacientes incluidos, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde que el tratamiento testado está disponible para la EC y la consistencia de los resultados obtenidos, en que casi el 80% de los pacientes refieren una normalización sostenida de su percepción de la salud, consideramos que los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que un buen control a largo plazo de la EC se relaciona con la recuperación de la percepción normal de la salud. La proporción de pacientes que alcanzó la CVRS normal no se comparó en función de la indicación del tratamiento con adalimumab o el fenotipo de la enfermedad debido a que el número de pacientes estudiados no permite resultados robustos. Un número significativo de pacientes incluidos tenía fístulas perianales. Consideramos que los resultados de una buena respuesta de la CVRS con el tratamiento a largo plazo no están sesgados por el hecho potencial que los pacientes con enfermedad perianal puedan no tener una CVRS deteriorada. De hecho, se ha

demostrado que la EC perianal deteriora significativamente la CVRS y mejora con el tratamiento antiTNF²³. Además, se ha publicado que en pacientes con fístulas perianales seguidos durante una media de 44 meses solo el 60% alcanzó la máxima puntuación posible en el cuestionario de CVRS²⁴. Esta observación sugiere que las fístulas perianales pueden inducir un impacto a largo plazo sobre la CVRS de los pacientes con EC y reforzar nuestra observación de que un control adecuado de la enfermedad y la normalización de la percepción de la salud del paciente es básico para la obtención de respuestas a largo plazo.

En conclusión, en condiciones de práctica reales, la normalización a largo plazo de la percepción de la salud de los pacientes con EC tratados con adalimumab se asocia con la respuesta clínica a largo plazo. Los resultados del presente estudio apoyan que el mantenimiento del tratamiento efectivo con adalimumab se relaciona con la buena CVRS y la normalización de la percepción de la salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto con la presente publicación.

Bibliografía

1. Vergara M, Montserrat A, Casellas F, Villoria A, Suarez D, Maudsley M, et al. Development and validation of the Crohn's disease perceived work disability questionnaire. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2350–7.
2. Casellas F, Panés J, García-Sánchez V, Ginard D, Gomollón F, Hinojosa J, et al. Costes médicos directos de la enfermedad de Crohn en España. *Pharmacoecoon Span Res Artic.* 2010;7:38–46.
3. Iglesias M, Barreiro de Acosta M, Vázquez I, Figueiras A, Nieto L, Lorenzo A, et al. Psychological impact of Crohn's disease on patients in remission: Anxiety and depression risks. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:249–57.
4. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fabregas S, Garcia N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:488–96.
5. Casellas F, Alcalá MJ, Prieto L, Armengol JR, Malagelada JR. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:457–61.
6. Casellas F, Rodrigo L, Niño P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1395–400.
7. Calvet X, Gallardo O, Coronas R, Casellas F, Montserrat A, Torrejón A, et al. Remission on thiopurinic immunomodulators normalizes quality of life and psychological status in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:692–6.
8. Louis E, Löfberg R, Reinisch W, Camez A, Yang M, Pollack PF, et al. Adalimumab improves patient-reported outcomes and reduces indirect costs in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the CARE trial. *J Crohns Colitis.* 2013;7:34–43.
9. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, 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.* 2008;103:3123–31.

10. Fortea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López P, Van Domselaar M, et al. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:443–8.
11. Chaparro M, Panés J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:685–90.
12. López Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes M, Díaz-Rubio M. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:676–81.
13. Loftus EV, Yang M, Chao J, Mulani P. Adalimumab maintenance therapy improves patient reported outcomes in patients with moderate Crohn's disease: Subanalysis of CHARM. *Gut*. 2011;60 Suppl 3:A299.
14. Rutgeerts P, Thakkar R, Wu EQ. Quality-of-life benefits for adalimumab-treated patients with moderate to severe Crohn's disease are predicted by early mucosal healing status. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S320.
15. Huamán W, Casellas F, Borrueal N, Peláez A, Torrejón A, Castells I, et al. Cutoff values of the inflammatory bowel disease questionnaire to predict a normal health related quality of life. *J Crohns Colitis*. 2010;4:637–41.
16. Casellas F, Barreiro de Acosta M, Iglesias M, Robles V, Nos P, Aguas M, et al. Mucosal healing restores normal health and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:762–9.
17. Casellas F, Robles V, Borrueal N, Torrejón A, Castells I, Navarro E, et al. Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with antiTNF α treatment. *J Crohns Colitis*. 2012;6:881–6.
18. Travis SP, Stange EF, Lémann M, European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16–35.
19. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439–44.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–30.
21. López-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the Spanish version of the inflammatory bowel disease. Questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion*. 1999;60:274–80.
22. Love JR, Irvine EJ, Fedorak RN. Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1992;14:15–9.
23. Ng SC, Plamondon S, Gupta A, Burling D, Kamm MA. Prospective assessment of the effect on quality of life of anti-tumour necrosis factor therapy for perineal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:757–66.
24. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: Influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2067–74.