

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado R.D. 99/2011

Junio de 2021

TESIS DOCTORAL:

**IMPACTO CLÍNICO DE LA TELEMEDICINA EN LA
ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA**

Presentada por: D. Javier del Hoyo Francisco

Directoras:

Dra. Mariam Aguas Peris

Dra. Pilar Nos Mateu

Tutor: Dr. Vicente Garrigues Gil

Dña **MARIAM AGUAS PERIS**, Facultativo Especialista del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Dña **PILAR NOS MATEU**, Jefa del Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

D/ **VICENTE GARRIGUES GIL**, Jefe de Sección. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. Profesor Titular. Departament de Medicina. Facultat de Medicina i Odontologia. Universitat de València.

Directoras y tutor, respectivamente, **CERTIFICAN:**

Que la presente tesis, titulada **“IMPACTO CLÍNICO DE LA TELEMEDICINA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA”**, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por **D/ JAVIER DEL HOYO FRANCISCO**, y cumple los méritos suficientes para ser evaluada por el tribunal correspondiente para poder optar al grado de Doctor por la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 8 de junio de 2021.

Fdo. Dra. **MARIAM
AGUAS PERIS**

Fdo. Dra. **PILAR
NOS MATEU**

Fdo. **VICENTE
GARRIGUES GIL**

A lo largo de estos años el desarrollo de mi tesis doctoral ha supuesto una experiencia vital. Vienen a mi cabeza muchos recuerdos de los desafíos, del esfuerzo y de las ilusiones depositadas en este trabajo. Precisamente la ilusión, que lucharé por no perder nunca, se la debo a aquellos que me han acompañado en cada línea que he escrito. A ellos va dedicada esta tesis.

A mis padres, porque sé que mi sentido del esfuerzo y todo lo bueno que pueda haber en mí se lo debo primero a ellos. Siempre seréis parte de mí.

A mis hermanos, porque de lo no tan bueno que pueda haber en mí ellos siempre me han hecho mejor y me han querido incondicionalmente, como yo les quiero a ellos.

A mis amigos, porque simplemente es entrañable vivir cada momento y recordarlo juntos. Ellos me dan la fuerza y los consejos para crecer y no tanto envejecer.

AGRADECIMIENTOS

A Mariam Aguas, directora de esta tesis y amiga. Te debo gran parte de mi crecimiento profesional y toda la confianza que necesitaba para desarrollar este trabajo. Me siento muy afortunado de haber tenido la oportunidad de aprender de ti y de haber compartido tantos esfuerzos día y noche.

A Pilar Nos, co-directora de esta tesis y Jefa del Servicio de Medicina Digestiva. Siempre has sido un referente para mí, como para muchos. Tu saber hacer, tu ilusión y tu cariño me han enseñado a ser mejor médico, no sólo en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Siempre has aportado ese punto de excelencia en lo profesional y en lo personal.

A Vicente Garrigues, tutor de esta tesis, por tu disponibilidad y tus comentarios que siempre me han ayudado a hacer avanzar este trabajo.

A la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, por su imprescindible colaboración en el cuidado de los pacientes. Gracias a vosotros he aprendido a mejorar la atención a las personas y a reírme incluso en la adversidad.

A todos los compañeros de Medicina Digestiva del Hospital La Fe, porque de ellos he aprendido y sigo aprendiendo cada uno de los días que compartimos juntos, sea en la misma unidad o no.

A David Hervás y Victoria Fornés, por su inestimable ayuda en el análisis de los datos obtenidos. No he podido encontrar mejor apoyo estadístico en el desarrollo de este trabajo.

A Diana y a Marga, porque habéis dado mucho por los pacientes, por el proyecto, y ahora toca que la vida os lo devuelva de algún modo.

A todo aquel que mi mala cabeza no haya puesto aquí pero sí en mi corazón.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	13
LISTADO DE FIGURAS	15
LISTADO DE TABLAS	19
1. INTRODUCCIÓN	21
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	27
2.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	29
2.1.1. Impacto sanitario de la EII	29
2.1.2. Impacto social. Discapacidad y calidad de vida relacionada con la salud	35
2.1.3. Impacto económico de la EII	36
2.1.4. Magnitud del problema. Incidencia y prevalencia de la EII	37
2.1.5. Evolución del tratamiento y seguimiento de la EII	40
2.2. APLICACIÓN DE LAS TICs EN LOS SERVICIOS SANITARIOS	43
2.2.1. Telemedicina: Concepto general	44
2.2.2. Origen y evolución de la telemedicina	44
2.2.3. Conceptos desarrollados con el uso de las TICs a lo largo del tiempo	49
2.2.4. Dimensiones relacionadas con el funcionamiento de los servicios de salud telemáticos	56
2.2.5. Ventajas y barreras para la implantación de la telemedicina	59
2.3. TELEMEDICINA EN ENFERMEDADES CRÓNICAS	62
2.3.1. Proyectos europeos de telemedicina	62
2.3.2. Impacto de la telemedicina en el manejo de enfermedades crónicas	63

2.4. RECURSOS PARA EL MANEJO A DISTANCIA DE LA EII	68
2.4.1. Medición de la actividad inflamatoria mediante PROMs	68
2.4.2. Uso de biomarcadores en el punto de atención y en el domicilio	70
2.4.3. Tele-endoscopia y telecirugía	74
2.5. TELEMONITORIZACIÓN EN LA EII	75
2.5.1. Concepto de telemonitorización	75
2.5.2. Evolución de la telemonitorización en la EII	76
3. HIPÓTESIS	83
4. OBJETIVOS	87
5. MATERIAL Y MÉTODOS	91
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	93
5.2. MATERIAL	93
5.2.1. Población del estudio	93
5.2.2. Criterios de selección	94
5.2.3. Reclutamiento y aleatorización de pacientes	95
5.3. MÉTODOS	96
5.3.1. Intervenciones y monitorización	96
5.3.2. Utilización de la plataforma web por el paciente	104
5.3.3. Utilización de la plataforma web por el personal sanitario	114
5.3.4. Variables del estudio	121
5.3.5. Métodos Estadísticos	129
5.3.6. Consideraciones Éticas	131
6. RESULTADOS	133
6.1. FLUJO DE PARTICIPANTES Y PERIODO DE RECLUTAMIENTO	135

6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES	137
6.3. IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE SALUD	139
6.3.1. Impacto de las intervenciones sobre la actividad clínica	140
6.3.2. Impacto de las intervenciones sobre la puntuación de los índices de actividad	141
6.3.3. Impacto de las intervenciones sobre la actividad biológica de la EII	145
6.3.4. Relación entre la actividad clínica y biológica de la enfermedad	147
6.3.5. Efecto de las intervenciones sobre la calidad de vida	148
6.3.6. Relación entre actividad clínica y calidad de vida	149
6.3.7. Impacto de las intervenciones sobre el cumplimiento terapéutico	150
6.3.8. Satisfacción con cada método de seguimiento	151
6.3.9. Impacto de las intervenciones sobre la productividad laboral y las actividades sociales	152
6.3.10. Seguridad de las intervenciones a estudio y uso de recursos sanitarios	153
6.4. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE-UTILIDAD	154
6.4.1. Efectos	154
6.4.2. Costes	155
6.4.3. Comparación de costes y porcentaje de remisión clínica (análisis de coste-efectividad)	163
6.4.4. Comparación de costes y calidad de vida (análisis de coste-utilidad)	170
7. DISCUSIÓN	175
7.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS	178

7.1.1. Retos en el diseño del programa de telemonitorización	178
7.1.2. Métodos empleados para medir la actividad de la enfermedad	179
7.2. CONSIDERACIONES EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS	181
7.2.1. Resultados sobre las variables de salud	181
7.2.2. Resultados sobre el consumo de recursos sanitarios y los costes	186
7.3. IMPLANTACIÓN DE LA TELEMEDICINA APLICADA A LA EII EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	190
7.4. FORTALEZAS DE ESTE TRABAJO	192
7.5. LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO	193
8. CONCLUSIONES	197
9. BIBLIOGRAFÍA	201
10. ANEXOS	243

LISTADO DE ABREVIATURAS

AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad de vida.

CF: Calprotectina Fecal

CU: Colitis Ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

G_TECCU: Grupo TECCU

G_AT: Grupo Atención Telefónica

G_control: Grupo control

HB: Harvey-Bradshaw

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C Reactiva

PROM: Patient Reported Outcome Measure

RCEI: Razón de coste-efectividad incremental

SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index

STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease.

TECCU: Telemonitorización de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa

TICs: Tecnologías de la Información y la Comunicación.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y prevalencia de la EII en el mundo (adaptado de la página <https://people.ucalgary.ca/~ggkaplan/IBDG2016.html>)

Figura 2. Panorama actual de tratamiento con biológicos e inhibidores JAK en la EII (adaptado de Click B, et al).

Figura 3. Portada de la revista “Radio News”, de abril de 1924.

Figura 4. Origen y evolución de la telemedicina.

Figura 5. Esquema de la relación entre los conceptos telesalud y telemedicina.

Figura 6. Principales contenidos de las definiciones de eSalud (eHealth) registradas.

Figura 7. Relaciones entre las principales disciplinas asociadas al desarrollo de las TICs en el ámbito sanitario.

Figura 8. Modelo tridimensional de los sistemas de salud a distancia y factores externos que dan soporte a su implantación.

Figura 9. Principios en la atención a la cronicidad de los proyectos de telesalud europeos.

Figura 10. Procedimiento para el análisis de calprotectina en casa.

Figura 11. Correlación y diferencias entre los resultados obtenidos mediante ELISA y el test rápido de calprotectina en casa *IBDoc* (adaptado de Bello C., et al).

Figura 12. Situación de la telemonitorización en relación con otras disciplinas asociadas al uso de las TICs en el ámbito sanitario.

Figura 13. Estructura del sistema HAT (adaptado de Cross et al).

Figura 14. Diagrama de reclutamiento y aleatorización de pacientes entre las 3 ramas del estudio.

Figura 15. Funcionamiento del programa de atención telefónica en el grupo AT

Figura 16. Estructura de la plataforma NOMHADchronic™ y su relación con el entorno hospitalario y del paciente.

Figura 17. Esquema de funcionamiento del sistema de telemonitorización Nomhad.

Figura 18. Pantalla de identificación en la plataforma NOMHADhome del paciente.

Figura 19. Menú principal de la plataforma NOMHADhome para el paciente.

Figura 20. Acceso a la medición de la variable tensión arterial y teclado para la introducción de valores.

Figura 21. Acceso y método de respuesta al cuestionario de cumplimiento terapéutico Morisky-Green.

Figura 22. Acceso a la mensajería del programa y del personal investigador desde la barra auxiliar del menú principal.

Figura 23. Pantalla de identificación en la plataforma NOMHADmobile del paciente.

Figura 24. Menú principal de la plataforma NOMHADmobile para el paciente.

Figura 25. Método de respuesta al cuestionario de actividad clínica Harvey-Bradshaw.

Figura 26. Acceso a las mediciones voluntarias, última medición realizada y gráfico evolutivo de la presión arterial.

Figura 27. Pantalla de identificación de la estación Nomhad para el personal sanitario.

Figura 28. Menú principal de la estación Nomhad para el personal sanitario.

Figura 29. Vista rápida de las variables alteradas en un paciente con colitis ulcerosa.

Figura 30. Esquema sobre el acceso a los datos en la plataforma Nomhad y el sistema de información hospitalaria.

Figura 31. Plano de coste-efectividad genérico (izquierda) y un ejemplo de los valores que las RCEI pueden adquirir al comparar coste-efectividad entre 2 intervenciones (derecha).

Figura 32. Curva de aceptabilidad representando la probabilidad de que una intervención sea coste-efectiva en comparación con otra, en función de la disponibilidad a pagar por unidad de efecto.

Figura 33. Diagrama de flujo de los pacientes participantes.

Figura 34. Evolución de la actividad clínica a lo largo del estudio.

Figura 35. Evolución de la puntuación en el índice de Harvey-Bradshaw a lo largo del seguimiento.

Figura 36. Evolución de la puntuación en el índice de Mayo a lo largo del seguimiento.

Figura 37. Evolución de la puntuación en el SCCAI a lo largo del seguimiento.

Figura 38. Correlación entre las puntuaciones de los índices de Mayo y el SCCAI para medir la actividad clínica de los pacientes con CU.

Figura 39. Evolución de la calprotectina fecal a lo largo del estudio.

Figura 40. Evolución del valor medio de PCR a lo largo del estudio.

Figura 41. Evolución de la calidad de vida en relación con la actividad durante el periodo de estudio.

Figura 42. Asociación entre la actividad clínica de la enfermedad y la calidad de vida.

Figura 43. Cumplimiento terapéutico al inicio y al final del estudio.

Figura 44. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica de la intervención TECCU respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad.

Figura 45. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica de la intervención TECCU respecto al seguimiento telefónico. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad.

Figura 46. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica del seguimiento telefónico respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad coste-efectividad.

Figura 47. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre los AVACs de la intervención

TECCU respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-utilidad.

Figura 48. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre los AVACs de la intervención TECCU respecto al seguimiento telefónico. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-utilidad.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Diferencias entre la CU y la EC según Lennard-Jones.

Tabla 2. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de EC.

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la EC.

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la CU.

Tabla 5. Componentes del desarrollo de la plataforma TECCU.

Tabla 6. Características basales de los pacientes participantes.

Tabla 7. Coste por unidad (en euros).

Tabla 8. Comparación del coste por paciente entre G_TECCU y G_control.

Tabla 9. Comparación del coste por paciente entre G_TECCU y G_AT.

Tabla 10. Comparación del coste por paciente entre G_AT y G_control.

Tabla 11. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_TECCU y G_control.

Tabla 12. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_TECCU y G_AT.

Tabla 13. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_AT y G_control.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye principalmente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), es un grupo de patologías caracterizadas por la inflamación crónica y recurrente de diferentes segmentos del tracto gastrointestinal. La historia natural de este grupo de enfermedades comprende típicamente periodos de actividad y remisión, asociando con frecuencia manifestaciones extraintestinales y complicaciones como consecuencia de la inflamación mantenida (fístulas, abscesos, estenosis, etc.). Debido a su curso evolutivo, los pacientes con EII presentan además bajo rendimiento educativo y laboral¹ con afectación de las actividades sociales y empeoramiento de la calidad de vida².

Por estos motivos, requiere un tratamiento y seguimiento continuado para intentar reducir el daño estructural y las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, el control tradicional con visitas a consultas externas habitualmente muestra dificultades para adaptarse a la evolución particular de la enfermedad en cada paciente. Además, existe un alto incumplimiento terapéutico entre los adultos³ y los adolescentes^{4,5} con EII, lo que aumenta significativamente el riesgo de brote⁶⁻⁹. Por otra parte, todavía existe discrepancia entre la práctica médica habitual y las recomendaciones de las guías clínicas. Estos factores disminuyen la efectividad en el control de la actividad de la enfermedad y producen un aumento del gasto sanitario¹⁰.

Aunque es necesario precisar la incidencia actual de la EII en nuestro medio, en las últimas décadas se ha observado un aumento progresivo en España y otros países industrializados¹¹, con un aumento similar en los últimos años en países de nueva industrialización¹². Los datos prospectivos disponibles en nuestro país muestran que la tasa de incidencia se ha incrementado hasta situarse entre 5,9-10,3 casos de EC/100.000 habitantes-año y entre 5,2-9,6 casos de CU/100.000 habitantes-año¹³⁻¹⁷, con una prevalencia de una de cada 400 personas al considerar ambas entidades. Además, los pacientes con EII consumen más recursos sanitarios que pacientes con otras patologías¹⁸, por lo que su manejo conlleva una importante repercusión médica, social y económica, cuya magnitud ha aumentado progresivamente a lo largo del tiempo.

Con la finalidad de aportar soluciones a estos problemas, las tecnologías de la información y la comunicación (TICs) se han utilizado para proporcionar servicios de salud a distancia, lo que se conoce como telemedicina. La ventaja teórica de estos

sistemas tecnológicos radica en el uso eficiente de los recursos, con mejor comunicación médico-paciente y la capacidad de aportar elementos educativos adaptados a las necesidades de cada enfermo. Todo ello favorece potencialmente su empoderamiento y la optimización del tratamiento en cada momento evolutivo de la enfermedad^{19,20}.

La telemedicina se ha utilizado con éxito para el manejo de patologías crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²¹, la diabetes mellitus²² y la insuficiencia cardiaca congestiva²³, con buena aceptación por parte de los pacientes y una mejoría de la calidad de vida. Si bien no ha demostrado en la actualidad una reducción significativa de la mortalidad global, los estudios realizados en enfermos con estas patologías sugieren una reducción de las hospitalizaciones. Debido a estos resultados, la telemedicina se ha utilizado posteriormente en pacientes con EII, especialmente con CU leve-moderada^{24,25}.

Las TICs empleadas en pacientes con EII varían en función de los elementos tecnológicos, las funcionalidades técnicas utilizadas y las aplicaciones clínicas o educativas que se les otorgan. Se han utilizado para mejorar la comunicación entre diferentes profesionales sanitarios y pacientes, superar las limitaciones físicas en la prestación de servicios de salud y atender a los aspectos que influyen en la actividad de la EII, como el incumplimiento terapéutico y los factores conductuales y psicológicos que lo condicionan³. Las principales aplicaciones de la telemedicina evaluadas en el contexto de la EII son la telemonitorización, la teleconsulta y la teleeducación²⁴.

La telemonitorización en la EII comenzó con la adaptación de programas utilizados previamente en otras entidades crónicas. Inicialmente se emplearon plataformas instaladas en el domicilio del enfermo y conectadas vía modem a ordenadores portátiles²⁶. Su uso mostró buena aceptación por parte de los pacientes, pero la necesidad de instalación y reparación a domicilio se asoció a un mayor abandono en el seguimiento, por lo que se diseñaron otros sistemas vía web. La telemonitorización web ha mostrado ser segura y reducir la duración de los brotes de actividad²⁷. Además, el empoderamiento del paciente con estos sistemas se ha asociado a una reducción de las visitas a consultas externas y las hospitalizaciones²⁸⁻³¹, lo que implica un potencial ahorro de costes^{27,29,32}.

Por su parte, los sistemas de teleconsulta se han desarrollado para mejorar no sólo la comunicación médico-paciente, sino también el contacto entre diferentes

especialistas^{33,34}. Esto permite ofrecer una atención multidisciplinar al paciente incluso en centros sanitarios donde el acceso a algunas especialidades no está disponible. De esta forma, el uso de la videoconsulta ha promovido el diseño de diversos modelos nacionales e internacionales de atención sanitaria a distancia para mejorar la colaboración entre profesionales sanitarios y ampliar el acceso a los servicios de salud en la comunidad^{35,36}.

Asimismo, la mayoría de las plataformas de telemonitorización y teleconsulta aplicados a la EII han incorporado elementos educativos para mejorar el conocimiento de la enfermedad por parte del paciente y su autonomía durante el control de la enfermedad²⁴. Los sistemas de teleeducación también se han implantado a través de portales web de alta calidad y cursos online para favorecer la disposición de recursos educativos en los centros sanitarios, lo cual resulta interesante cuando todavía existe un amplio margen de mejora en el acceso a un manejo estandarizado y de calidad de la EII en Europa³⁷.

Por lo tanto, la telemedicina es una opción prometedora que puede reorganizar la estructura de la atención sanitaria si se confirma su coste-efectividad³⁸, en un momento en el que los sistemas sanitarios europeos experimentan problemas de financiación y sostenibilidad. Sin embargo, su impacto en los resultados de salud y costes en la EII no es consistente en los diversos estudios, en función de las diferentes poblaciones y sistemas de salud en los que se aplica. Además, la mayoría de trabajos se han llevado a cabo en enfermos con CU con actividad leve-moderada, y no se han diseñado hasta el momento estudios para evaluar el efecto de la telemedicina en pacientes con EII moderada-grave.

En este trabajo se describe el diseño del sistema de telemonitorización vía web TECCU (Telemonitorización de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa) para el manejo a distancia de pacientes con EII en actividad moderada-grave o que inician tratamiento con corticoides, inmunosupresores y/o biológicos. Por otra parte, se evalúa la seguridad y el impacto de este sistema sobre la actividad de la enfermedad, la calidad de vida, el cumplimiento terapéutico, la satisfacción del paciente con el seguimiento, la productividad laboral y las actividades sociales, comparado con la atención telefónica asistida por personal de enfermería y la atención habitual con visitas presenciales. Además, se mide el consumo de recursos sanitarios y se realiza un análisis de coste-efectividad que compara las 3 intervenciones desde una perspectiva social.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El término EII hace referencia a un grupo de trastornos de etiología no filiada, que incluye principalmente la EC y la CU. Se trata de un grupo de enfermedades que conllevan la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, con un curso evolutivo típicamente en brotes de actividad y períodos de remisión, generando una importante carga de discapacidad. Por este motivo, requieren un seguimiento continuo y personalizado para intentar mantener la remisión a largo plazo.

Los pacientes con EII utilizan más recursos sanitarios en comparación con enfermos que padecen otras patologías¹⁸. Es importante resaltar que aproximadamente el 30-45% de los adultos con EII no cumplen con el tratamiento³, lo que aumenta entre 1,4-5,5 veces el riesgo de recidiva⁶⁻⁹ y también incrementa los costes sanitarios¹⁰. El alto porcentaje de incumplimiento terapéutico se asocia a factores psicológicos y conductuales, así como a la relación médico-paciente³. Además, la EII conlleva altos niveles de absentismo escolar e incapacidad laboral¹, lo cual interfiere con las actividades sociales y afecta a la calidad de vida de los pacientes². Por lo tanto, la EII genera un alto impacto médico, social y económico, cuya magnitud se ha agravado con el aumento global de su incidencia y prevalencia en los últimos años.

2.1.1. Impacto sanitario de la EII

La EC y la CU se diferencian en la extensión y el patrón de inflamación. Esto conlleva un perfil heterogéneo en su presentación clínica, su evolución y el desarrollo de complicaciones, con importante morbilidad y en algunos casos aumento de mortalidad.

Criterios diagnósticos y clasificación de la CU y la EC

Los criterios de Lennard-Jones incluyen variables clínicas, endoscópicas, radiológicas e histológicas, utilizadas para diagnosticar y diferenciar entre ambas entidades tras excluir causas infecciosas, isquémicas, neoplásicas y actínicas³⁹. La CU típicamente afecta al colon y la capa mucosa con una extensión continua desde el recto, mientras que la EC conlleva la inflamación de cualquier tramo del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, de forma segmentaria, asimétrica y discontinua. A diferencia de la CU, en la EC

la inflamación es transmural, lo cual puede generar complicaciones estenosantes o penetrantes, tales como fístulas o abscesos (Tablas 1 y 2).

Hasta en un 10% de los casos se produce una afectación exclusivamente del colon en la que no se puede distinguir entre EC y CU. Cuando según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos no se puede hacer esta distinción hablamos de colitis pendiente de clasificar, y cuando la distinción no es posible a pesar de tener una pieza de resección (habitualmente tras colectomía urgente) hablamos de colitis indeterminada.

Tabla 1. Diferencias entre la CU y la EC según Lennard-Jones.

Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Afectación de recto +/- colon	Afectación de la boca al ano
Continua	Discontinua
Mucosa	Transmural (fisura, absceso, fístula)
Engrosamiento de la muscular	Fibrosis (estenosis)
Depleción de mucina	Úlceras y agregados linfoides
Daño glandular	Granuloma (50-70%)

Tabla 2. Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de EC.

	Clinica o Endoscopia	Radiología	Biopsia	Pieza quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+	+	+	
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

Por su parte, el fenotipo de la enfermedad viene definido por la clasificación de Montreal tanto en EC como en CU⁴⁰ (Tablas 3 y 4), y es uno de los factores que más se relacionan con el impacto de la EII sobre las variables de salud a largo plazo.

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la EC.

Edad al diagnóstico (“Age” en inglés, representada con la A)	A1: <17 años A2: 17-40 años A3: >40 años
Localización (“Location” en inglés, representada con la L)	L1: ileon terminal L2: afectación de colon L3: ileon + colon L4: tracto digestivo alto (proximal al ileon terminal)
Comportamiento (“Behaviour” en inglés, representado con la B)	B1: Patrón inflamatorio B2: Patrón estenosante B3: Patrón penetrante p: se añade si hay afectación perianal asociada

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la CU.

Extensión (“Extent” en inglés, representada con la E)	E1: Rectal E2: Colon izquierdo E3: Extensa (proximal al ángulo esplénico)
Gravedad (“Severity” en inglés, representada con la S)	S0: Remisión clínica S1: Actividad leve S2: Actividad moderada S3: Actividad grave

Clínica de la CU y la EC

Aunque algunas manifestaciones clínicas pueden ser similares entre ambas entidades, las diferencias en la distribución y el patrón de afectación de las lesiones conllevan formas de presentación heterogéneas.

En los pacientes con CU la inflamación continua del recto y el colon produce típicamente diarrea sanguinolenta y clínica rectal. En pacientes con proctitis predomina el tenesmo rectal y la urgencia deposicional con o sin incontinencia fecal, mientras que en afectaciones más extensas puede predominar la diarrea sanguinolenta. Además, hasta un 10% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda tienen estreñimiento. A la exploración física se pueden observar signos clínicos de anemia, molestias abdominales y en casos más graves distensión abdominal. El tacto rectal puede ser doloroso, con dedil manchado de sangre y se pueden observar fisuras anales o “skin tags”, si bien la presencia de otras lesiones perianales como fístulas o abscesos debe hacer sospechar EC.

En pacientes con EC típicamente se produce dolor abdominal y diarrea con pérdida de peso. En aquellos con EC ileal suele predominar el dolor abdominal y la diarrea, aunque también se pueden producir cuadros suboclusivos cuando se complica con estenosis, o dolor en fosa ilíaca derecha con sensación de empastamiento o masa a la exploración cuando asocia alguna complicación penetrante. De forma similar a la CU, la EC limitada al colon se asocia a diarrea sanguinolenta y manifestaciones articulares, aunque en la EC de colon la afectación suele respetar el recto y asociar enfermedad perianal. La EC ileocólica suele manifestarse como diarrea y dolor abdominal con o sin febrícula, y puede presentar las mismas complicaciones que la afectación ileal. La afectación del tracto digestivo superior puede añadirse a cualquiera de las localizaciones anteriores y se asocia a un peor pronóstico. Suele cursar con un cuadro dispéptico e incluso vómitos, o bien dolor abdominal con diarrea y pérdida de peso si existe un patrón penetrante. La afectación perianal puede asociarse a cualquiera de los patrones anteriores de EC.

Por su parte, las manifestaciones extraintestinales aparecen en aproximadamente un tercio de los pacientes con EII, aunque varía entre diferentes estudios. Afectan principalmente a articulaciones (artritis seronegativa, sacroileitis o espondilitis anquilopoyética), piel (eritema nodoso, pioderma gangrenoso) y ojos (epiescleritis o uveítis), pero también puede afectar a hígado, pulmones o páncreas. La artritis periférica, las aftas orales, la epiescleritis y el eritema nodoso se asocian típicamente a la actividad inflamatoria de la enfermedad, mientras que la uveítis o la espondilitis anquilosante tienen un curso independiente. Por su parte, la asociación del pioderma gangrenoso o la colangitis esclerosante primaria con la actividad de la enfermedad no está claramente establecida⁴¹.

Morbilidad, mortalidad y consumo de recursos en pacientes con EII

La EII todavía se asocia a una elevada tasa de hospitalización. Si bien hay pocos datos y pueden variar significativamente entre diferentes países, según un metaanálisis basado en datos estadísticos nacionales de diferentes países europeos, las tasas de hospitalización por EC variaron entre 1,2 y 4,3 hospitalizaciones por 10.000 personas-año y las debidas a CU entre 0,7 y 4,7 por 10.000 personas-año entre 1994 y 2007⁴². Aunque datos recientes indican que el riesgo individual de hospitalización podría haber bajado en pacientes con EC en los últimos años⁴³⁻⁴⁵, aproximadamente un 50% requiere ser hospitalizado durante los primeros 10 años tras el diagnóstico⁴⁶. Por su parte, las tasas de hospitalización por CU también parecen haberse reducido según algunos estudios^{44,47}, pero según otros trabajos han permanecido estables⁴⁸. Por lo tanto, los datos en cuanto a las tasas de hospitalización son heterogéneos y en algunos casos incluso contradictorios⁴⁹.

Por su parte, el riesgo de cirugía parece haberse reducido en pacientes con EII^{49,50}, y los resultados publicados inicialmente en cohortes de centros de referencia podrían haber sobreestimado este riesgo en comparación con los estudios de base poblacional. En cualquier caso, el riesgo de cirugía todavía es del 30-50% en pacientes con EC durante los primeros 5-10 años⁴⁸, si bien en una cohorte holandesa de base poblacional se vio que el riesgo acumulado en pacientes con EC a lo largo de 5 años se redujo de un 42,9% a un 17,4%⁴⁵. En pacientes con CU el riesgo de colectomía es de aproximadamente un 10% durante los primeros 10 años⁵¹, un riesgo menor al publicado en estudios más antiguos.

Respecto a la mortalidad, aunque existen algunos datos contradictorios, se ha visto un aumento en la ratio de mortalidad global de los pacientes con EC de un 39% en comparación con la población general, asociado principalmente a cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad gastrointestinal y genitourinaria⁵². Los pacientes con CU no parecen tener mayor mortalidad que la población general⁵³.

El riesgo de cáncer colorrectal también aumenta en pacientes con EII, principalmente como resultado de la inflamación crónica intestinal⁵⁴⁻⁵⁶. En pacientes con EC es similar a la población general, aunque se ha visto un aumento significativo del 60% en pacientes con afectación de colon⁵⁷. Además, el riesgo relativo de tumores de intestino delgado es mayor en pacientes con EC respecto a la población general, aunque es una enfermedad relativamente rara y el riesgo absoluto es bajo. En pacientes con CU, un meta-análisis de

estudios poblacionales de EEUU, Canadá y Europa mostró un aumento del riesgo de cáncer colorrectal de 2,4 (IC95% 2,1-2,7), con un riesgo acumulado de menos del 1% a 10 años, 0,4-2,0% a 15 años y del 1,1-2,5% a 20 años⁵⁸.

El riesgo global de patología oncológica extraintestinal no aumenta en pacientes con EII respecto a la población general, aunque sí el de ciertos tipos de cáncer⁵⁹. Se ha visto que los pacientes con EC tienen mayor riesgo de tumores del tracto digestivo alto, pulmón, cáncer de piel no melanoma, vejiga y linfoma no Hodgkin, mientras que los pacientes con CU tienen mayor riesgo de leucemia y colangiocarcinoma⁶⁰, compensado por un menor riesgo de cáncer de pulmón. Los tratamientos con tiopurinas aumentan el riesgo global de cáncer, con un incremento del riesgo de linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda, cáncer de piel no melanoma y tumores del tracto urinario. Los anti-TNF aumentan el riesgo de melanoma y existen datos que asocian el desarrollo de linfoma T hepatoesplénico con el tratamiento combinado de anti-TNF y tiopurinas⁶¹.

Otro de los temidos efectos secundarios asociados a la inmunosupresión es el aumento en el riesgo de infecciones de cualquier tipo e infecciones oportunistas en pacientes tratados con biológicos⁶². Si bien en los ensayos clínicos el riesgo de infecciones graves no parece aumentar en pacientes tratados con anti-TNF α , en algunos estudios de cohortes se ha visto un aumento de este riesgo⁴⁹. Por lo tanto, ha habido datos contradictorios en este sentido, y aunque no se ha encontrado evidencia de que el tratamiento combinado biológico-inmunosupresor aumente aún más este riesgo, los amplios intervalos de confianza de las estimaciones realizadas no permiten excluir diferencias clínicamente relevantes⁶³.

2.1.2. Impacto social. Discapacidad y calidad de vida relacionada con la salud

De forma genérica se considera la discapacidad como la dificultad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, tanto laborales como sociales. La discapacidad de la EII afecta principalmente a individuos jóvenes, con un gran impacto socioeconómico y sobre la calidad de vida de estos enfermos².

El porcentaje de desempleo, de absentismo laboral y de discapacidad es mayor en pacientes con EII en comparación con la población general⁶⁴. El absentismo laboral afecta al 9-19% de los pacientes con EII, mientras que el 19-22% padece bajas prolongadas⁶⁵.

Se ha estimado que los pacientes con EII se encuentran enfermos una media de 4 semanas al año, y se ausentan del trabajo entre 3-6 semanas al año⁶⁶. Además, la EII afecta a las actividades familiares y sociales⁶⁷, y en un estudio retrospectivo se observó que la mediana de días perdidos para estas actividades fue de 17 días en pacientes con CU y de 20 días en pacientes con EC a lo largo de 6 meses⁶⁸.

En una cohorte europea reciente que ya consideraba el coste de los fármacos biológicos, todavía los costes asociados a la pérdida de productividad laboral por absentismo representaron el 16% del total en pacientes con EC y el 39% del total en pacientes con CU⁶⁹. Además, el absentismo laboral y el nivel de empleo se relacionan, al igual que la actividad inflamatoria de la EII⁷⁰⁻⁷², con la calidad de vida de los pacientes⁷³.

La EII empeora significativamente la calidad de vida con respecto a la de individuos sanos, si bien no hay una clara evidencia de que sea diferente a la de pacientes con otras patologías crónicas⁷⁴. Empeora durante los periodos de actividad de la enfermedad y, aunque los valores de calidad de vida son en general menores en pacientes con EC respecto a aquellos con CU, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambas entidades respecto a la calidad de vida global al estratificar por enfermedad activa o en remisión. En cualquier caso, en el contexto de pacientes en remisión aquellos con EC han mostrado tener puntuaciones significativamente peores en el componente mental de la calidad de vida en comparación con los pacientes con CU⁷⁵.

2.1.3. Impacto económico de la EII

Los sistemas sanitarios afrontan actualmente problemas de sostenibilidad financiera, mientras que los costes asociados al manejo de la EII siguen aumentando⁴⁸, representando actualmente una de las patologías gastrointestinales que implican mayor gasto⁷⁶. Así, en Europa, se ha estimado que la EII conlleva un coste directo sanitario de entre 4600 y 5600 millones de euros por año⁴⁸, según datos de la era prebiológicos. En este contexto, el interés por el uso de la telemedicina como medio para mejorar los servicios sanitarios a un menor coste ha crecido en los últimos años^{24,77,78}.

A diferencia de otras patologías crónicas, la EII afecta principalmente a individuos jóvenes entre la segunda y la cuarta década de la vida, durante el período de su máximo desarrollo personal y profesional⁷⁹. Esto genera un alto impacto médico, social y

económico, considerando tanto costes directos como indirectos. Si bien el impacto sobre los costes indirectos difiere según las políticas de salud en cada país, según un informe reciente representan el 46,5% de la repercusión económica total de la EII en España⁸⁰.

En cuanto al consumo de recursos sanitarios, en los estudios realizados en la era pre-biológicos más de la mitad se asociaban a hospitalizaciones y cirugías^{46,68,81}. Sin embargo, la medicación es actualmente la responsable de la mayoría de los costes sanitarios tanto en la EC como en la CU, sobre todo en base al coste de los fármacos biológicos^{69,82,83}. El alto coste de estos tratamientos se ha visto compensado al menos parcialmente por una aparente reducción del riesgo individual de hospitalización y de cirugías, aunque las hospitalizaciones todavía representan en torno al 20% de los costes sanitarios. Además, si bien el riesgo individual de hospitalización parece reducirse, se ha visto un aumento en las tasas de hospitalización posiblemente como consecuencia del aumento de la prevalencia de la enfermedad y de la edad de los pacientes⁸⁴. Otros costes relevantes en los costes sanitarios totales son las visitas a consultas externas, las pruebas endoscópicas o radiológicas y en menor medida las visitas a urgencias.

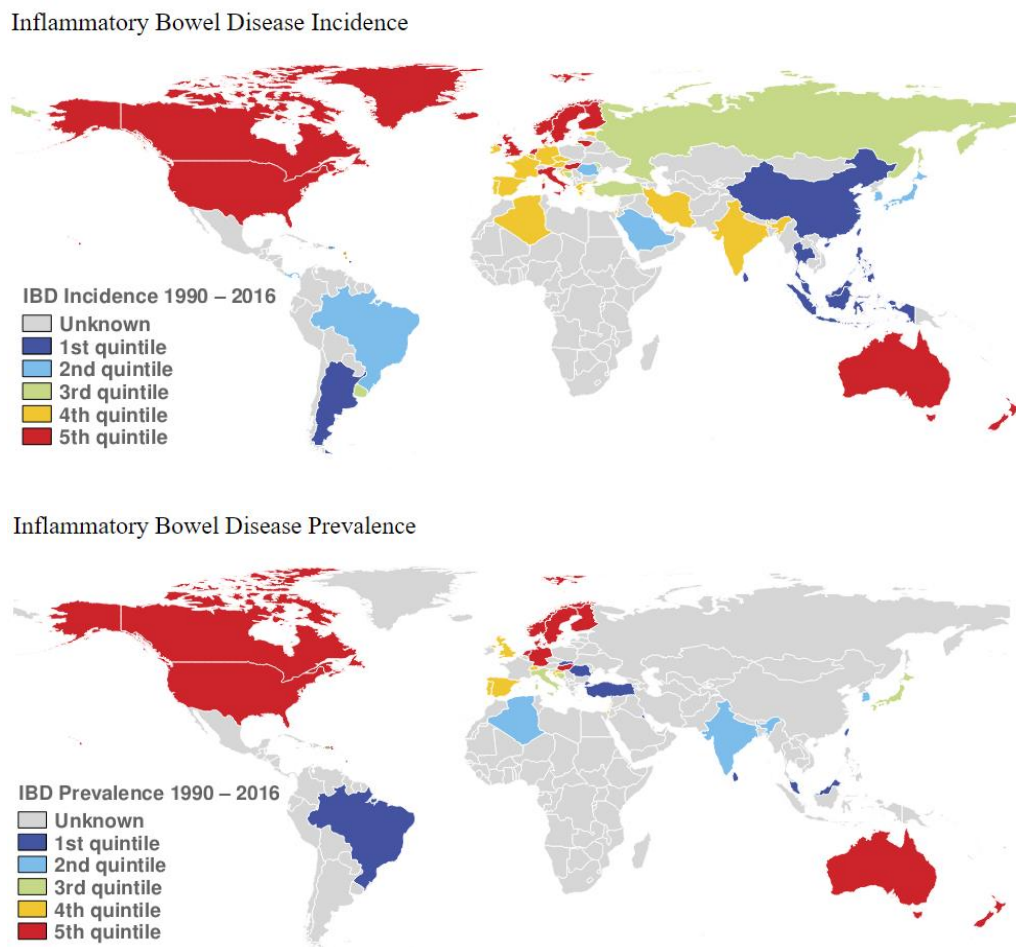
2.1.4. Magnitud del problema. Incidencia y prevalencia de la EII

La incidencia y prevalencia de la EII está aumentando y se ha convertido en un problema de salud pública en todo el mundo. Los datos de incidencia y prevalencia de la EII han sido tradicionalmente superiores en países occidentales, pero en las últimas décadas su incidencia está aumentando más en territorios de nueva industrialización de Sudamérica, Europa del este, Asia y África. Si bien hay una falta de conocimiento en su etiopatogenia y los factores de riesgo, la expansión de la EII parece relacionarse con los cambios de dieta y del medio ambiente asociados a la industrialización. Estas modificaciones inducen cambios en el microbioma que podrían aumentar el riesgo de EII, al inducir una respuesta inmunitaria exagerada y prolongada en pacientes con susceptibilidad genética.

En Europa, desde 1962 hasta 2010 la tasa de incidencia de la CU ha aumentado desde 6,0 hasta 9,8 por 100.000 habitantes-año, mientras que para la EC lo ha hecho desde 1,0 hasta 6,3 casos por 100.000 habitantes-año¹¹. Sin embargo, en una revisión de estudios de base poblacional que consideraba un periodo temporal más reciente (1990 hasta 2016), 16 de 22 estudios sobre EC (72,7%) y 15 de 18 estudios sobre CU (83,3%) registraron una estabilidad o un descenso en la incidencia de la EII en Norteamérica y Europa¹². En

cualquier caso, su inicio a una edad habitualmente joven y una relativamente baja mortalidad hacen que la prevalencia sea elevada en muchos países industrializados de Norteamérica, el norte y oeste de Europa y Oceanía (Figura 1). Así, la prevalencia de la EII se sitúa entre el 0,3-0,5% en Norteamérica^{12,85}, mientras que en Canadá la prevalencia era del 0,7% en 2018 y se prevé que aumente al 1,0% en 2030⁸⁶.

Figura 1. Incidencia y prevalencia de la EII en el mundo (adaptado de la página <https://people.ucalgary.ca/~ggkaplan/IBDG2016.html>)



Por su parte, en los países en vías de desarrollo el aumento en la incidencia y prevalencia es similar al registrado en países occidentales hace décadas. Así, en Brasil la incidencia anual de EC ha aumentado un 11,1% (IC95% 4,8-17,8) y la de CU un 14,9% (IC95% 10,4-19,6), y en Taiwan la incidencia de EC ha subido un 4,0% (1,0-7,1) y la de CU un 4,8% (1,8-8,0)¹². Este aumento progresivo en las tasas de incidencia en poblaciones muy

amplias como las de China o India podría generar decenas o cientos de millones de personas afectadas por EII en el mundo, con grandes diferencias en la evolución de la enfermedad entre países sobre todo inducidas por las limitaciones económicas⁸⁵.

Ante el gradiente este-oeste observado previamente en la incidencia de la EII, la European Crohn's and Colitis Organisation-Epidemiological Committee inició en 2010 un estudio epidemiológico para obtener datos prospectivos en diferentes regiones de Europa⁸⁷. Se incluyeron 1515 casos de EII diagnosticados durante 1 año, con una tasa de incidencia de 15,2 casos/100.000 personas-año, que correspondieron a 5,4 para la EC, 8,2 para la CU y 1,7 para la colitis pendiente de clasificar, valores que encajan en los amplios rangos de incidencia registrados para ambas entidades en los estudios europeos^{12,88}.

En España, la mayoría de datos no son recientes o tienen una representatividad limitada del conjunto de nuestro territorio. Sin embargo, la tasa de incidencia de la EII también ha aumentado en los últimos años^{16,17}. En Vigo se ha observado un aumento en la incidencia de la EII de 12,7 a 16,8/100.000 habitantes desde el período 1991-1993 hasta 2011¹². Además, en un registro retrospectivo realizado en 2012 en 5 centros de Ciudad Real, la prevalencia de la EC fue de 137.1/100.000 habitantes y la de la CU fue de 99.8/100.000 habitantes, con una tasa de incidencia media durante el período de 2000-2012 de 8,9 por 100.000 habitantes-año para la EC y de 5,6 por 100.000 habitantes-año para la CU⁸⁹.

Con la finalidad de mejorar la precisión en las tasas de incidencia actuales en España se ha desarrollado el estudio EpidemIBD⁹⁰. Este proyecto ha completado la inclusión de 3.627 casos incidentes de EII en 108 centros de España durante el año 2017. Actualmente se encuentra en fase de seguimiento para valorar los patrones de tratamiento y los resultados de salud, así como las posibles diferencias en la tasa de incidencia entre diferentes áreas geográficas dentro de nuestro propio país.

Ante el progresivo crecimiento en la magnitud del problema, es importante identificar factores relacionados con el desarrollo de la EII, con la finalidad de desarrollar medidas de prevención que consigan frenar este aumento. Además, la información epidemiológica es esencial para guiar las políticas de salud en el futuro y plantear nuevos modelos asistenciales. En este sentido, existen datos de que el empoderamiento del paciente con EII mediante eHealth podría mejorar el cumplimiento terapéutico y hacer un ajuste más rápido del tratamiento²⁷, lo que podría ofrecer una solución potencial para afrontar una patología cuya incidencia, prevalencia y costes están aumentando globalmente.

2.1.5. Evolución del tratamiento y seguimiento de la EII

Durante décadas el tratamiento de la EII se ha basado en salicilatos, corticoides y tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina), si bien metotrexato se ha utilizado en la EC. Aunque muchos aspectos de la etiopatogenia son desconocidos, los avances en el conocimiento de la EII han permitido desarrollar nuevas dianas terapéuticas.

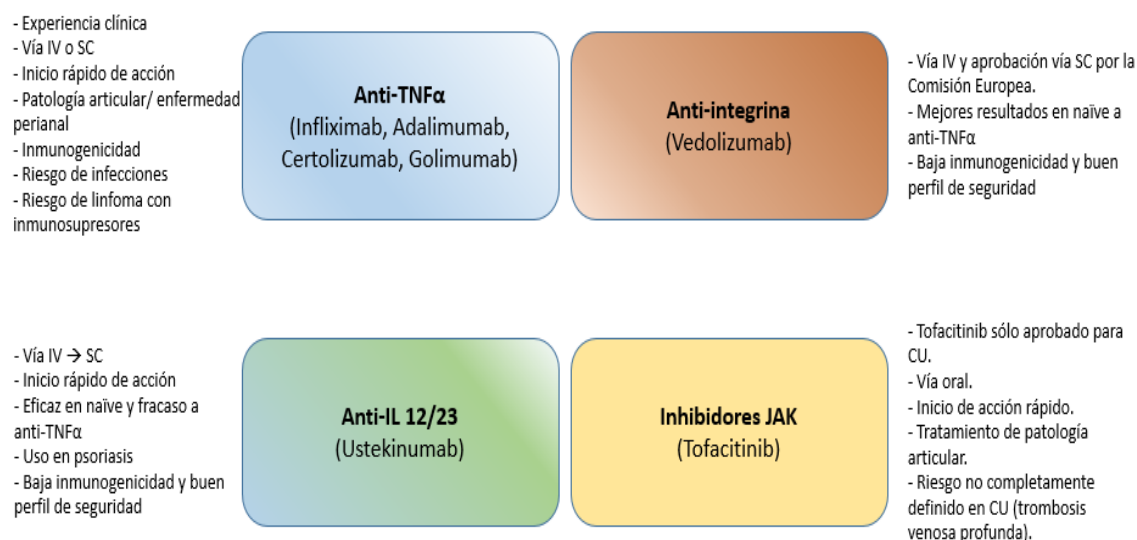
El tratamiento con corticoides es útil en la inducción de la remisión en EII, y con esta indicación también pueden emplearse los salicilatos (orales y tópicos) en pacientes con CU leve-moderada⁹¹. Para el mantenimiento de la remisión se han mostrado eficaces los salicilatos en pacientes con CU y las tiopurinas en pacientes con EC y CU, si bien en el contexto de la CU corticodependiente es superior la azatioprina⁹²⁻⁹⁴. En cualquier caso, tanto los salicilatos como las tiopurinas tienen un impacto limitado en el curso evolutivo de la enfermedad en los casos más graves⁹⁵. Además, las tiopurinas pueden inducir efectos adversos que obligan a su retirada en un 10-20% de los casos⁹⁶, y aunque se utilizan habitualmente durante periodos de tiempo prolongados, ha sido muy debatida la duración más adecuada del tratamiento y su seguridad a largo plazo.

Por estos motivos, en los últimos 20 años se han empleado los fármacos biológicos, que también se usan en combinación con tiopurinas y otros fármacos. Tras la aprobación de Infliximab en 1999 para el tratamiento de la EC en adultos, otros anti-TNF α (Adalimumab y Certolizumab en la EC, así como Adalimumab y Golimumab en la CU) se han utilizado para el manejo de la actividad inflamatoria. Algunos datos recientes indican que los fármacos biológicos reducen la necesidad de hospitalización⁴⁵ y cirugías^{45,51} con una mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, los anti-TNF α pueden tener falta de respuesta en el 10-30% de los casos y pérdida de respuesta secundaria en el 25-45% de los pacientes el primer año⁹⁷, principalmente por inmunogenicidad⁹⁸. Así, se han desarrollado otras opciones terapéuticas más eficientes y seguras.

Más allá del bloqueo del TNF α , se han estudiado nuevos biológicos dirigidos hacia otras dianas terapéuticas, como IL-12/IL-23, IL-6, IL-13 e IL-17, así como el bloqueo de la adhesión linfocitaria a través del bloqueo de las integrinas y las moléculas de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1), expresada principalmente en las células endoteliales del intestino. Algunos de estos fármacos como Ustekinumab (dirigido hacia

la subunidad p40 de las IL-12/IL-23) o Vedolizumab (anti-integrina $\alpha 4\beta 7$) se han mostrado eficaces y han sido ya aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la EC y la CU, con baja inmunogenicidad y un perfil de seguridad excelente. Más recientemente Tofacitinib, un inhibidor no selectivo de las janus kinasas (JAK, principalmente JAK1 y JAK 3), ha sido aprobado para su uso en CU (Figura 2).

Figura 2. Panorama actual de tratamiento con biológicos e inhibidores JAK en la EII (adaptado de Click B, et al.⁹⁹).



Otras moléculas con similares mecanismos de acción, pero en fase de ensayo clínico son etrolizumab (anti-integrinas $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$) y risankizumab (dirigido hacia la subunidad p19 de la IL-23) ambos indicados para EC y CU. Por otra parte, los inhibidores de JAK han supuesto una revolución en el manejo terapéutico puesto que por su mecanismo de acción permiten el bloqueo simultáneo de varias interleucinas. Filgotinib y Upadacitinib, que son inhibidores selectivos de las JAK1, también se encuentra en fase de ensayo clínico con la indicación de tratamiento para la EC.

Además, se están desarrollando tratamientos con nuevos mecanismos de acción, como el bloqueo de la salida de los linfocitos desde los ganglios linfáticos a través del uso de agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (ozanimod, etrasimod, amiselimod, etc.). También se han estudiado fármacos aprobados para otras enfermedades. Apremilast,

utilizado en pacientes con psoriasis, es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que regula la cascada inflamatoria a nivel intracelular y se está ensayando en pacientes con CU.

Por lo tanto, se está avanzando hacia una medicina personalizada con el uso de terapias biológicas y pequeñas moléculas dirigidas a componentes del sistema inmunitario adquirido e innato. Sin embargo, es necesario seguir avanzando en la investigación de marcadores fiables que permitan predecir la respuesta a cada tipo de fármaco.

Otras aproximaciones terapéuticas en EII

La aféresis es otra herramienta que también ejerce un efecto inmunomodulador de forma segura mediante la adsorción de granulocitos y monocitos de forma selectiva (granulocitoaféresis), o también de linfocitos de forma no selectiva (leucocitoaféresis). Se ha utilizado principalmente en pacientes con CU corticodependientes o corticorrefractarios, sobre todo en aquellas situaciones en que los inmunosupresores o biológicos no consiguen una respuesta completa o no son considerados seguros¹⁰⁰.

Otras opciones orientadas a la modulación de la dieta y la microbiota también han mostrado buenos resultados. Así, el trasplante de microbiota fecal ha conseguido inducir la remisión clínica en un porcentaje relevante de pacientes con EC, CU y reservoritis¹⁰¹. Por otra parte, la nutrición enteral exclusiva ha sido ampliamente utilizada para inducir la remisión en pacientes pediátricos con EC. En esta línea, aunque con algunas controversias en cuanto a su eficacia, nuevas recomendaciones aconsejan una dieta rica en frutas y verduras con una reducción del consumo de grasas de origen animal, así como de fibra no digerible durante los brotes de actividad¹⁰².

Finalmente, no hay que olvidar que la cirugía no necesariamente representa un fracaso del tratamiento y actualmente se considera una opción terapéutica más. Esto es válido tanto en la EII complicada, como en aquellos casos en que la toxicidad farmacológica prolongada superaría los riesgos de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.

Nuevos objetivos generales en el seguimiento de la EII

Además de la utilización de tratamientos adecuados para el control de la inflamación, es necesario realizar un seguimiento estrecho y ajustado al curso evolutivo de la EII en cada caso. Este concepto de seguimiento intenta conseguir la remisión profunda a través del

“treat to target”, propuesto en el programa STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*)¹⁰³.

Para ello, actualmente disponemos de varias herramientas no invasivas para la medición de la actividad inflamatoria. El uso combinado de variables reportadas por el paciente (“*patient reported outcomes*”: PROMs) y biomarcadores como la calprotectina fecal (CF) han mostrado buena precisión diagnóstica para cribar la actividad inflamatoria. Además, ya se han desarrollado PROMs y sistemas de CF medidos por el paciente en su domicilio, lo que les convierte en herramientas útiles para su uso en programas de telemedicina.

2.2. APLICACIÓN DE LAS TICs EN LOS SERVICIOS SANITARIOS

El desarrollo de las TICs se ha utilizado para mejorar la prestación de servicios en diferentes ámbitos de la vida diaria. En lo referente a los servicios sanitarios, las mejoras introducidas en las TICs han impulsado el desarrollo de la telemedicina y de otros sistemas relacionados con la atención de la salud a distancia.

En las últimas décadas, los avances tecnológicos se han producido de forma cada vez más rápida. Desde la utilización de los primeros programas de telemedicina moderna a través de circuitos cerrados de televisión en los años 60, la posterior digitalización de los medios de comunicación ha favorecido un mayor desarrollo de estos programas. Ya en los últimos 25 años, ha sido la expansión de Internet, con conexiones cada vez más potentes y a un menor coste, la que ha expandido el uso de la telemedicina.

Más allá de la explosión mundial de Internet, en nuestro medio han confluído también grandes cambios en el ámbito social, económico, cultural, político e incluso epidemiológico, habiendo condicionado todos ellos la necesidad de desarrollar nuevos programas de salud más eficientes. Esta necesidad ha motivado el interés definitivo de los sistemas nacionales de salud por las TICs, con la finalidad de favorecer el acceso a una atención de calidad y centrada en el paciente, con un mejor perfil de coste-efectividad. Este interés cobra su sentido en un momento en el que existen problemas de financiación y sostenibilidad, agravados en el caso concreto de la EII por el aumento progresivo de su prevalencia.

2.2.1. Telemedicina: Concepto general

La telemedicina se refiere a la aplicación de las TICs para la prestación de servicios de salud a distancia, sin necesidad de contacto directo con el paciente¹⁰⁴.

A pesar de la relativa simplicidad de esta definición y de otras similares que se han dado en los últimos 50 años, para comprender adecuadamente el contenido y las partes que componen la telemedicina se requiere un abordaje multidimensional. Por lo tanto, no es un concepto cerrado y único, pudiendo encontrar diferentes programas de telemedicina según los recursos tecnológicos empleados, los interlocutores que participan y la finalidad con la que interaccionan. La importancia de estos componentes radica en que pequeñas modificaciones en cada uno de ellos puede producir grandes cambios en los efectos y los costes. Este hecho, junto con los cambios tecnológicos y socioeconómicos acontecidos, explica la diferente aplicabilidad que ha tenido la telemedicina a lo largo del tiempo.

2.2.2. Origen y evolución de la telemedicina

Más allá del uso de las TICs para la prestación de servicios sanitarios en zonas remotas, el interés depositado en la telemedicina radica en nuevas necesidades que han ido surgiendo en las sociedades. El aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas¹⁰⁵ en todo el mundo ha puesto de manifiesto la necesidad de optimizar la prevención primaria, pero también los recursos sanitarios para ofrecer una atención de calidad, personalizada y al mismo tiempo equitativa. Además, la confluencia de factores económicos, culturales y políticos a lo largo de la historia imprimen a esta disciplina un carácter dinámico, que no sólo se explica por las sucesivas innovaciones tecnológicas.

El nacimiento de la telemedicina

El momento en el que se establece el nacimiento de la telemedicina depende de la consideración de este término como un acto médico realizado a distancia por cualquier vía, o bien a través del uso de las TICs. En este último supuesto, la telemedicina se inicia con el desarrollo de las líneas telegráficas a mediados del siglo XIX, y posteriormente las líneas telefónicas utilizadas para la transmisión de datos médicos. Uno de los primeros hitos registrados es el uso de líneas telefónicas que el médico holandés Willem Einthoven

realizó a principios del siglo XX para enviar datos electrocardiográficos de pacientes a 1,5 km de distancia, según se describe en su artículo “Le Télécardiogramme”¹⁰⁶.

Además de las líneas telefónicas, las ondas de radio también se utilizaron durante la primera mitad del siglo XX. Una de las imágenes de este hecho es la portada publicada en abril de 1924 en la revista Radio News, donde se ilustra la posible llegada del médico por radio, a través de un sistema que se imagina como una pantalla y un altavoz.

Figura 3. Portada de la revista “Radio News”, de abril de 1924.



Precisamente, las ondas de radio representaron el principal medio de comunicación de los primeros programas de telemedicina, en los que las entidades militares, aeronáuticas y espaciales han sido pioneras. De hecho, en España los inicios de la telemedicina partieron de las Fuerzas Armadas Españolas¹⁰⁷, cuando en 1930 se estableció el primer centro español de consultas radiomédicas en los hospitales de la Armada¹⁰⁸.

El desarrollo de la telemedicina moderna

Tras el uso de las líneas telefónicas y las ondas de radio, la incorporación de los sistemas de comunicación electrónica dio paso a la telemedicina moderna entre los años 50 y 70. La implantación de estos nuevos sistemas se debió a la iniciativa de varias organizaciones militares y espaciales, pero también al esfuerzo de investigadores particulares. La evolución de la telemedicina moderna a menudo se ha dividido en 3 eras, según se ha producido la digitalización de los sistemas de comunicación y su accesibilidad a una población más amplia con el abaratamiento de sus costes¹⁰⁹.

Primera era de la telemedicina

La primera era de la telemedicina se desarrolló en los años 70 y se focalizaba en la atención médica como su única función. En este contexto, Thomas Bird acuñó por primera vez el término telemedicina. Las tecnologías empleadas se basaban en circuitos cerrados de televisión y vídeo, pero también se iniciaron las comunicaciones por satélite.

Algunos ejemplos de los primeros sistemas de telemedicina moderna están relacionados con la telepsiquiatría y la teleradiología. Así, en 1964 estos sistemas permitieron la comunicación bidireccional entre el Instituto Psiquiátrico de Nebraska y el hospital estatal Norfolk, para favorecer consultas formativas a distancia de psiquiatras a médicos generales¹¹⁰. Otro ejemplo que representa un paradigma del uso de la televisión como medio de comunicación en tiempo real entre médicos y pacientes se desarrolló entre el Hospital General de Massachusetts y el aeropuerto Logan de Boston en 1967, que utilizaba un circuito audiovisual a través de microondas¹¹¹.

Por otra parte, el desarrollo de las comunicaciones por satélite en las grandes expediciones espaciales de los años 60 permitió el nacimiento de la telemedicina móvil. Estos primeros sistemas estaban diseñados para monitorizar las constantes vitales de los astronautas. En la década de los 70, las comunicaciones por satélite permitieron realizar videoconsultas desde centros hospitalarios a poblaciones aisladas de Alaska y Canadá^{112,113}.

Sin embargo, durante esta época los datos audiovisuales eran difíciles de almacenar y no estaban integrados con otros datos clínicos. Por otra parte, los costes no permitían su aplicación extendida a la población y conforme los gobiernos terminaban de aportar financiación muchos proyectos finalizaron antes de que hubieran madurado.

Segunda era de la telemedicina

Tras un período de estancamiento de aproximadamente 10 años, volvió a surgir el interés por la telemedicina a finales de los 80, como resultado de la digitalización de las telecomunicaciones. Se produjeron sucesivas innovaciones en los 90 con la utilización de varios medios, desde líneas telefónicas hasta redes digitales de servicios integrados, lo cual permitió integrar imagen y sonido con mayor velocidad. Con estos nuevos medios y el mayor uso del ordenador por la sociedad, se intentó acercar los servicios sanitarios al entorno del paciente, lo que permitió desarrollar la telemonitorización.

En esta segunda era comenzó un mayor interés en la estandarización de la informática y telemática sanitaria como medio de subsistencia. Esto fue posible gracias a iniciativas de organizaciones como la Comisión Europea y el Comité Europeo de Normalización (CEN), a través del CEN/TC251, o la familia de normas ISO/IEEE11073 (International Organization for Standardization/Institute of Electrical and Electronics Engineers). En este sentido, en España las actividades se canalizan por el Comité Técnico AEN-CTN139 de normalización de las TICs para la salud¹¹⁴. A diferencia de sus predecesores, los sistemas creados al amparo de estos órganos están centrados en la rentabilidad y sostenibilidad.

En esta época, la clínica Mayo tuvo una amplia aportación de servicios de telemedicina (“*telementoring*”) con hospitales de otros países mediante sistemas de comunicación por satélite. En España, en 1996 se inauguró durante la campaña de Bosnia-Herzegovina la Unidad de Telemedicina en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, que se considera la primera unidad de telemedicina moderna en nuestro país¹⁰⁷. Se establecieron sesiones de videoconferencia vía satélite y los enlaces se realizaron por medio de redes digitales de servicios integrados de 64 Kilobytes por segundo. El principal problema era el alto coste que tenían las líneas de banda ancha para transmitir datos a gran velocidad.

Tercera era de la telemedicina

Se desarrolló a partir del siglo XXI, mediante tecnologías más baratas y accesibles a una mayor población. Empezaron a centrarse los esfuerzos en elegir la mejor tecnología para cada propósito según criterios de calidad, costes y accesibilidad. La mayor velocidad de Internet a menor coste permitió el desarrollo de la salud electrónica (eHealth). El

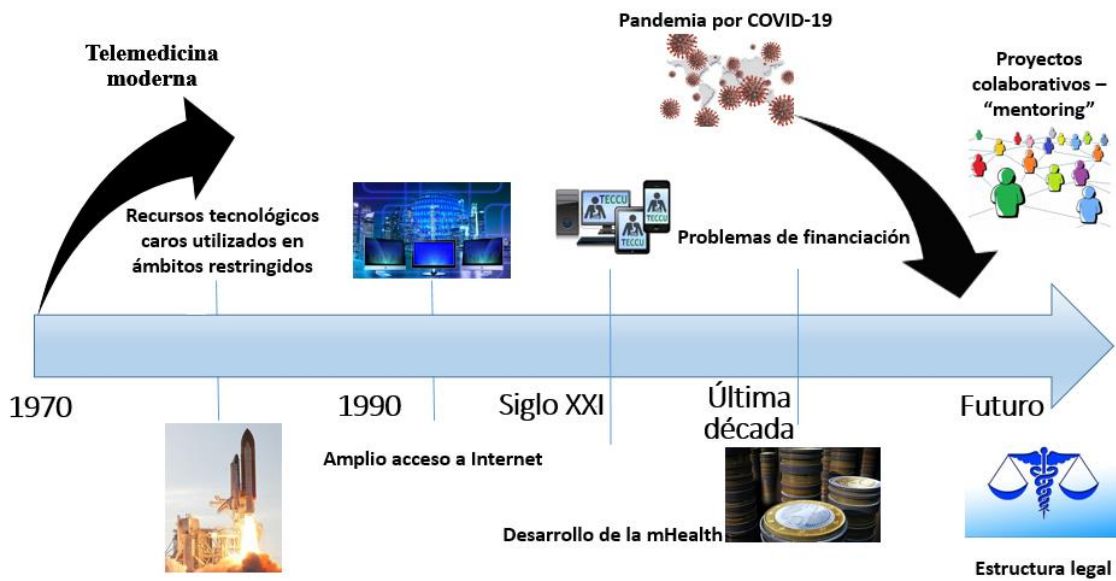
Observatorio Mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la eHealth informó en 2015 del aumento en el uso de programas eHealth en diferentes países¹¹⁵.

Este periodo se ha denominado como era de los datos, debido a la capacidad de obtener nuevas fuentes de información, de transmitir y almacenar grandes cantidades de datos. Actualmente, la información sanitaria se puede obtener de fuentes heterogéneas (historias electrónicas, plataformas web, wearables, etc) y estar relacionada con datos epidemiológicos, nutricionales, o con las ómicas (como la genómica, transcriptómica o metabolómica). En estas circunstancias, las herramientas convencionales de análisis no sirven para abarcar la ingente cantidad de información disponible.

En este sentido, se están utilizando técnicas de Big Data para integrar una gran cantidad de datos que, utilizando métodos de inteligencia artificial, permiten generar modelos de predicción que ayudan a la gestión clínica y la atención médica personalizada. De esta forma, la creación de líneas de Internet cada vez más eficientes y baratas, junto con el desarrollo de la comunicación digital móvil, han acelerado definitivamente los avances en los nuevos sistemas de telemedicina. Estos recursos disponen de un amplio rango de posibilidades con la incorporación de aplicaciones web (e-mail, teleconsultas y conferencias por Internet) y programas multimedia (imagen digital y vídeo).

La accesibilidad a tecnologías más eficientes ha ampliado el interés por los factores relacionados con la aceptabilidad de su uso por pacientes y profesionales, así como por el impacto de estos programas sobre los PROMs y los sistemas nacionales de salud. En un momento en que se necesita mejorar el perfil de coste-efectividad de los modelos sanitarios, se han establecido además cambios legislativos para adaptar el marco legal a las nuevas necesidades en la prestación de servicios de salud a distancia. De hecho, estas necesidades se han agravado con la reciente pandemia por COVID-19 (Figura 4).

Figura 4. Origen y evolución de la telemedicina.



Todos estos cambios se han intentado plasmar en múltiples definiciones de telemedicina. Además, esta realidad cambiante ha ido generando nuevos conceptos relacionados, como son la telesalud (telehealth), salud electrónica (eSalud o eHealth) y salud móvil (mSalud o mHealth). Han surgido muchos más neologismos, pero a continuación se incidirá en aquellos que representan los principales hitos del uso de las TICs en el ámbito sanitario.

2.2.3. Conceptos desarrollados con el uso de las TICs a lo largo del tiempo

Desde el uso de los nuevos sistemas de telecomunicación en el ámbito sanitario a partir de la segunda mitad del siglo XX, se han desarrollado nuevos conceptos referidos a la atención sanitaria a distancia. Estos representan los cambios tecnológicos, así como las diferentes tendencias de la sociedad en general y de los cuidados de salud en particular¹¹⁶.

Definición de telemedicina

En las diversas definiciones de telemedicina existen diferencias en función de los usuarios que participan (médico-paciente, médico-médico...), el contexto en el que se desarrollan, los medios tecnológicos y la finalidad del proceso de comunicación¹¹⁷. Sin embargo, la

mayoría coinciden en un núcleo común: la comunicación y la transmisión de información a distancia, relacionada con cuidados médicos o con información de salud.

Etimológicamente la telemedicina se refiere al uso de la medicina a distancia, si bien este concepto tan genérico puede llevarnos a ejemplos de telemedicina en épocas remotas. La telemedicina se entiende a partir del desarrollo de las TICs, y las definiciones relacionadas con la telemedicina moderna incluyen en la mayoría de casos estas tecnologías. En este sentido, la primera definición de telemedicina la dio Thomas Bird a principios de los 70:

"La Telemedicina es la práctica de la Medicina sin la confrontación física usual entre el paciente y el médico, a través de un sistema de comunicación audiovisual"¹¹⁸.

Muchas definiciones posteriores coinciden en el uso de las TICs para la prestación de servicios de salud a distancia, con el objetivo de mejorar los resultados en salud. Una de las más utilizadas y con mayores matices es la última definición de la OMS en 2010:

“Aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones, investigación y evaluación, y educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades”¹¹⁹.

Por lo tanto, la definición de la OMS no se refiere exclusivamente a la prestación de cuidados médicos, sino que también incorpora el concepto de atención a la salud. Precisamente esta distinción marca una de las diferencias entre los conceptos de telemedicina y telesalud, si bien hay organismos que consideran ambos términos como equivalentes. Así, la *American Telemedicine Association* define la telemedicina como:

“El intercambio de información médica entre distintos lugares utilizando medios de comunicación electrónicos, lo que mejora el estado de salud del paciente. La telemedicina tiene múltiples aplicaciones y servicios, que incluyen herramientas inalámbricas, e-mail, comunicación por vídeo bidireccional, smartphones y otros sistemas de telecomunicación”¹²⁰.

Por lo tanto, la telemedicina es un concepto multidimensional. Además, basándonos en las múltiples combinaciones posibles de los sistemas tecnológicos utilizados, la finalidad con la que se desarrollan, las diferentes interfaces humano-tecnológicas, las estructuras de las organizaciones y los recursos humanos que las emplean, surgen nuevos conceptos derivados de la telemedicina. Todos ellos pueden compartir una o varias de estas dimensiones, lo cual hace que sus rangos de actividad estén solapados, tanto que a veces se utilizan los diferentes términos confusamente con un sentido de equivalencia.

Los principales conceptos que se han ido generando a lo largo del tiempo pueden ser agrupados en 4 dominios diferentes, y a su vez estos subdividirse en clases. La consideración de dominio no necesariamente refleja un campo de conocimiento más amplio, sino aquellos que representan los principales hitos del uso de las TICs en salud. Los 4 dominios son, por orden cronológico: telemedicina (1905-1969), telehealth (1978), e-Health (1999) y m-Health (2003)¹¹⁶. Existen otros muchos términos que han ido apareciendo, en un intento de reflejar las rápidas innovaciones tecnológicas acontecidas.

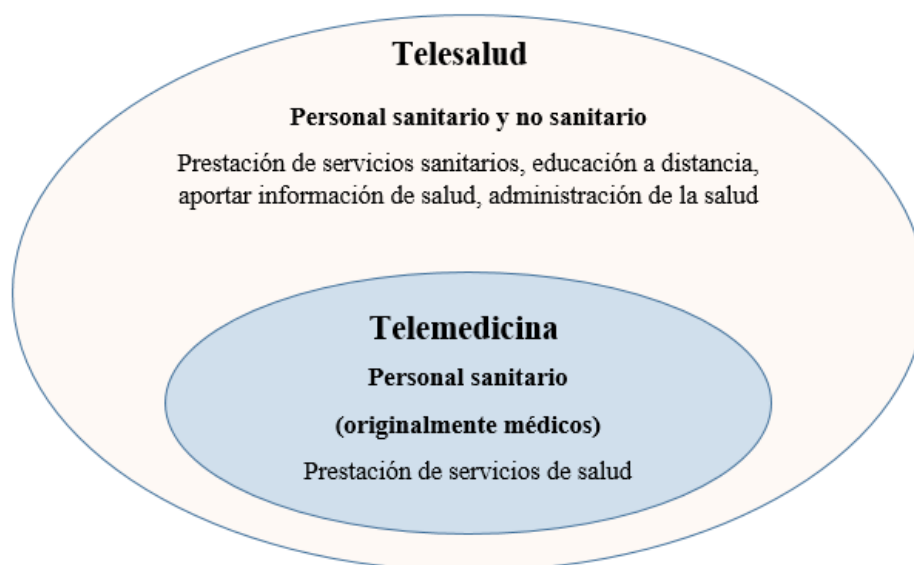
Definición de telesalud (telehealth)

El término telemedicina se ha empleado originariamente con un sentido de atención a la persona enferma, con la finalidad de diagnosticar y tratar a distancia determinadas patologías. Ha sido al asociar también la gestión de la salud desde la perspectiva de la prevención cuando ha surgido el concepto de telesalud.

Como hemos visto, la *American Telemedicine Association* se refiere a la telemedicina como la prestación de cuidados de salud a distancia en todas sus facetas, sin diferenciarlo de la telesalud. Sin embargo, la telemedicina se refiere principalmente a la prestación de servicios de salud generalmente por personal sanitario, mientras que la telesalud es un término más amplio que abarca además el uso de las TICs para aportar elementos

educativos a personas no necesariamente enfermas (incluidos otros profesionales), así como para fomentar la administración de la salud (programas de salud y prevención, estudios epidemiológicos, etc)¹²¹. Además, en la telesalud algunas de estas acciones pueden realizarse tanto por profesionales sanitarios como no sanitarios¹²² (Figura 5).

Figura 5. Esquema de la relación entre los conceptos telesalud y telemedicina.



En cualquier caso, desde un punto de vista médico-legal se ha recalcado la necesidad de utilizar TICs seguras. Los medios de comunicación incluyen sistemas en tiempo real, (mensajería instantánea, llamadas telefónicas o videoconferencia, etc.), así como sistemas asincrónicos (fax, e-mails, grabaciones de audio o vídeo, sistemas “store and forward”, etc.). Sin embargo, no todos ellos permiten garantizar la confidencialidad de los datos y, por lo tanto, hay que tener en cuenta que cualquier acto de telemedicina o telesalud debe ser realizado a través de canales seguros para ser considerados como tales.

Definición de salud electrónica (eHealth)

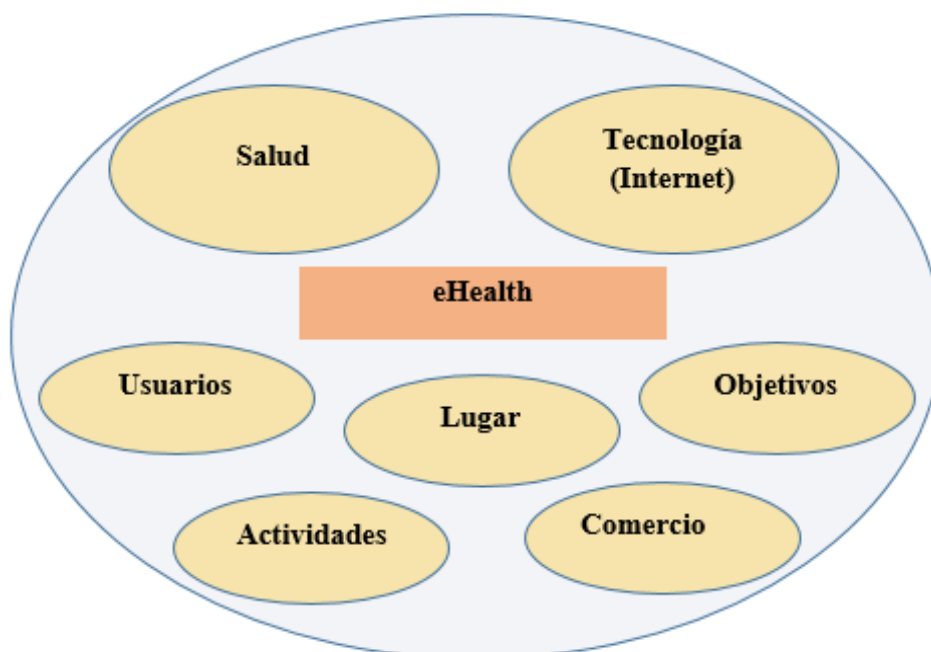
El concepto de *eHealth* fue introducido a finales de los años 90, estando en parte solapado con la telemedicina y fuertemente asociado con la proliferación y la mayor funcionalidad de Internet. Situado en la intersección entre la informática médica, la salud pública y el interés comercial, se refiere a la aportación de información y servicios de salud a través de Internet y las tecnologías relacionadas. En un sentido más amplio, se entiende incluso

como un nuevo modo de pensar que implica el uso de las TICs para favorecer el trabajo en equipo durante la prestación de estos servicios¹²³.

En una revisión sistemática sobre definiciones de *eHealth* publicadas en las principales bases de datos bibliográficas de medicina y en la literatura gris, se observó que todas se centraban en la salud y las tecnologías empleadas para la transmisión de datos¹²⁴. El término salud se utiliza habitualmente en el sentido de la prestación de servicios y con sistemas de salud o industria de la salud, pero también como empoderamiento del paciente para mantener su propia salud. Por su parte, el término tecnología abarca un amplio rango de medios electrónicos de comunicación (incluyendo televisión interactiva, asistentes digitales personales, etc.), si bien es Internet la tecnología más nombrada, relacionada con su uso a través del ordenador y más recientemente con smartphones.

Los datos transmitidos con fines de salud a través de Internet van desde datos de información, educativos y productos comerciales, hasta servicios de salud ofrecidos por profesionales, no profesionales, empresas o los propios consumidores^{125,126}. Así, más allá de la salud y la tecnología, algunas definiciones también incluyen aspectos relacionados con los usuarios que prestan los servicios, las actividades desarrolladas, el lugar en el que se desarrollan, sus objetivos, el trabajo en equipo o los usos comerciales (Figura 6).

Figura 6. Principales contenidos de las definiciones de eSalud (eHealth) registradas.



De la misma forma que Internet permitió el desarrollo de la *eHealth*, su adaptación a las nuevas necesidades de la sociedad ha generado la segunda generación de Internet o web 2.0, con herramientas que se centran en la colaboración entre pacientes y profesionales sanitarios. De este concepto han derivado la Medicina 2.0 y la Salud 2.0. Los principios que rigen su uso son la participación, la apomediación, la colaboración a través de las redes sociales y la transparencia, si bien existe un riesgo de imprecisión en sus contenidos. Los principales recursos utilizados son las redes sociales (YouTube, Flickr, Facebook, Twitter, etc), páginas web y blogs.

Por otra parte, con la evolución de los recursos digitales desde la proliferación de Internet aparece el concepto de salud digital. Es un campo de conocimiento que, si bien está relacionado con la eHealth, cubre también la informática avanzada. Si antes se han presentado las 3 eras de la telemedicina, la salud digital se ha considerado como una cuarta oleada en la que convergen la revolución digital y la genómica con la salud, la asistencia sanitaria y la sociedad¹²⁷. Ésta engloba nuevas áreas como el Big data y la inteligencia artificial, necesarios para analizar información no abarcable con los métodos computarizados tradicionales, como la genómica, los datos epidemiológicos masivos, etc. Así, se permite el almacenamiento, análisis y aplicación de los datos para generar conocimiento sobre individuos, comunidades y poblaciones en su conjunto.

Definición de salud móvil (mHealth)

El dominio mHealth se introdujo en la literatura en 2003 en respuesta a la expansión de la comunicación móvil, como un área de trabajo que se distingue por la evolución de los medios tecnológicos empleados en eHealth. Utiliza cualquier tecnología sin cables (Bluetooth, GSM, GPRS/3G;4G, Wi-Fi, WiMAX, etc.) para transmitir datos y servicios de salud a través de dispositivos móviles cuya ubicuidad ha aumentado progresivamente, como Tablets, asistentes personales digitales, smartphones, *wearables* (dispositivos vestibles), etc. El Observatorio Mundial de Cibersalud de la OMS define la mHealth como el uso de los dispositivos móviles para la práctica médica y la sanidad pública¹²⁸.

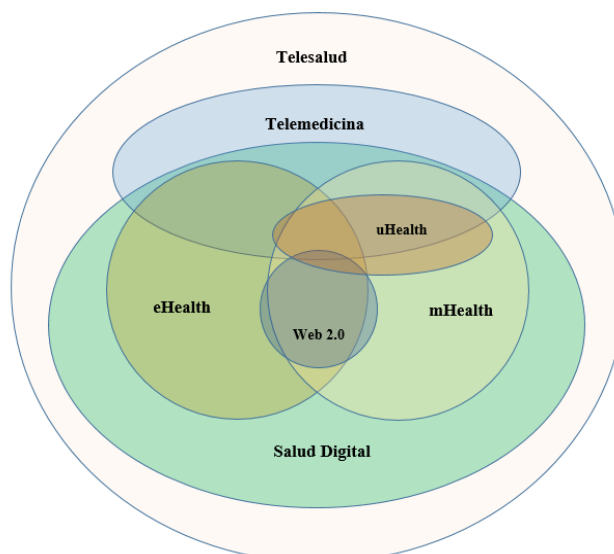
Aunque la mayor funcionalidad de Internet ha permitido el desarrollo de programas web más eficientes, todavía existe una alta tasa de abandono en el seguimiento de los programas de eHealth. Con la finalidad de reducir el problema, la mHealth se centra en

el uso de los dispositivos móviles para desplazar la atención sanitaria hacia el paciente, haciendo más accesibles estas intervenciones incluso en áreas remotas. De esta forma, surge la mHealth como una subdivisión de la eHealth, aunque también comparte funciones y abarca transversalmente parte de la telemedicina y la telesalud (Figura 7).

En los últimos años, el uso de los sistemas de comunicación móvil ha ido un paso más allá con la incorporación de *wearables*, del Internet de las cosas (red de objetos físicos que intercambian datos por Internet) y los servicios en la nube, que permiten obtener datos de forma continua en el entorno del paciente (o del individuo) mientras desarrolla su vida diaria. Surge así el término de salud ubicua (uHealth), como la transmisión de información y servicios sanitarios a través de redes y tecnología de computación ubicua¹²⁹. La computación ubicua podría entenderse como la integración de los nuevos dispositivos digitales en las acciones diarias de las personas, con la finalidad de facilitar dichas acciones con sistemas que al mismo tiempo intentan pasar desapercibidos.

Los límites entre los diferentes campos de conocimiento pueden variar según las diferencias que se han dado en las definiciones aportadas entre diferentes autores. Así, por ejemplo, algunos consideran la telemedicina un concepto más genérico que la telesalud, en la medida en que puede entenderse la telesalud como la “medicina guiada por el paciente o el consumidor”, y en otras ocasiones se utilizan como términos equivalentes. El esquema propuesto en la Figura 7 se diseña en base a las definiciones recogidas en esta tesis, que reflejan las aportadas en la mayoría de las revisiones.

Figura 7. Relaciones entre las principales disciplinas asociadas al desarrollo de las TICs en el ámbito sanitario.



2.2.4. Dimensiones relacionadas con el funcionamiento de los servicios de salud telemáticos.

Las definiciones de las disciplinas asociadas al uso de TICs en medicina y salud aportan un conocimiento general del contexto al que se refieren. Sin embargo, la telemedicina y las disciplinas derivadas son áreas multidimensionales^{116,130}, mientras que las definiciones habitualmente no permiten desglosar sus componentes. Estas limitaciones implican el uso impreciso de los conceptos y la falta de definición de sus límites. Para superar este problema, se ha recurrido a una clasificación taxonómica para analizar de forma sistemática las partes que las componen y la relación entre ellas. Esto permite¹²²:

- Adoptar una metodología adecuada para clasificar y comparar diferentes sistemas dentro de la misma o de diferentes disciplinas.
- Identificar las estrategias con un mejor perfil de eficacia y seguridad, ayudando a obtener algunos datos de costes.
- Implantar estos sistemas en la práctica médica, la investigación, la educación y las políticas de salud con un nivel de calidad adecuado.

Por lo tanto, no podemos asumir que todos los sistemas telemáticos son similares. Para comprenderlos y compararlos mejor es necesario realizar una clasificación multidimensional basada en sus funcionalidades, aplicaciones y las tecnologías empleadas. Además, el éxito en su funcionamiento también depende de factores externos que definen el contexto en el que se desarrollan los servicios de salud. En la Figura 8 aparecen representados los principales componentes a considerar en la caracterización de cada sistema, así como los factores externos que influyen en su implantación.

Funcionalidad o Finalidad

Esta dimensión incorpora todos los aspectos de los cuidados médicos relacionados con la prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación. Está compuesta principalmente por la teleconsulta, telediagnóstico, telemonitorización y mentoring. No son funcionalidades excluyentes y algunas de ellas pueden aparecer integradas en un

mismo sistema de telemedicina. Respecto a la telemonitorización, se utiliza principalmente para el control de patologías crónicas, incluso desde el domicilio del paciente. Por su parte, el mentoring sirve como ayuda prestada entre profesionales.

Aplicación (Especialidad médica o aplicaciones no clínicas)

Habitualmente no es esperable obtener los mismos resultados al usar una misma tecnología en diferentes especialidades médicas o patologías. Esta dimensión se refiere a los diversos tipos de servicios de salud que pueden ser administrados telemáticamente por diversas especialidades y subespecialidades. Los lugares en los que se sitúan los interlocutores y la modalidad de tratamiento son otros factores que pueden influir en la selección del tipo de tecnología. Así, por ejemplo, especialidades como Oftalmología, Radiología o Anatomía Patológica suelen utilizar sistemas de comunicación diferida, mientras que en salud mental se prefieren métodos de comunicación en tiempo real.

Además, los programas de telemedicina pueden ser utilizados para aplicaciones no clínicas, como procesos educativos, administrativos, de investigación o de salud pública.

Tecnología (infraestructura del sistema de comunicación)

Los recursos tecnológicos pueden diferenciarse en el diseño de la red de comunicación, el tipo de conexión a dicha red y la relación temporal en el intercambio de datos. El diseño de la red tiene en cuenta si se usan redes de diferente amplitud, redes privadas virtuales, Internet abierto o redes sociales, con aplicaciones y perfiles de seguridad diferentes. La conexión a la red se puede establecer con o sin cable, con diferentes anchos de banda y calidad de servicio (ondas de radio, líneas telefónicas, fibra óptica...). Por otra parte, la relación temporal en el intercambio de datos define sistemas de comunicación diferida o asincrónica (*store and forward*), o bien en tiempo real o sincrónica.

Los sistemas diferidos se han utilizado principalmente para transferir datos de imagen, monitorización de síntomas y/o educación a distancia. Los principales recursos *store and forward* son los e-mails, mensajes de voz, vídeos, páginas web, foros de Internet y de forma ampliamente utilizada en los últimos años las aplicaciones de telemonitorización vía web. Por su parte, los sistemas de comunicación sincrónicos conllevan la realización

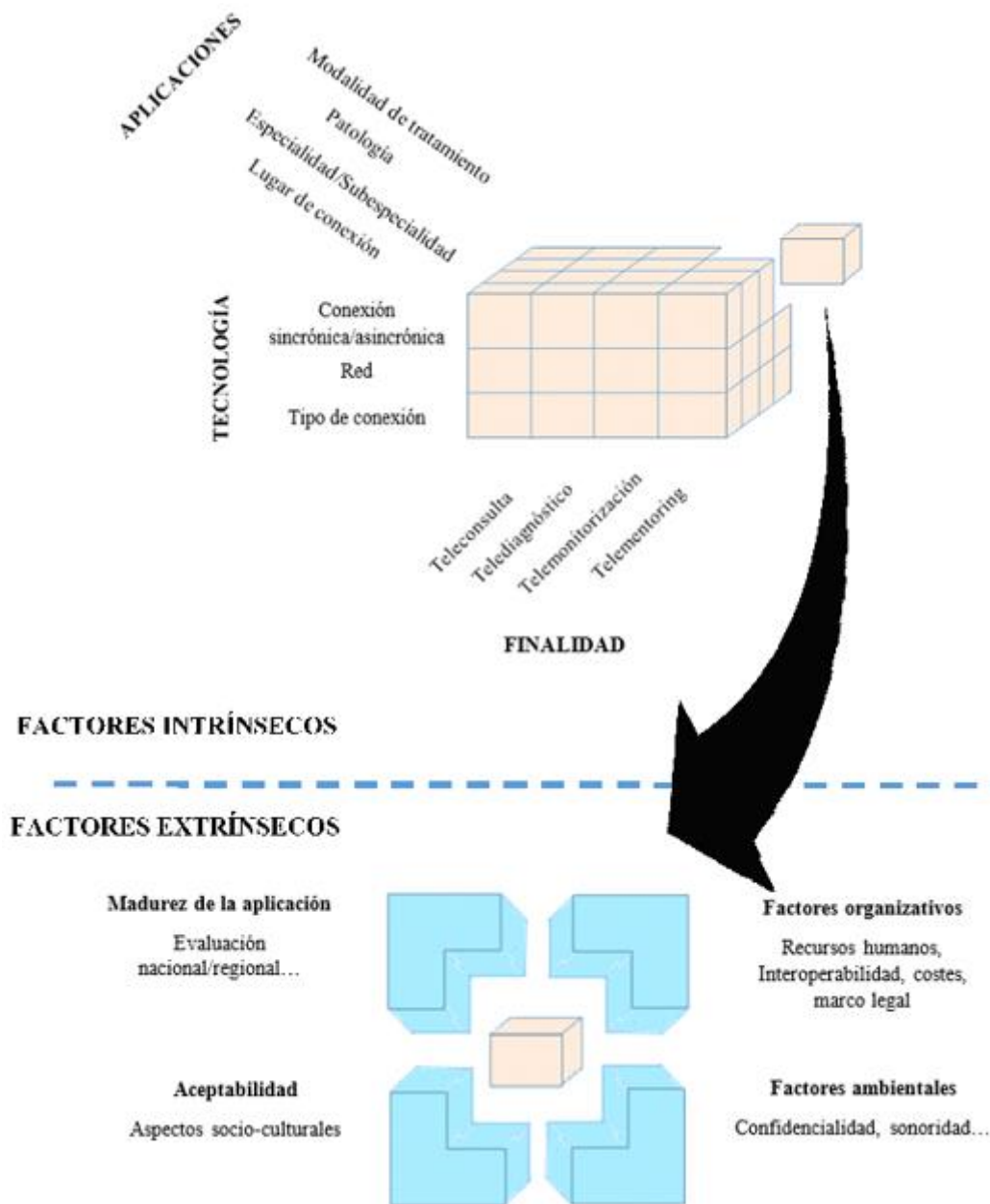
de entrevistas en tiempo real entre pacientes, proveedores, personal sanitario o cualquier combinación de los tres. Las principales opciones son las llamadas telefónicas y videoconferencias, pero se está optando también por programas de mensajería instantánea e incluso sistemas de mensajería que utilizan inteligencia artificial en forma de chatbots.

Factores extrínsecos

Este modelo tridimensional basado en funcionalidades, aplicaciones y recursos tecnológicos facilita la comparación de las características intrínsecas de diferentes sistemas. Si bien esto favorece la estandarización de la telemedicina, también hay que considerar factores externos que condicionan la implantación de un programa de salud a distancia en la vida real, más allá de su éxito experimental¹³¹. Pueden referirse a aspectos organizacionales, ambientales, la madurez del sistema y la aceptabilidad de su uso.

Los factores organizacionales se relacionan con los recursos humanos necesarios y los costes. Influye también la interoperabilidad del programa, referida a su capacidad para integrarse con los sistemas de información ya existentes. Por otra parte, es necesario considerar la legislación asociada a la prestación de servicios de salud a distancia en cada lugar¹³⁰. En cuanto a los factores ambientales, la privacidad, la sonoridad y la luminosidad del lugar desde el que se establece la conexión influyen en la comunicación. Además, la evaluación de un programa de telemedicina a nivel local, nacional o internacional refleja su nivel de madurez, en parte determinada por su interoperabilidad. Finalmente, es fundamental considerar la perspectiva del paciente, de los profesionales y los aspectos socioculturales que pueden influir en la aceptabilidad de uso de un determinado programa.

Figura 8. Modelo tridimensional de los sistemas de salud a distancia y factores externos que dan soporte a su implantación (adaptado de Bashshur, et al.¹¹⁶).



2.2.5. Ventajas y barreras para la implantación de la telemedicina

La telemedicina ofrece ventajas potenciales en el manejo de pacientes con patologías crónicas. Sin embargo, y a diferencia del uso de las TICs en otros ámbitos (entretenimiento, reparto de comida a domicilio, banca electrónica, etc), la telemedicina debe afrontar una serie de barreras que dificultan su implantación definitiva como método

para reorganizar los sistemas de salud. Los factores que han favorecido y/o han limitado este cambio en el funcionamiento del sistema se pueden clasificar en 5 grandes grupos: aspectos tecnológicos, organizacionales, legislativos, de aceptabilidad y de costes¹³².

La implantación de la telemedicina requiere que gobiernos, decisores de salud, profesionales sanitarios, el conjunto de la sociedad y las comunidades locales alineen sus intereses para crear un sistema basado en la calidad, eficiencia, equidad y atención centrada en el paciente. En base a estos principios, ofrece las siguientes ventajas:

- Favorece el seguimiento del paciente de forma proactiva, continuada y personalizada, con una mejora en el proceso de comunicación.
- El desarrollo de líneas de Internet potentes y más baratas ha permitido el desarrollo de sistemas de telemedicina capaces de optimizar recursos humanos y materiales.
- Componentes como la tele-educación y la telemonitorización promueven el empoderamiento del paciente y su automanejo.
- Ante una situación de pandemia, como la generada por la COVID-19, los sistemas a distancia permiten desarrollar métodos de triaje y de autocuidado del paciente de forma segura para los profesionales, el paciente y la sociedad.
- Ofrece potenciales ventajas en cuanto a la reducción de costes directos (visitas a consultas externas, puerta de urgencias, etc.) e indirectos (absentismo y presentismo laboral, tiempo libre del paciente, desplazamientos, etc).
- El telementoring potencia la estandarización de buenas prácticas y la expansión del conocimiento de forma sistemática, evitando la variabilidad en la práctica clínica.
- Permite obtener la información del paciente de forma sistemática y en su propio entorno. Favorece el acceso a datos de pacientes de diferentes centros para realizar estudios clínicos, experimentales e incluso vigilancia epidemiológica.

A pesar de estas ventajas, algunas de ellas son potenciales y no claramente demostradas. Ekeland y colaboradores indicaron que la evidencia sobre el valor de la telemedicina varía de “prometedora pero incompleta” a “limitada e inconsistente”¹³³, y en el aspecto económico el conocimiento es muy escaso. Además, otras limitaciones explican que la

mayoría de proyectos no consigan pasar de la fase piloto, ni tampoco sustentarse una vez se acaban los fondos para su investigación. Encontramos las siguientes limitaciones:

- Debido a su carácter multidimensional, el impacto de la telemedicina sobre los resultados en salud es inconsistente entre diferentes estudios. La comparabilidad de resultados es compleja.
- El conocimiento es aún más limitado en cuanto al perfil de coste-efectividad de estos sistemas. Esta limitación dificulta el desarrollo de políticas de uso de la telemedicina y la inversión en infraestructuras por parte de los decisores de salud.
- Existen barreras éticas y legales, referidas a la ausencia de políticas y normativas comunes sobre la responsabilidad de los profesionales en la prestación de servicios y en la transmisión segura de datos de salud¹³⁴.
- Todavía existen limitaciones en la interoperabilidad de los sistemas y la integración de los datos. Además, la barrera tecnológica entre algunos sanitarios y pacientes limita el uso efectivo de estos recursos en el ámbito diario.
- La inversión inicial necesaria para el desarrollo de un programa de telemedicina es relativamente elevada.
- Los sistemas tecnológicos pueden ser complejos y requieren un mantenimiento para evitar dañar a los pacientes por su mal funcionamiento.
- Existe falta de estandarización en las buenas prácticas de salud desarrolladas con estos sistemas. Con esta finalidad, en Estados Unidos se desarrolló un sistema de licencia para la práctica de la telemedicina en diferentes estados (*Interstate Medical Licensure Compact*)¹³⁵, pero una propuesta similar no existe en Europa.
- Las barreras de conocimiento, legales y de formación conlleva que algunos pacientes y profesionales sanitarios muestren reticencias con el uso de las TICs.
- En algunos países como Estados Unidos, donde el reembolso por los servicios sanitarios es importante para el desarrollo de la práctica médica, se necesita completar la legislación vigente. De hecho, ante la emergencia generada por la COVID-19 fue necesario realizar cambios legislativos en este sentido¹³⁶.

2.3. TELEMEDICINA EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

En la última década se han establecido diferentes estrategias de política sanitaria a nivel europeo y estatal, que tienen en cuenta el potencial de las TICs en la mejora de la calidad y la equidad en la prestación de servicios sanitarios más eficientes.

En el año 2012, la Oficina Regional de Europa de la OMS aprobó la estrategia “Health 2020”¹³⁷. Esta iniciativa pretende mejorar la salud y el bienestar de todos los ciudadanos, reducir las desigualdades en salud y empoderar a los enfermos. Para ello, se centra en el fortalecimiento de la salud pública y en el desarrollo de sistemas sanitarios sostenibles y centrados en el paciente. Esta estrategia reconoce el potencial de la telemedicina, la eHealth y la mHealth para conseguir estos objetivos en el manejo de enfermedades crónicas, con un menor coste. Basándose en unos principios similares, la Comisión Europea estableció su plan “Innovative Healthcare for the 21st Century in the EU”¹³⁸.

En este sentido, dentro de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020 se incluye el objetivo “Salud, cambio demográfico y bienestar”. Representa un esfuerzo por alinear las políticas españolas con los objetivos perseguidos por la Unión Europea en I+D+i para mejorar la salud de los ciudadanos¹³⁹. Para atender a la salud de una sociedad en la que, por una parte, aumenta la esperanza de vida y la prevalencia de enfermedades crónicas y, por otra, existen problemas de sostenibilidad financiera^{140,141}, es necesario introducir nuevas prácticas basadas en los principios de eficacia y eficiencia.

2.3.1 Proyectos europeos de telemedicina

El principal obstáculo para el desarrollo de estos planes de salud es la falta de evidencia en cuanto a la efectividad y el perfil de coste-efectividad de los programas de telemedicina. Aunque pueden ser coste-efectivos en algunas patologías, la generalización de estos datos es difícil por la falta de calidad y estandarización en los estudios económicos¹⁴². Este problema está en parte asociado a que los hospitales y otras instituciones sanitarias han evaluado individualmente el valor de la telemedicina, debido a la ausencia de una regulación en el uso de las TICs en muchos países.

En un afán de colaboración se desarrollaron nuevos proyectos de telesalud que, desde diferentes regiones y países, realizan una investigación coordinada en la atención a distancia de enfermedades crónicas. Entre los proyectos europeos de telesalud de mayor

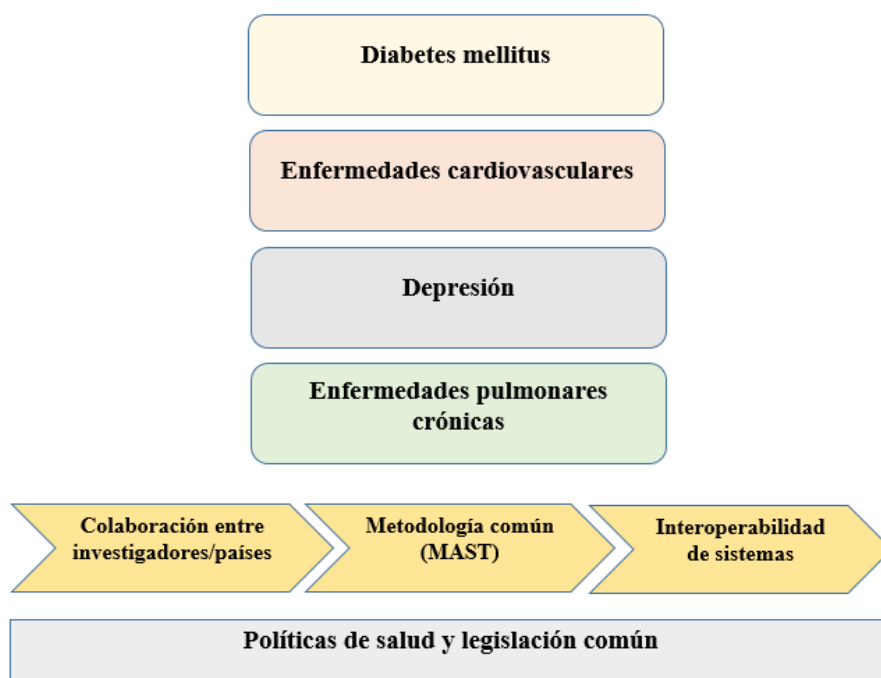
tamaño encontramos Renewing Health, United4Health y MasterMind. Todos ellos utilizan el “*Model for Assessment of Telemedicine*” (MAST) como metodología de evaluación que, a diferencia del modelo multidimensional, intenta además orientar la toma de decisiones a la hora de realizar inversiones económicas¹³¹.

2.3.2. Impacto de la telemedicina en el manejo de enfermedades crónicas

Existe una gran heterogeneidad en los tipos de recursos telemáticos utilizados a lo largo de los años, las enfermedades y poblaciones en las que se han aplicado, así como su finalidad. Por otra parte, la variedad en la calidad y el diseño de los diversos estudios (ensayos clínicos aleatorizados, estudios antes-después, estudios cualitativos, etc) puede explicar en parte los diferentes resultados obtenidos con el uso de la telemedicina, incluso al aplicarla en un mismo tipo de enfermedad. Además, en algunos estudios estos sistemas forman parte de otras intervenciones de salud más amplias, lo que dificulta su comparabilidad.

Estas limitaciones dificultan la obtención de evidencia respecto a la eficacia de la telemedicina en la mejora de las variables clínicas en enfermedades crónicas. A pesar de ello, las TICs se han utilizado en el automanejo de un amplio rango de patologías, mejorando el empoderamiento del paciente y con un buen nivel de aceptación¹⁴³. En la atención a la creciente cronicidad, los proyectos europeos de telesalud han estudiado más ampliamente su aplicación en diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, depresión y enfermedades pulmonares crónicas (Figura 9).

Figura 9. Principios en la atención a la cronicidad de los proyectos de telesalud europeos.



Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es la enfermedad crónica en la que más se ha estudiado el automanejo mediante recursos telemáticos. Existe evidencia moderada sobre la eficacia de los sistemas de telesalud en la mejora del control glucémico, principalmente en términos de hemoglobina glicosilada, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Comparados con la atención habitual, los programas de telemonitorización activa con feedback por parte del personal sanitario, así como algunos programas de teleeducación, han mostrado resultados positivos en la mejora del control glucémico en este perfil de pacientes¹⁴⁴. De hecho, hay datos de mayor eficacia con el uso combinado de la telemonitorización y la teleeducación para profesionales y pacientes, junto con programas de automanejo estructurado que al mismo tiempo permiten la toma de decisiones compartidas¹⁴⁵.

Las intervenciones mHealth también mejoran el control glucémico, la actividad física y los hábitos dietéticos, principalmente a través de consejos y planes de acción personalizados¹⁴⁶. El uso de SMS, apps móviles y hardware como medidores de glucemia o blisters electrónicos con comunicación SMS favorecen el cumplimiento terapéutico¹⁴⁷.

Muchos de los recursos con resultados positivos se combinan en plataformas multifunción, bajo supervisión de profesionales sanitarios. Sin embargo, los beneficios se observan más claramente en la diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la tipo 1.

Enfermedades cardiovasculares

En pacientes con insuficiencia cardiaca, los sistemas de telemonitorización muestran una reducción de la mortalidad global y de las hospitalizaciones asociadas a esta patología, en comparación con la atención habitual¹⁴⁸. Aunque no todas las revisiones coinciden, en una amplia revisión sistemática estos buenos resultados clínicos también se observaron con controles telefónicos estructurados¹⁴⁹, que también inducen una mejoría de la calidad de vida. En varios trabajos el uso del teléfono formaba parte de programas multidisciplinares gestionados por enfermería especializada. En estas intervenciones, la educación del paciente y la incorporación de planes de acción antes del alta hospitalaria, junto con visitas domiciliarias tras el alta redujeron los reingresos hospitalarios¹⁵⁰.

La monitorización interactiva con profesionales sanitarios ha mostrado mejorar las cifras tensionales en hipertensos, así como el control del peso y del perfil lipídico¹⁵¹. Se han utilizado con buenos resultados los SMS, sensores de sal electrónicos que registran datos en el móvil, esfigmomanómetros automáticos, medidores de lípidos, etc¹⁵². Otros recursos como la videoconsulta o el uso de biosensores son especialmente útiles en enfermedades cardiovasculares, con costes reducidos en comparación con otras patologías¹⁵³.

Depresión

La mayoría de recursos digitales en el ámbito de la salud mental se han aplicado en la atención de la depresión mediante terapia cognitivo-conductual. La terapia cognitivo-conductual tradicional y la desarrollada a través de Internet son eficaces en la mejoría de los síntomas depresivos, incluso tras periodos de seguimiento de hasta 3 años. Incluso, algunos ensayos clínicos indican una leve superioridad en la mejora de los síntomas depresivos con TCC vía telemática, pero esta superioridad no es evidente en otros estudios¹⁵⁴.

En cualquier caso, la TCC por vía telemática aporta además la potencial ventaja de mejorar la accesibilidad a este tratamiento. Los efectos de la TCC aplicada mediante sistemas e-Health es todavía más evidente si se compara con los pacientes que permanecen en lista de espera¹⁵⁵, y una mayor accesibilidad favorece la resolución de esta situación. Además, la psicoterapia mediante eHealth en la prevención y tratamiento de la depresión ha mostrado un perfil de coste-efectividad favorable¹⁵⁶. Sin embargo, muchos estudios con psicoterapias muestran alta tasa de incumplimiento con el seguimiento¹⁵⁷.

Enfermedades pulmonares crónicas

La mayoría de estudios se han centrado en el automanejo del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que en otras patologías como la fibrosis quística la evidencia es limitada.

En pacientes con asma se han utilizado un amplio rango de intervenciones, como el manejo telefónico, la teleeducación, la telemonitorización y los planes de acción individualizados. Con estos sistemas se vio una reducción de las hospitalizaciones tras 12 meses de seguimiento en comparación con la atención habitual, sobre todo en pacientes más graves¹⁵⁸ y en programas que integraban varios de estos componentes. Con la incorporación de los recursos de mHealth, se ha visto que el control a través de SMS mejora los síntomas respiratorios y el peak-flow. Además, los SMS también se han empleado para transmitir resultados de espirometría, y utilizados junto con el consejo telefónico han mostrado mejorar la función pulmonar y la calidad de vida¹⁵¹.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha visto una reducción de las hospitalizaciones y las visitas a urgencias con el uso de la telemedicina respecto a la atención habitual, aunque no se ha visto una mejoría en la mortalidad global¹⁵⁹. Los sistemas de telemedicina se han asociado además a un aumento de la actividad física, pero no a una mejoría significativa en la función pulmonar¹⁶⁰. Además, la telemonitorización de síntomas y resultados de espirometría no ha conseguido demostrar una mejora en la sintomatología ni en la calidad de vida¹⁶¹. En comparación con otras enfermedades, la telemonitorización de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es más costosa, al asociar un alto porcentaje de comorbilidad crónica¹⁵³.

Enfermedades digestivas

El uso de la telemedicina en las enfermedades digestivas no ha sido tan extendido como en pacientes con otras patologías crónicas. Según una encuesta realizada por la American Medical Association en 2016, un 24,1% de los cardiólogos y un 15,2% de los endocrinólogos indicaron que utilizaban sistemas de telemedicina para comunicarse con los pacientes. Si bien este uso es minoritario, representa un porcentaje superior al 7,9% de los gastroenterólogos, que fue el segundo grupo dentro de las especialidades médicas que reportó un menor uso de la telemedicina¹⁶².

Los escasos estudios relacionados con el uso de la telemedicina en patologías digestivas se han centrado en su mayoría en pacientes con EII y síndrome de intestino irritable. Por otra parte, el manejo telemático de la infección por el virus de la hepatitis C se inició de forma relativamente precoz. De hecho, el primer programa de telementoring del proyecto ECHO (*Extension for Community Healthcare Outcomes*) se desarrolló en 2003 para atender a pacientes infectados por virus de la hepatitis C en la comunidad y las prisiones de Nuevo México. En España, el proyecto JailFree-C es un ejemplo de microeliminación del virus en prisiones mediante una estrategia “test and treat” guiada por telemedicina¹⁶³.

La complejidad de la evaluación telemática de ciertas patologías digestivas, la limitada evidencia en cuanto a su eficacia sobre las variables de salud y el desconocimiento del perfil de coste-efectividad son hechos que acompañan al menor desarrollo de la telemedicina en este contexto hasta el momento. A diferencia de otras entidades crónicas, la EII implica la consideración de diversas variables clínicas, biológicas, endoscópicas e incluso histológicas, según el objetivo del control de la actividad de la enfermedad en base al principio del “treat to target”. Sin embargo, la ausencia de herramientas validadas, con bajo coste y adecuada precisión para medir objetivamente la actividad de la enfermedad a distancia ha supuesto una limitación.

La mayor parte de los estudios sobre telemedicina en EII han surgido en la última década, coincidiendo con el mayor auge de la mHealth, pero también al resaltar el punto de vista del paciente con el uso de PROMs. Además, la aparición de tests rápidos de CF realizados en el punto de atención (*point of care*) o incluso en el domicilio del paciente aumenta el valor del seguimiento telemático. Estos recursos podrían ampliar la capacidad de evaluar un mayor rango de pacientes de forma más objetiva, incluso en casos más complejos.

A pesar de estos avances, según una revisión sistemática de 2018 en cuanto al uso de la telemedicina y la mHealth en enfermedades gastrointestinales, solo se identificaron 20 estudios centrados en el impacto sobre variables clínicas. De ellos, 12 se referían a la EII, 6 al síndrome de intestino irritable y 2 al cáncer colorectal²⁵, mientras que solo un 50% mostraron mejorías estadísticamente significativas con el control telemático. Si consideramos además la heterogeneidad que por su carácter multidimensional tienen los sistemas de telemedicina, la comparabilidad de su eficacia es aún más compleja.

Esta falta de conocimiento es aún mayor si consideramos los escasos datos económicos disponibles. Así, el estudio de coste-efectividad desarrollado en esta tesis doctoral supone el primero que se ha realizado en el ámbito de la telemedicina aplicada a la EII^{164,165}.

2.4. RECURSOS PARA EL MANEJO A DISTANCIA DE LA EII

Debido al carácter crónico de la EII, con una evolución típicamente en brotes que generan un daño tisular progresivo, es esencial controlar la inflamación.

Considerando el objetivo del “treat to target”, propuesto en 2015 por un grupo de expertos en el programa STRIDE, el tratamiento y seguimiento de la EII debería centrarse en la curación mucosa. Tanto para pacientes con EC como con CU, existió acuerdo en que la remisión debería definirse en base a índices clínicos/PROMs y criterios endoscópicos (o también radiológicos en EC)¹⁰³. El objetivo final es cambiar el curso de la enfermedad a largo plazo mediante el ajuste del tratamiento en base a la monitorización continua de marcadores objetivos, sin olvidar la mejoría de la calidad de vida del paciente.

Habitualmente se ha utilizado la actividad endoscópica como el patrón oro para evaluar la inflamación y la curación mucosa, pero las pruebas endoscópicas son invasivas y costosas. Por ello, se han utilizado diferentes índices clínicos, PROMs y biomarcadores como la CF o la PCR, en un intento de ofrecer un método no invasivo para evaluar la actividad inflamatoria y orientar la realización de endoscopias.

2.4.1. Medición de la actividad inflamatoria mediante PROMs

Los PROMs se refieren a cualquier registro procedente directamente del paciente sobre su estado en relación a una determinada condición de salud, sin necesidad de

interpretación de la respuesta por parte del personal sanitario u otra persona, y sin necesidad de pruebas de laboratorio¹⁶⁶.

Puesto que tratan de cribar la actividad inflamatoria, los PROMs deben disponer de alta sensibilidad, aun a costa de obtener más falsos positivos. Sin embargo, la mayoría de PROMs diseñados para pacientes con EII no cumple con todos los criterios recomendados por la FDA sobre la validez de contenido, de constructo y de criterio, así como sobre la reproducibilidad de los resultados y la respuesta al cambio. Según una revisión reciente, pocos estudios habían registrado la experiencia de los pacientes con respecto al desarrollo de los PROMs¹⁶⁷. Entre ellos se encuentran el índice de Harvey-Bradshaw (HB) y el Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) registrados por el paciente^{168,169}.

El SCCAI ha mostrado tener una alta correlación y buena concordancia entre las versiones registradas por el propio paciente o el médico¹⁶⁹. Comparados con la CU, los PROMs utilizados para la EC han mostrado en general peor correlación con otros marcadores de actividad clínica o endoscópica. Así, el índice de HB tenía una alta correlación pero una concordancia solo moderada entre sus versiones registradas por el paciente o por el médico¹⁶⁸, aunque una versión reciente para ser rellenada por el paciente a través del móvil mostró un alto porcentaje de concordancia con la versión a rellenar por el médico, con un alto valor predictivo positivo para remisión¹⁷⁰. El SCCAI y el índice de HB muestran buena concordancia entre sus versiones en papel y online¹⁷⁰⁻¹⁷², lo cual les convierte en una herramienta atractiva para estudios de telemedicina en EII.

Sólo una minoría de PROMs ha evaluado su correlación con la actividad endoscópica. La evaluación global del paciente, basada en una escala visual analógica donde se registra el estado del paciente respecto a la CU en los 2 días previos, sólo mostró una correlación moderada con la actividad endoscópica¹⁷³. Por otra parte, dentro del índice clínico de Mayo, tanto el subscore aislado del estado general del paciente como el índice de Mayo de 6 puntos (que incluye frecuencia deposicional y sangrado rectal) mostraron una alta correlación con el índice de Mayo completo¹⁷⁴. Además, el índice de Mayo de 6 puntos tiene un área bajo la curva de 0,80 en comparación con el subscore endoscópico¹⁷⁵.

Recientemente el mobile Health Index fue validado para monitorizar la actividad de la EII a través de sistemas mHealth. En su versión para pacientes con EC, tenía una alta correlación y concordancia con el CDAI y con el índice de HB. En pacientes con CU, también tenía una alta correlación y concordancia comparado con el índice de Mayo

parcial¹⁷⁶. Además mostró una buena reproducibilidad en cuanto al test re-test y una buena respuesta antes los cambios clínicos. Sin embargo, la concordancia con los scores endoscópicos fue pobre en su versión para EC y moderada en su versión para CU.

Muchos PROMs tienen mala correlación con los índices de actividad biológica¹⁷⁷, aunque probablemente su uso combinado con CF aumenta su precisión. En este sentido, se desarrolló un nuevo PROM para predecir la actividad endoscópica de pacientes con EII, llamado *Monitor IBD At Home*. Tanto en sus versiones para EC como para CU, su combinación con la CF le otorgaba alta sensibilidad y valor predictivo negativo para predecir la actividad endoscópica según el SES-CD y el subscore endoscópico del índice de Mayo¹⁷⁸.

La calidad de vida es otro de los objetivos finales del comité STRIDE. Para medirla, el IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) es un cuestionario específico validado que ha mostrado una correlación moderada-alta con la respuesta al tratamiento y con el índice de Mayo endoscópico. Sin embargo, sus versiones de 32 y 36 ítems conllevan mucho tiempo en su interpretación, por lo que han sido validadas posteriormente sus versiones reducidas de 9 y 10 preguntas^{179,180}. Por su parte, también disponemos del IBD disability index. Valores de disfunción elevados con este índice se han asociado a enfermedad activa, incumplimiento terapéutico y tratamiento con corticoides¹⁸¹. Finalmente, la astenia se ha incorporado en algunos PROMs como el *Monitor IBD At Home*, aunque todavía no se ha establecido como objetivo del tratamiento en sí mismo.

Como hemos visto, la combinación de PROMs con biomarcadores ofrece la ventaja potencial de mejorar la precisión en la evaluación no invasiva de la actividad inflamatoria. El desarrollo de biomarcadores que pueden medirse por el propio paciente en su domicilio permite utilizarlos incluso a través de sistemas de telemedicina.

2.4.2. Uso de biomarcadores en el punto de atención y en el domicilio

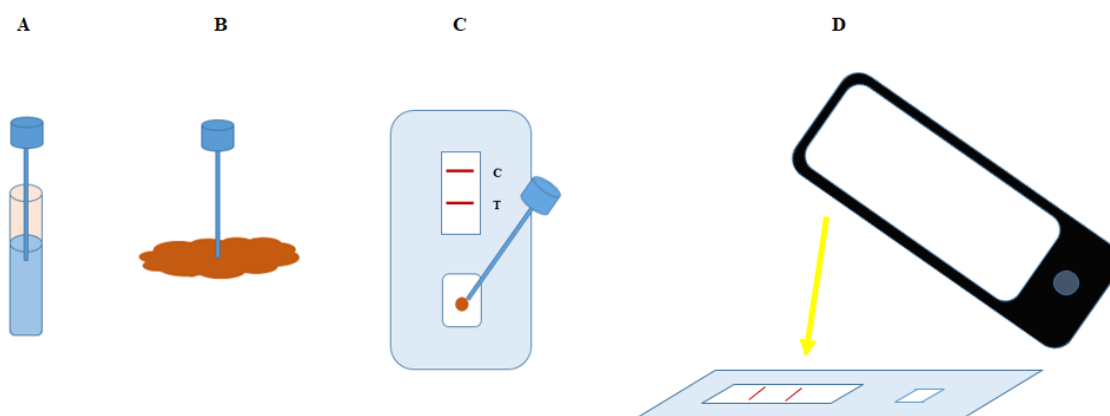
El uso de tests *point of care* se refiere al procesamiento de muestras del paciente en su entorno habitual, asumiendo que los resultados se obtienen de forma instantánea o rápida (normalmente en minutos), con la finalidad de ayudar en el diagnóstico y/o manejo clínico¹⁸². En el caso de la EII, el interés en el desarrollo de tests rápidos se ha centrado

en la CF, y si bien se han desarrollado tests de lactoferrina con adecuada precisión¹⁸³, la CF parece ofrecer mayor sensibilidad con determinados puntos de corte^{183,184}.

La CF tiene buena correlación con la actividad endoscópica tanto en la CU^{185,186} como en la EC¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Si bien al igual que otros biomarcadores no es específica de EII, ayuda a diferenciar entre trastornos funcionales y procesos inflamatorios en pacientes con síntomas digestivos. Además, en pacientes diagnosticados de EII permite evaluar la actividad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, la recurrencia postquirúrgica y predice la recidiva, también tras la retirada del tratamiento anti-TNF^{190,191}. Estas características, su carácter no invasivo y su coste relativamente bajo la convierten en una herramienta útil en el diagnóstico, monitorización y ajuste del tratamiento en la EII.

La precisión diagnóstica de la CF en diferentes escenarios clínicos ha suscitado el interés en su uso durante el manejo telemático de la EII. En la línea de ofrecer una atención sanitaria centrada en el paciente y favorecer su empoderamiento, en los últimos años se han desarrollado tests rápidos de CF que se pueden realizar en el domicilio. Estos tests se basan en kits que analizan las heces mediante inmunocromatografía, y la lectura del resultado se realiza con la cámara de un Smartphone, que a través de una app específica permite enviar el resultado a un servidor accesible al personal sanitario (Figura 10).

Figura 10. Procedimiento para el análisis de calprotectina en casa.



A: Dispositivo de plástico con el buffer de extracción. B: Toma de la muestra de heces. C: Líneas de control (C) y test (T) que aparecen tras aplicar la muestra de heces en el pocillo habilitado a tal uso. D: Lectura del resultado con la cámara de un Smartphone.

A continuación se comparan los resultados obtenidos con 3 tests rápidos de CF en casa que se han estudiado en pacientes con EII: CalproSmart, IBDoc y QuantonCal.

CalproSmart

En un estudio danés en el que se comparaba la medición de CF a través de un test rápido realizado por técnicos de laboratorio (CalproLab) o bien por el propio paciente (CalproSmart), se vio que la medición por el paciente era una alternativa aceptable¹⁹². El coeficiente de correlación entre ambas pruebas fue de 0,685, significativamente mayor en pacientes con estudios superiores respecto a los que no (0,768 vs 0,637; $p=0,0037$), lo cual sugiere que la educación del paciente y su instrucción en el manejo de esta herramienta puede influir en los resultados obtenidos.

Al considerar positivo un valor de CF ≥ 200 microg/g en el test realizado en el laboratorio (considerado el gold standard), la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de CalproSmart fue del 82%, 85%, 47% y 97% respectivamente, con un punto de corte óptimo de 150 microg/g. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de 4,42% y 12,49% respectivamente, y representa una variabilidad mayor a la del test de laboratorio. Otra consideración importante es que si bien la correlación entre CalproSmart y el test de laboratorio fue buena, CalproSmart daba un resultado de media 38,3 microg/g mayor (IC95% -263.1 a 339.8 microg/g). Además, la mayor concordancia se producía con valores de CF bajos, lo que se produjo en la mayoría de pacientes porque se excluyeron aquellos con actividad grave, lo cual pudo influir en el alto valor predictivo negativo de CalproSmart.

IBDoc

Se comparó la concordancia de CF medida con IBDoc respecto al método ELISA y el test rápido Quantum Blue, todos del mismo fabricante¹⁹³.

El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,94 entre IBDoc y Quantum Blue y de 0,85 entre IBDoc y ELISA. Además, la concordancia de los resultados fue del 91% entre IBDoc y Quantum Blue y del 71% entre IBDoc y ELISA para valores de CF < 500 microg/g, asumiendo un rango de error de ± 100 microg/g. Sin embargo, para valores de CF ≥ 500 microg/g esta concordancia se redujo al 81% entre IBDoc y Quantum Blue

y al 64% entre *IBDoc* y ELISA, asumiendo un rango de error de +/- 200 microg/g. La mayor precisión en valores de CF bajos aporta mayor seguridad en unos resultados que en la práctica clínica implicarían no modificar el plan de seguimiento y tratamiento.

Comparación directa entre CalproSmart, *IBDoc* y QuantonCal

En un estudio reciente se compararon 3 tests de CF en casa (CalproSmart, *IBDoc* y QuantonCal) en relación con sus respectivos métodos ELISA del mismo fabricante¹⁹⁴. Atendiendo a la importancia de obtener una buena concordancia en los rangos de CF bajos, *IBDoc*, QuantonCal y CalproSmart mostraron una concordancia del 87%, 82% y 76% respectivamente, comparado con los métodos ELISA.

Sin embargo, y de forma similar a su estudio de validación, CalproSmart mostró una tendencia a sobreestimar los valores de CF en 141 microg/g de media (IC 95% de -316 a 598 microg/g), mientras que *IBDoc* tendía a infraestimar en un valor medio de -105 microg/g (IC95% de -576 a 366 microg/g). Esto podría generar más falsos positivos al utilizar CalproSmart, pero los errores de clasificación con niveles de CF bajos (<250 microg/g), medios (250-500 microg/g) o altos (>500 microg/g) al utilizar este test fueron grandes (clasificar como >500 con CalproSmart y <250 con ELISA, y viceversa) en solo un 2% de las mediciones, en comparación con un 5% en *IBDoc* y un 8% en QuantonCal.

En cualquier caso, los márgenes de error entre los valores de CF con los tests rápidos y los métodos ELISA fueron amplios. Esto sucede principalmente cuando los valores de CF son >500 microg/g. Aunque con valores ≤ 500 microg/g las diferencias entre tests rápidos y ELISA también superaron el rango aceptable de 200 microg/g (+/-100 microg/g), no fueron tan grandes como para producir errores de interpretación de la actividad inflamatoria. Por todo ello, los tests rápidos se han considerado útiles en el manejo a distancia de la EII cuando los valores de CF son <500 microg/g. En caso de obtener valores superiores la actividad inflamatoria debería evaluarse por otros métodos.

Usabilidad de los tests de CF en casa

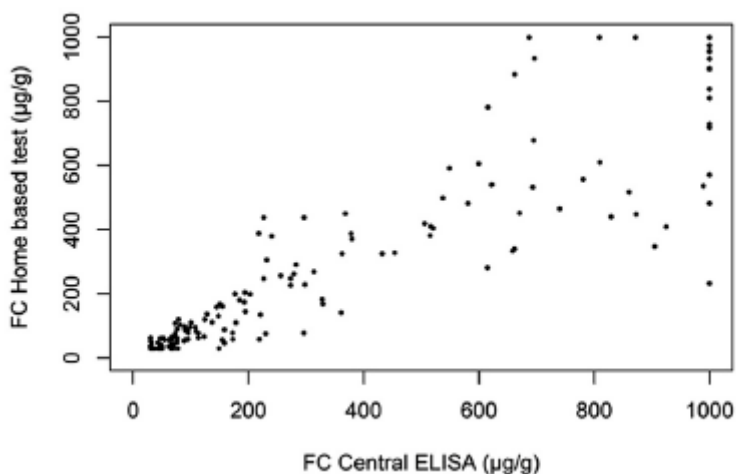
En un estudio realizado con 58 pacientes con EII en remisión o actividad leve, se midió la usabilidad del test *IBDoc* con la System Usability Scale (SUS) y el Global Score of

Usability (GUS)¹⁹⁵. Las medianas de los valores de usabilidad fueron elevadas con ambas escalas. Sin embargo, estos valores corresponden en su mayoría a los pacientes que decidieron usar el test. De los 58 pacientes, 42 realizaron al menos una medición, pero sólo 27 cumplieron con las 5 mediciones (cada 2 semanas) del protocolo.

En este trabajo la usabilidad y el cumplimiento con el seguimiento fueron mayores en mujeres, al igual que en otro estudio más reciente¹⁹⁶, así como en pacientes con actividad leve. En la línea de las recomendaciones aportadas en los estudios de validación, este resultado sugiere que la formación de los pacientes en el uso de estos tests puede ayudar a su empoderamiento y a aumentar el cumplimiento con su uso.

Por otra parte, se vio una buena correlación al comparar los resultados de *IBDoc* y el test de ELISA (coeficiente de correlación intraclase de 0,88). Sin embargo, al igual que en otros estudios los valores de ELISA fueron significativamente superiores a los obtenidos con *IBDoc* (158 [63–581] vs. 120 [49–419]; $p < 0.0001$), y las diferencias entre ambos tests eran mayores cuanto más altos fueron los valores de CF (Figura 11).

Figura 11. Correlación y diferencias entre los resultados obtenidos mediante ELISA y el test rápido de calprotectina en casa *IBDoc* (adaptado de Bello C., et al.¹⁹⁵).



2.4.3. Tele-endoscopia y telecirugía

Las TICs se han empleado para realizar demostraciones endoscópicas a distancia. El uso de nuevos sistemas de imagen (sistemas de transmisión digital de video o el sistema de

alta definición H.323) permite transmitir estos datos con gran calidad, y se han llegado a utilizar en teleconferencias y congresos de endoscopias¹⁹⁷.

En el ámbito de la cirugía y de forma similar a otras especialidades médicas, diversas especialidades quirúrgicas han utilizado con éxito sistemas de teleconsulta y de seguimiento postoperatorio a distancia. Además, el telementoring y la teleeducación han permitido formar a cirujanos en fase de aprendizaje, así como la expansión en la adquisición de nuevas habilidades¹⁹⁸.

Incluso, los recursos tecnológicos disponibles ya han mostrado la posibilidad de realizar intervenciones quirúrgicas a distancia. Esta realidad comenzó aproximadamente hace 20 años, principalmente con la aparición en el mercado de los sistemas de telecirugía robótica DaVinci y ZEUS^{199,200}, que permiten al cirujano operar separado del campo quirúrgico a distancias transoceánicas. Se han realizado diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas, y con el programa ZEUS se han llegado a efectuar colectomías¹⁹⁹. Sin embargo, los tiempos de latencia o la pérdida de señal de audio e imagen pueden afectar a la precisión y la duración de la cirugía. Además, el coste actual de la telecirugía no permite su amplio uso en la práctica diaria.

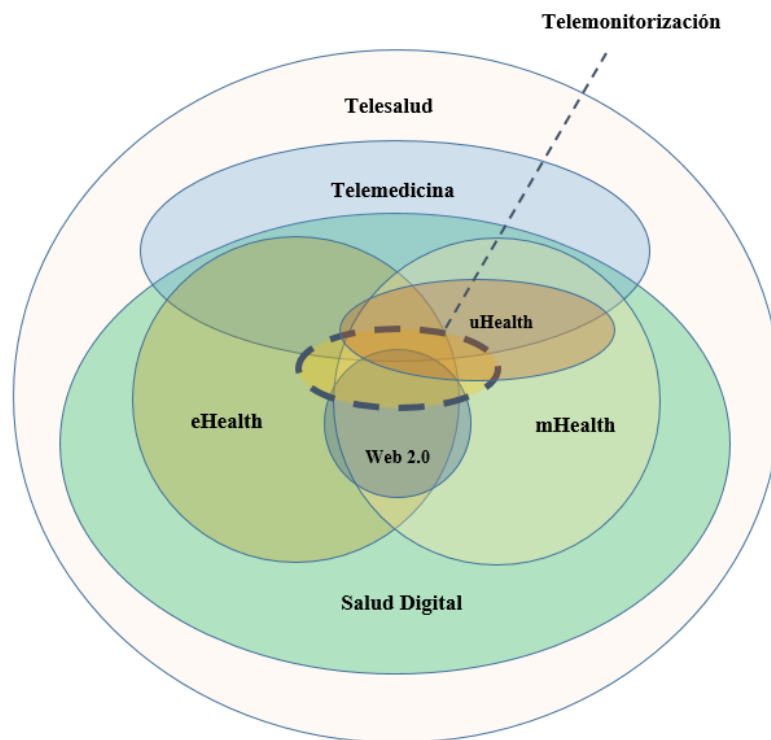
2.5. TELEMONTORIZACIÓN EN LA EII

2.5.1. Concepto de telemonitorización

La telemonitorización es una subdivisión de la telemedicina basada en la prestación de servicios de salud a distancia, relacionados con el diagnóstico, tratamiento, seguimiento o educación del paciente. Se caracteriza por la monitorización estructurada y continuada de datos clínicos que el propio paciente envía desde su entorno habitual a los profesionales sanitarios, con la finalidad de actuar de forma precoz ante eventuales problemas de salud a lo largo del curso evolutivo de una enfermedad.

Tiene un carácter estructurado y proactivo. Se ha utilizado en el manejo de patologías crónicas para evitar complicaciones y eventos relacionados con la propia enfermedad o su tratamiento, y representa la modalidad empleada en la mayoría de estudios sobre telemedicina en EII. Por sus características, comparte muchos aspectos con otras disciplinas relacionadas con el uso de las TICs en el ámbito sanitario (Figura 12).

Figura 12. Situación de la telemonitorización en relación con otras disciplinas asociadas al uso de las TICs en el ámbito sanitario.



Clásicamente los sistemas de telemonitorización permitían la comunicación entre centros sanitarios y el domicilio del paciente mediante ordenadores, aunque con los nuevos sistemas de mHealth se puede establecer la comunicación prácticamente desde cualquier lugar con dispositivos móviles (Smartphone, Tablet, etc). Una subdivisión de la telemonitorización es la biotelemedría, que consiste en la transmisión a distancia de datos biológicos o fisiológicos (electrocardiograma, electroencefalograma, tensión arterial, etc.). Nuevos dispositivos como los *wearables* (dispositivos que se pueden vestir a diario como pulseras, relojes, camisetas, etc) han facilitado esta tarea.

2.5.2. Evolución de la telemonitorización en la EII

El aumento en la capacidad de transmisión y almacenamiento de datos, así como la evolución de las comunicaciones sin cable ha proporcionado un amplio abanico de recursos fáciles de utilizar y adaptables a la telemonitorización en la EII.

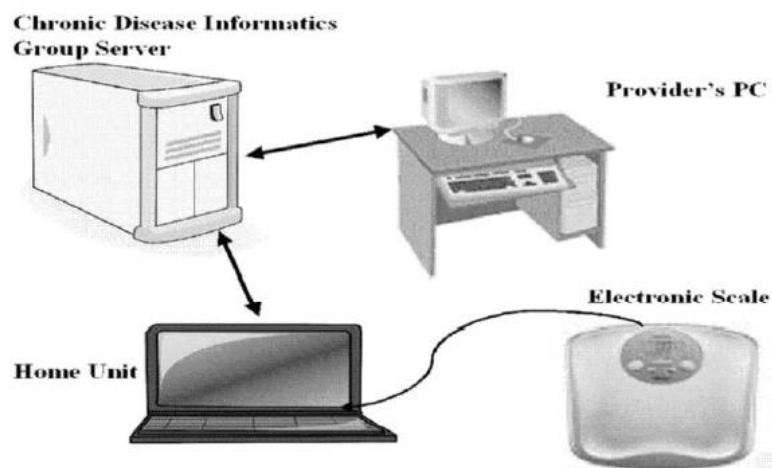
En el ámbito de la EII, se ha mostrado como una opción segura, aceptable y eficaz en la mejora de variables clínicas^{201,202}, aunque los resultados no son congruentes en todos los

trabajos. En este contexto, la telemonitorización se ha llevado a cabo fundamentalmente con sistemas que requieren instalación a domicilio o bien mediante sistemas web, aunque también se han apoyado en otros recursos como el e-mail y el teléfono.

Telemonitorización a domicilio

El grupo de investigación de Cross y cols. fue pionero en aplicar las TICs en pacientes adultos con EII, principalmente con CU. Desarrollaron un sistema de telemonitorización (home automated telemanagement system: HAT system) basado en 3 estaciones, adaptado a partir de un sistema previamente utilizado para el autocuidado de pacientes con asma²⁰³. La Unidad a Domicilio está formada por un ordenador portátil que recoge la información de los pacientes, que a su vez se envía a un servidor de soporte que conecta con el ordenador del proveedor de salud²⁶. En este ordenador se generan perfiles con diferentes niveles de alerta para cada paciente según los datos recogidos en un portal web (Figura 13). Además, el sistema HAT incorpora elementos educativos.

Figura 13. Estructura del sistema HAT (adaptado de Cross y cols).



Varios estudios exploratorios mostraron una buena aceptación con el uso de este sistema. En 2 trabajos con 10 y 23 pacientes con EII, todos ellos lo consideraron un sistema sencillo y, además, consiguieron un mayor conocimiento de su enfermedad^{26,204}. Para

comprobar la aceptabilidad y evaluar el cumplimiento del seguimiento, realizaron otro estudio con 25 pacientes controlados durante 6 meses. El 91% cumplió con la realización de cuestionarios semanales junto con el tratamiento habitual y, además, el 84% mantuvo un cumplimiento terapéutico superior al 80%. Este mayor cumplimiento terapéutico en comparación con el descrito habitualmente en pacientes con EII se correspondió con una tendencia a la mejoría de la actividad clínica y de la calidad de vida, así como con un aumento significativo del conocimiento de la enfermedad²⁰⁵. Ante estos buenos resultados, plantearon la hipótesis de que el sistema HAT podría factible para la monitorización a distancia de estos pacientes.

Para ello, diseñaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con 47 pacientes con CU leve-moderada; 25 pacientes fueron controlados con el sistema HAT y los otros 22 siguieron sus citas presenciales habituales, con programas educativos en papel y planes de actuación individualizados para hacer más comparables los 2 grupos²⁰⁶. A pesar de los resultados favorables en los objetivos exploratorios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad ni en la calidad de vida entre ambos grupos tras 12 meses de seguimiento. Estos resultados se explicaron, en parte, por una mayor tasa de abandono en el grupo intervención con el sistema HAT, posiblemente debido al diseño de la plataforma, que requería instalación y eventuales reparaciones técnicas en el domicilio.

Para evitar estos problemas, los mismos autores posteriormente desarrollaron un programa de telemonitorización web aprovechando las nuevas aplicaciones móviles²⁰⁷.

Sistemas Web

En la última década, la mayoría de sistemas de telemonitorización han apostado por programas vía web y la utilización de la mHealth para proporcionar información y servicios de salud a distancia. Las aplicaciones web son relativamente baratas, seguras y factibles para el manejo de la EII no sólo en adultos, sino también en adolescentes²⁰⁸⁻²¹⁰, y se asocian con una reducción de las visitas a consultas externas y los ingresos hospitalarios^{27,29,32}

El grupo de Munkholm utilizó estos métodos de seguimiento bajo el concepto de ‘cuidado continuado’ (“Constant-care” en inglés). Desarrollaron un programa de seguimiento

basado en una web (<http://www.constant-care.dk>), que además incorporaba un centro educativo. Este grupo diseñó un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que incluyeron 333 pacientes con CU tratados con 5-aminosalicilatos (5-ASA) de hospitales de Dinamarca e Irlanda²⁷. El grupo intervención fue seguido a través de la web y el grupo control con las consultas presenciales habituales. Los pacientes del grupo intervención introducían los datos clínicos y analíticos en la web para guiar cambios en el plan de seguimiento o tratamiento, de forma similar a la plataforma de Cross y cols.

Tras 12 meses de seguimiento, tanto en la población danesa como en la irlandesa el 88% de los pacientes mostró una buena aceptación del seguimiento vía web, con una mejoría estadísticamente significativa en el cumplimiento terapéutico a las 4 semanas y menor duración de los brotes de actividad. Esta menor duración se relacionó con el inicio de altas dosis de 5-ASA en el 100% de los pacientes del grupo intervención en Dinamarca, que además mejoró la calidad de vida y el conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, en la población irlandesa estos cambios no se produjeron. Además, en la población danesa la telemonitorización redujo las visitas a urgencias y a consultas externas, lo que supuso un ahorro de 189 euros por paciente-año a pesar de un mayor número de consultas vía e-mail y telefónica, pero una vez más estos cambios no ocurrieron en el grupo irlandés.

El uso de este mismo sistema en pacientes pediátricos también redujo las visitas a consultas y los días perdidos de colegio, sin observar diferencias con respecto al seguimiento presencial en el control de la actividad inflamatoria, de la calidad de vida o del cumplimiento terapéutico²⁰⁸. En otro estudio desarrollado en la Universidad de California con un sistema web similar de telemonitorización y soporte educativo, se vio que los pacientes que utilizaron esta herramienta fueron significativamente menos propensos a utilizar corticoides y tuvieron menos hospitalizaciones y visitas a urgencias, con una reducción de costes del 16%²⁸. En definitiva, estos estudios muestran que el sistema de manejo vía web es factible, seguro y podría reducir los costes en salud, aunque existen diferencias en su reproducibilidad según la población que la usa²⁴.

Además, los sistemas web se han utilizado para individualizar el tratamiento según el curso evolutivo de la enfermedad. En un estudio prospectivo con 95 pacientes con CU leve-moderada se vio que el control web ayuda a adaptar la dosis de 5-ASA y a mejorar el cumplimiento terapéutico. Esto se relacionó además con una mejoría significativa de la actividad clínica de la enfermedad y de los valores de CF a los 3 meses de seguimiento²⁰. La telemonitorización se ha usado incluso para individualizar el intervalo

de tratamiento con infliximab. Tras 1 año de seguimiento, no se observaron cambios significativos en la actividad inflamatoria ni en la calidad de vida, aunque hubo un ahorro estimado de 699 euros/paciente, en comparación con un grupo control histórico²⁷.

En la misma línea y para evitar los problemas generados por el sistema HAT en sus estudios previos, el grupo de Cross desarrolló un sistema web para el control de pacientes con EII (TELE-IBD) a través de mensajes de texto enviados a móviles. Diseñaron un ensayo clínico aleatorizado con 3 ramas paralelas (TELE-IBD semanal, TELE-IBD bisemanal y grupo control habitual) en 3 centros de referencia en EII. Se incluyeron 348 pacientes que habían presentado al menos un brote de actividad en los últimos 2 años. El 75% completó el estudio, con una mejoría de la actividad clínica y de la calidad de vida en los 3 grupos, pero sin observar una mejoría superior con el control vía web. Además, la telemonitorización se asoció a un cambio en el perfil de consumo de recursos sanitarios, con menos hospitalizaciones en pacientes controlados telemáticamente, pero con un mayor uso de tests diagnósticos no invasivos y consultas telefónicas o vía e-mail³⁰.

Recientemente, se ha desarrollado la web holandesa myIBDcoach (<http://www.mijnibdcoach.nl>), que mostró una buena aceptación por los pacientes en un estudio piloto²¹¹. Esta web permite controlar a distancia la actividad de la enfermedad, el cumplimiento terapéutico y los efectos secundarios, así como el estado nutricional, el tabaquismo, la calidad de vida, la fatiga, el estrés, la ansiedad y la depresión. Además, proporciona programas educativos para mejorar el empoderamiento del paciente. En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 909 pacientes con diferentes perfiles de enfermedad, el uso de este sistema redujo las visitas a consultas y los ingresos hospitalarios en comparación con la atención habitual tras 12 meses de seguimiento²⁹.

Apoyo del teléfono y del e-mail en sistemas web

El teléfono y el e-mail son recursos utilizados en las consultas externas de EII, tanto por personal médico como por personal de enfermería especializada en algunas unidades, con alta capacidad para resolver problemas a menor coste²¹²⁻²¹⁴. Además, estas herramientas se han usado para coordinar los planes de acción en los sistemas de telemonitorización.

Así, en nuestro país la Unidad de Atención Crohn-Colitis se ha utilizado desde 1999 como un modelo multidisciplinar de cuidados continuados para pacientes con EII. Este modelo

utiliza el manejo a distancia principalmente a través del teléfono o e-mail junto con el apoyo de una página web, que incluye elementos educativos y permite gestionar algunas demandas de salud. El número de usuarios que ha utilizado estos recursos se ha incrementado a lo largo de los años, produciendo una reducción de la atención presencial²¹⁵. De forma similar, en Illinois se desarrolló el Proyecto Sonar, que se basa en la monitorización mensual de síntomas en pacientes con EII a través de un sistema web. El personal de enfermería contacta por teléfono con aquellos pacientes que envían resultados fuera de los rangos considerados normales, y de forma conjunta con el personal médico se decide el ajuste necesario en el manejo de la enfermedad. Este sistema también redujo las hospitalizaciones, visitas a urgencias y los costes²¹⁶.

Por lo tanto, más allá del uso del teléfono y del e-mail en unidades que funcionan como centros de coordinación de recursos, la telemedicina se está expandiendo principalmente con sistemas vía web que incluyen programas de telemonitorización, teleeducación y en algunos casos videollamadas. Su aplicación permite el desarrollo de proyectos para la prestación de servicios de salud a distancia, incluso en áreas remotas^{35,217}, sobre todo con el apoyo de las apps móviles y la integración de las plataformas en los registros médicos electrónicos, como en el caso de la app HealthPROMISE^{218,219}. Estos modelos promueven la colaboración y el intercambio de conocimiento entre especialistas, lo cual podría reducir la variabilidad en la práctica clínica y modificar la estructura de los futuros sistemas sanitarios si demuestran ser coste-efectivos.

Sin embargo, el desarrollo de herramientas de comunicación más potentes y baratas también ha dado paso a varios retos en la implantación de los nuevos programas de telemedicina en la práctica diaria. Todavía hay que superar las barreras tecnológicas por parte de los pacientes y los profesionales sanitarios, así como estandarizar la atención sanitaria a distancia. Por otra parte, es necesaria una regulación europea específica para proteger la práctica médica y eliminar las barreras legales existentes. Además, la confidencialidad de datos del paciente a través de servidores seguros o la interoperabilidad entre sistemas no puede ser garantizada en todos los centros.

Finalmente, el efecto de la telemedicina sobre los resultados en salud y costes en pacientes con EII no es congruente en las diferentes poblaciones y sistemas sanitarios^{27,29,30,206,209,210}. Aunque se han publicado datos de ahorro de costes, se refieren casi exclusivamente a costes directos^{27,32}, sin haber considerado los de instalación y

mantenimiento de los sistemas de telemonitorización ni los costes indirectos. Por lo tanto, ha existido hasta ahora falta de evidencia respecto al perfil de coste-efectividad de la telemonitorización en EII²²⁰, lo que supone una barrera para su implantación en la práctica diaria²²¹. Además, hasta el desarrollo de esta tesis no se habían realizado estudios para evaluar específicamente el impacto de la telemedicina en pacientes con EII con actividad moderada-grave.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual:

El seguimiento de pacientes con EII moderada-grave basado en las TICs mejora los resultados de salud, debido a la monitorización continua de la actividad inflamatoria, el cumplimiento terapéutico y la toxicidad farmacológica.

Además, el programa TECCU podría mejorar el perfil de coste-efectividad del seguimiento de estos pacientes desde una perspectiva social, a través de un mayor control de la actividad inflamatoria y el desarrollo de una atención sanitaria personalizada a distancia.

Hipótesis operativas:

Para la remisión clínica, medida con el índice de Harvey-Bradshaw para la EC y con el índice de Mayo y el SCCAI para la CU, se formula la hipótesis nula de no diferencias entre el grupo control (G_control) y el grupo de atención telefónica (G_AT) con el grupo de intervención web (G_TECCU) tras 24 semanas de seguimiento. Se rechazará esta hipótesis si existieran diferencias estadísticamente significativas entre G_TECCU y cualquiera de los otros dos grupos.

En lo referente a los objetivos secundarios de calidad de vida, cumplimiento terapéutico, satisfacción con el seguimiento, productividad laboral, seguridad, consumo de recursos sanitarios y relación de coste-efectividad de cada intervención, se formula la hipótesis nula de no diferencias a las 24 semanas de seguimiento entre los pacientes del G_control y del G_AT con G_TECCU. Se rechazará esta hipótesis si existieran diferencias estadísticamente significativas entre G_TECCU y cualquiera de los otros dos grupos.

4. OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar la eficacia de la telemonitorización vía web del programa TECCU para lograr la remisión clínica de pacientes con EII de complejidad moderada-alta en comparación con la atención habitual (G_control) y la atención telefónica asistida con personal de enfermería (G_AT) tras 24 semanas de seguimiento.

Objetivos secundarios

- Determinar la eficacia de la intervención TECCU para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud respecto al G_control y G_AT después de 24 semanas de seguimiento.
- Establecer el efecto que tiene el seguimiento vía web sobre el cumplimiento terapéutico en comparación con los pacientes del G_AT y el G_control a las 24 semanas de seguimiento.
- Comprobar la satisfacción de los pacientes controlados mediante la plataforma web respecto al G_AT y el G_control tras 24 semanas de seguimiento.
- Evaluar el impacto del seguimiento vía web sobre la productividad laboral y las actividades sociales en comparación con el G_AT y el G_control a las 24 semanas de seguimiento.
- Comparar la seguridad del seguimiento a través de TECCU con el G_AT y el G_control en función del número de visitas a urgencias, hospitalizaciones, cirugías relacionadas con la EII, tandas de corticoides, acontecimientos adversos que requieran una visita médica o de enfermería no programada, y eventos de exitus producidos en cada grupo durante el periodo del estudio.
- Analizar el uso de recursos sanitarios de los pacientes del G_TECCU, G_control y G_AT en términos de intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones, visitas a

urgencias, visitas a consultas externas y consultas telefónicas durante el seguimiento.

- Comparar los efectos de cada intervención sobre la remisión clínica y la calidad de vida, en relación a los costes derivados del consumo de recursos sanitarios, del uso de la plataforma y los asociados a la productividad laboral y las actividades sociales de los pacientes de cada grupo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado y controlado con 3 grupos paralelos en el que se evaluó la eficacia del sistema de telemonitorización vía web TECCU (G_TECCU) para conseguir la remisión clínica en pacientes con EII de complejidad moderada-alta a las 24 semanas de seguimiento, comparado con el seguimiento mediante atención telefónica asistida por personal de enfermería (G_AT) y el seguimiento convencional a través de visitas presenciales en la consulta ambulatoria (G_control). Si bien las características de las intervenciones no permitieron el enmascaramiento de los investigadores ni de los pacientes, el análisis de datos se realizó por un estadístico independiente tras ocultar la identificación de los grupos a estudio.

Estudio unicéntrico desarrollado en la unidad monográfica de EII del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, de referencia en la Comunidad Valenciana. Esta unidad cuenta con un equipo médico especializado, dedicado a la atención hospitalaria y ambulatoria de manera presencial y a través del teléfono/e-mail, junto con el apoyo de personal de enfermería especializado en el control asistencial y educativo de los pacientes con EII. Además, el hospital dispone de una unidad de telemedicina controlada por personal de enfermería (gestores de casos) para el seguimiento de pacientes con patologías crónicas, entre las que se incluye la EII.

5.2. MATERIAL

5.2.1. Población del estudio

Todos los pacientes atendidos en la unidad monográfica de EII del Hospital La Fe durante el periodo de inclusión (1 de Septiembre de 2014 - 3 de Junio de 2016) y que cumplieron los criterios de selección fueron invitados a participar en el estudio.

El área de salud de este hospital incluía 320.000 habitantes en 2016, pero la unidad asiste a pacientes de toda la Comunidad Valenciana. En el momento del ensayo clínico más de 1.500 pacientes con EII eran atendidos en este centro, de los que aproximadamente un tercio de los pacientes llevaban tratamiento biológico.

5.2.2. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con 18 o más años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de EII al menos 6 meses antes de la inclusión según los criterios internacionales de diagnóstico^{222,223}.
- Pacientes con EII de complejidad moderada-alta, definida como pacientes con EC o CU que iniciaron tratamiento con corticoides, inmunomoduladores y/o biológicos para el control de la actividad luminal moderada-grave.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con enfermedad perianal, anastomosis ileorrectal, reservorio ileoanal o ileostomía definitiva.
- Pacientes con dificultades cognitivas o con insuficiente dominio de los dos idiomas oficiales de la Comunidad Valenciana, si no disponían de un representante legal capaz de participar en el estudio.
- Pacientes ajenos al área de salud y que no eran controlados de forma habitual en la unidad de EII del Hospital La Fe.
- Pacientes que no disponían de teléfono móvil, Tableta, línea de teléfono ni internet, o que a criterio del investigador no tenían capacidad para el manejo de estos dispositivos.
- Comorbilidades médicas o psiquiátricas no controladas.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes relacionados con el equipo investigador.
- Pacientes que participaban en otros estudios experimentales en el momento de la inclusión en el ensayo.
- Pacientes que no aceptaron participar o no firmaron el consentimiento informado.

5.2.3. Reclutamiento y aleatorización de pacientes

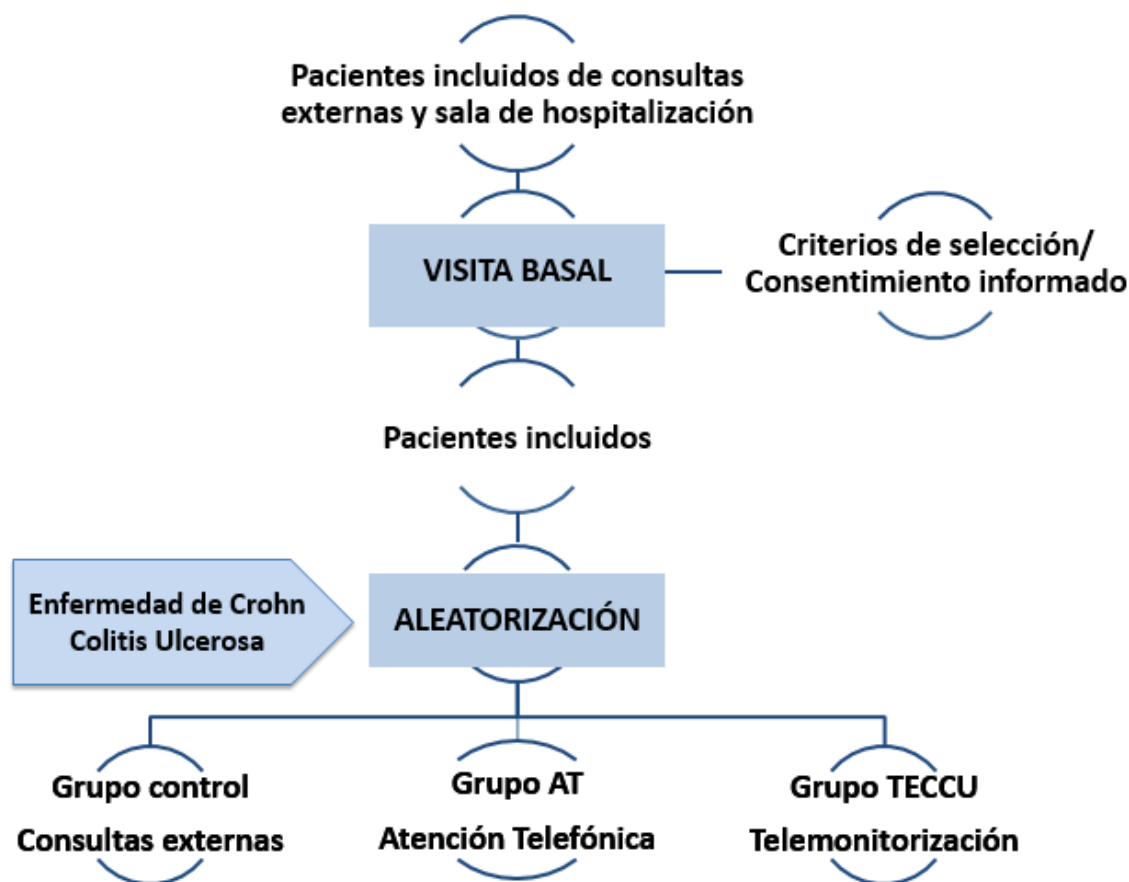
Los pacientes se incorporaron al estudio mediante inclusión consecutiva conforme acudieron a sus visitas programadas o urgentes a consultas externas de la unidad de EII, o bien durante eventuales hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad.

Durante la consulta o la hospitalización, se verificó el cumplimiento de los criterios de selección, se informó al paciente de los aspectos relacionados con el procedimiento del estudio y de los riesgos asociados a su diseño, así como del funcionamiento de la plataforma web y del programa de atención telefónica. Los pacientes que aceptaron participar firmaron posteriormente el consentimiento informado.

Los pacientes que cumplieron los criterios de selección se distribuyeron de forma aleatoria a uno de los 3 grupos del estudio (grupo de telemonitorización vía web, grupo de atención telefónica y grupo control) en una proporción 1:1:1 mediante un método de aleatorización por bloques (Figura 14). La asignación de los sujetos a los diferentes grupos de intervención se realizó de forma computarizada a través de un programa independiente desarrollado por el Instituto de Aplicaciones de las Tecnologías de la Información y Comunicaciones Avanzadas de la Universidad Politécnica de Valencia, al que se accedía a través de internet (<http://teccu.itaca.upv.es/asignargrupo>).

Con este sistema se realizó la distribución de los pacientes entre las 3 ramas mediante una lista numérica aleatoria generada por el propio programa, que permitió numerar y ordenar los bloques para determinar la secuencia de aleatorización. Así, se pudo garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización porque fue inaccesible a los miembros del equipo de investigación, que tampoco pudieron modificar el número y la rama otorgada a cada paciente ni volver a asignar la rama de participación a los pacientes que abandonaron el ensayo.

Figura 14. Diagrama de reclutamiento y aleatorización de pacientes entre las 3 ramas del estudio.



5.3. MÉTODOS

5.3.1. Intervenciones y monitorización

A continuación se describen los 3 métodos de seguimiento que se compararon en este ensayo clínico y el programa de controles preestablecido.

Grupo control presencial (G_control)

Los pacientes con EII en tratamiento con inmunosupresores y/o biológicos recibieron la atención prestada habitualmente en consultas externas, basándose en el programa de visitas establecido en el protocolo. Este plan podía modificarse o complementarse con controles telefónicos a criterio médico, en función de la evolución de cada paciente. Este

grupo de pacientes actuó como control para la comparación con el grupo TECCU y el grupo de atención telefónica.

Los profesionales sanitarios que llevaron a cabo el seguimiento presencial fueron gastroenterólogos especializados en el manejo de la EII, personal de enfermería y miembros de otras unidades sanitarias para el abordaje multidisciplinar de estos pacientes.

Facultativos especialistas

Los médicos gastroenterólogos de la unidad de EII del Hospital La Fe que formaban parte del equipo investigador fueron los responsables de la asistencia integral a los pacientes del grupo control desde las consultas externas u hospitalización. Las sucesivas visitas se estructuraron según el cronograma de seguimiento preestablecido basado en el manejo habitual de pacientes en la unidad. Durante las visitas programadas el médico responsable del paciente realizaba diversas acciones:

- Controlar la actividad clínica de la enfermedad y el cumplimiento terapéutico mediante anamnesis estructurada y el uso de índices clínicos. Para evaluar la actividad clínica en pacientes con EC se empleó el índice de Harvey-Bradshaw, mientras que en aquellos con CU se midieron el SCCAI y el índice parcial de Mayo de 9 puntos. Para el cumplimiento terapéutico se utilizó el índice de Morisky-Green de 4 preguntas²²⁴.
- Determinar la presencia de efectos secundarios asociados a la medicación.
- Evaluar los resultados de los parámetros analíticos sanguíneos relacionados con la actividad de la enfermedad y eventuales efectos secundarios del tratamiento.
- En las visitas de inicio, 12 y 24 semanas de seguimiento, analizar los parámetros clínicos relacionados con la calidad de vida, la productividad laboral y las actividades sociales, el cumplimiento terapéutico y la satisfacción con el seguimiento, así como valorar los resultados de CF.
- Gestionar el manejo diagnóstico y los ajustes de tratamiento en cada momento, así como el apoyo de enfermería especializada para la educación del paciente.
- Coordinar la atención especializada con el resto de profesionales y unidades asistenciales colaboradoras en el manejo multidisciplinar del paciente.

Enfermería especializada en EII

La unidad de EII del Hospital La Fe cuenta con 2 enfermeros especializados. Durante la atención a los pacientes del grupo control desarrollaron su actividad coordinada con el personal médico de forma presencial y sus principales funciones fueron:

- Formación en cuidados y hábitos de vida saludable, mediante información verbal, con ayuda de documentos en papel y portales web de alta calidad diseñados para los pacientes.
- Evaluación del estado de inmunización del paciente respecto a enfermedades infecciosas relevantes en el uso de fármacos inmunosupresores y biológicos.
- Administración de tratamiento biológico subcutáneo y formación del paciente para su correcta autoadministración.
- Control de inmunosupresores y su posible toxicidad farmacológica.
- Apoyo emocional al paciente y familia ante la cronicidad de la patología.
- Análisis y manejo del cumplimiento terapéutico.
- Coordinación de la asistencia multidisciplinar.

Colaboración con otros miembros del equipo multidisciplinar

Durante el desarrollo de las visitas a consultas externas, los profesionales sanitarios de la unidad de EII tuvieron la colaboración de diversas áreas, unidades y dispositivos asistenciales para un abordaje multidisciplinar adaptado a las necesidades del paciente (unidad de Coloproctología, Banco de Sangre, Medicina Preventiva, Hospital de Día, servicios de Dermatología y Reumatología, etc).

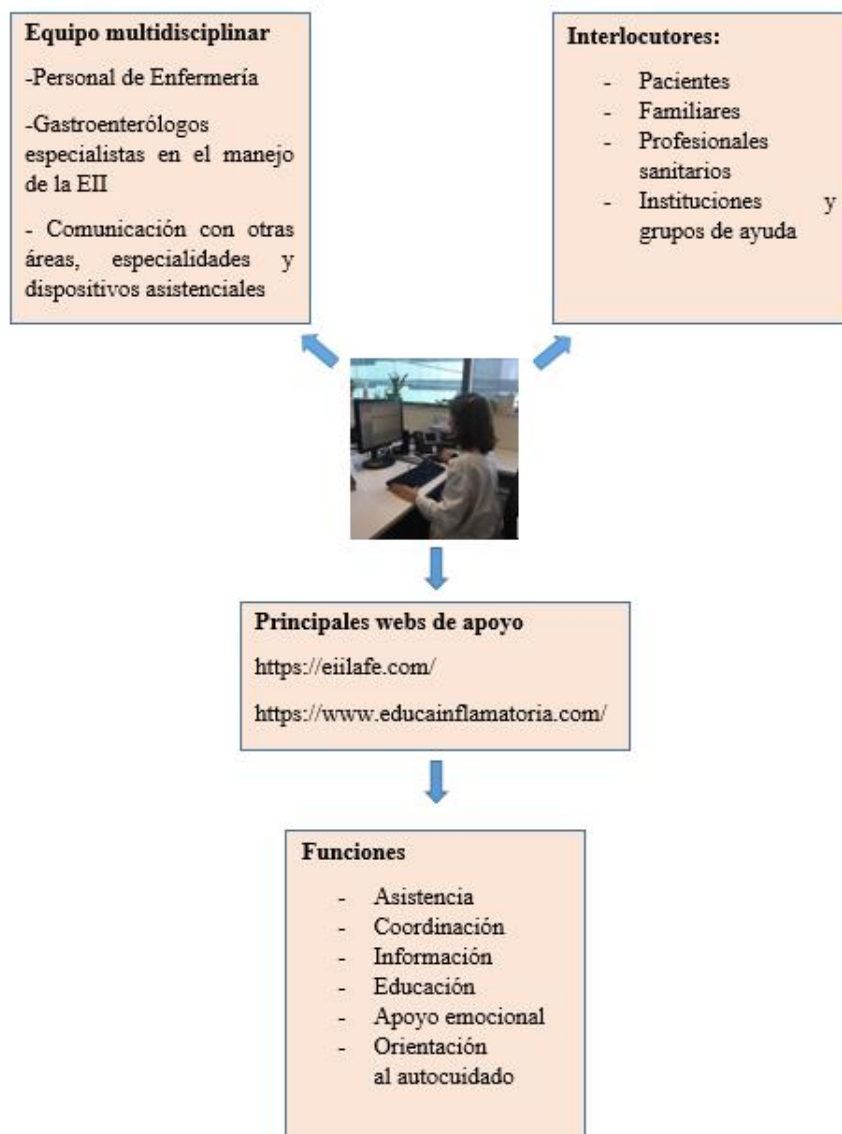
Grupo atención telefónica (G_AT)

El seguimiento de los pacientes del grupo AT se desarrolló mediante un programa de atención integral a través de controles telefónicos estructurados, asistidos por el personal de enfermería especializada de la unidad de EII (Figura 15).

Durante los sucesivos controles telefónicos, el personal de enfermería ejerció las funciones de asistencia, coordinación, educación y apoyo emocional de forma similar al manejo habitual en la unidad de EII. En base al programa de seguimiento preestablecido, se evaluaron telefónicamente las mismas variables clínicas y analíticas que en los otros

dos grupos. En función de los resultados obtenidos y con la ayuda de un protocolo de intervención, el personal de enfermería gestionaba los ajustes necesarios en el plan de seguimiento. Además, coordinaba la evaluación presencial o telefónica por su médico habitual u otros especialistas (reumatólogos, dermatólogos, etc.), en los casos en que se consideraba necesario. Los aspectos educativos y emocionales fueron atendidos tanto telefónicamente como con ayuda de portales web específicos, o bien presencialmente, como en el caso de la formación en el uso de medicación subcutánea.

Figura 15. Funcionamiento del programa de atención telefónica en el grupo AT



Grupo TECCU (G_TECCU). Componentes y funciones generales de la plataforma de telemonitorización.

Grupo de telemonitorización vía web

El seguimiento se realizó de forma telemática a través de la plataforma de gestión integral de crónicos NOMHADchronic™, configurada de forma específica para el manejo a distancia de pacientes con EII. Los pacientes se conectaron a internet desde un ordenador o una aplicación APP en un terminal móvil/Tableta, y completaron los cuestionarios relacionados con las variables a estudio en cada control. Al igual que en los otros grupos, el plan de seguimiento preestablecido en función del tratamiento podía modificarse a criterio médico según la evolución de cada paciente, que a su vez podía realizar controles a demanda.

En los sucesivos controles, el propio paciente introducía datos clínicos y analíticos con los resultados de muestras de sangre y heces obtenidas en su centro de salud. La enfermera gestora de casos recibía la información de cada paciente filtrada a través de un sistema inteligente de generación de alertas a partir del cual se seguía un protocolo integrado de intervención. Los médicos de la unidad de EII tuvieron acceso también a la información de cada paciente y recibían las alertas y notificaciones que según el protocolo del estudio debían ser gestionadas por personal médico. Basándose en los resultados obtenidos, se ajustaba el tratamiento del paciente, que además recibía consejos, recordatorios e información de educación y prevención relacionada con su enfermedad.

Funciones generales y componentes de la Plataforma Web

La plataforma web NOMHADchronic™ es un sistema tecnológico diseñado para potenciar el despliegue de servicios para la gestión de pacientes crónicos. Se trata de una herramienta que atiende a las necesidades de los pacientes, los profesionales sanitarios y la organización que apoya la asistencia sanitaria. Este sistema potencia por una parte el acceso a una atención médica personalizada basada en las guías clínicas y, por otra, la educación del paciente para favorecer su autonomía en el manejo de la enfermedad. Promueve además la coordinación de todos los participantes en el proceso asistencial y la comunicación médico-paciente para ofrecer una atención médica eficiente y centrada en el paciente.

El sistema de telemonitorización está compuesto por NOMHADcore (núcleo de la plataforma), la estación del profesional (para los profesionales sanitarios), el centro de respuesta (para la enfermera gestora de casos) y la estación del paciente (en plataforma web para ordenador, tableta o smartphones) (Figuras 16 y 17). Dispone de un diseño multiplataforma, flexible, capaz de adaptarse para proveer múltiples servicios y cuenta con un sistema de Inteligencia Artificial para el apoyo a la toma de decisiones. La plataforma se desarrolló siguiendo el estándar HL7v3, lo que favorece su integración con la historia clínica electrónica y además permite personalizar los planes de seguimiento y los umbrales de las alertas generadas según el perfil de enfermedad para cada paciente.

Figura 16. Estructura de la plataforma NOMHADchronic™ y su relación con el entorno hospitalario y del paciente.

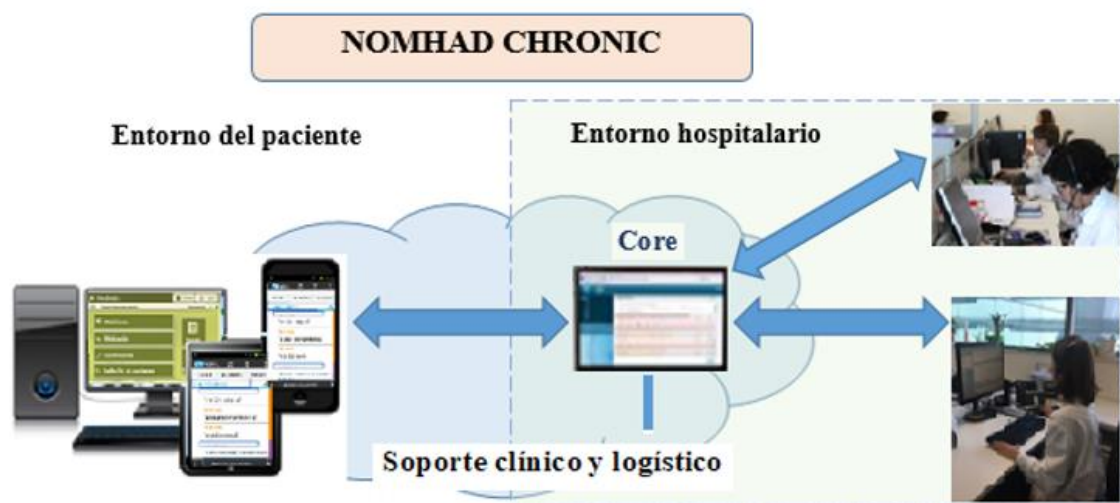
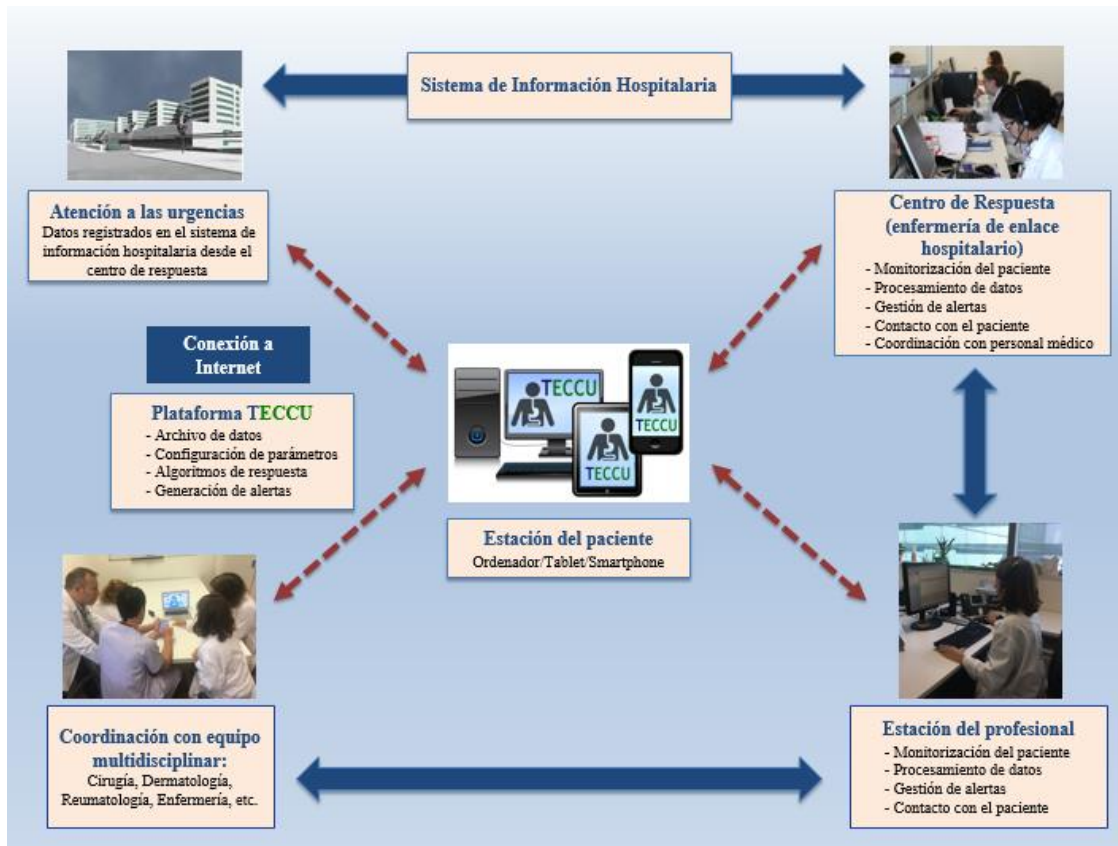


Figura 17. Esquema de funcionamiento del sistema de telemonitorización Nomhad.



El programa informático consta de diferentes módulos que cubren todos los aspectos de la gestión de pacientes crónicos: información clínica relativa al estado de los pacientes, apoyo para la coordinación de los participantes en el proceso asistencial, gestión logística y recursos humanos e integración con accesorios y dispositivos de monitorización. La herramienta se centra en cuatro áreas funcionales principales: educación innovadora, comunicación multiasistencial, monitorización e historia de salud personal.

El protocolo de seguimiento se diseñó según las guías nacionales y europeas del momento en que se realizó el ensayo clínico^{222,223,225,226}, y se configuró la plataforma incluyendo los componentes descritos en la Tabla 5, adaptándolos específicamente para la telemonitorización de la EII. Existen 2 versiones de la estación NOMHAD para el paciente, una accesible a través del ordenador (NOMHADhome) y otra accesible a través del móvil/Tableta (NOMHADmobile). En el momento de la inclusión en el estudio los

pacientes aleatorizados a G_TECCU eligieron, según sus preferencias, el uso de NOMHADhome o NOMHADmobile.

Tabla 5. Componentes del desarrollo de la plataforma TECCU.

Plan de monitorización detallado
Definición de los principales indicadores y alarmas
Intervenciones específicas para el paciente
Intervenciones específicas para los diferentes profesionales sanitarios
Configuración del entorno de usuario en la aplicación del profesional sanitario
Configuración del entorno de usuario en la aplicación del paciente

Cronograma de seguimiento

Los pacientes incluidos en el estudio siguieron un programa de controles periódicos adaptado al tipo de medicación prescrita (inmunomoduladores, biológicos en monoterapia o combinados con inmunosupresores). El tipo de tratamiento recibido determinó la frecuencia con la que se realizaron los controles de la enfermedad en los 3 grupos, mientras que la rama de estudio estableció el método para llevar a cabo el seguimiento.

Independientemente del grupo asignado y del tratamiento pautado, los pacientes de los 3 grupos tuvieron visitas presenciales en consultas externas en el momento de la inclusión, a las 12 y a las 24 semanas de seguimiento. Para controlar adecuadamente la actividad de la enfermedad y los efectos adversos de los inmunomoduladores, los pacientes que llevaron este tratamiento en monoterapia o combinados con biológicos recibieron controles cada 1-2 semanas durante el primer mes, cada 2-4 semanas el segundo y tercer mes, y cada 4 semanas durante el resto del seguimiento. Por su parte, los pacientes con biológicos en monoterapia fueron controlados cada 2-4 semanas durante todo el periodo de seguimiento (ver Anexo 1).

En lo referente a los datos recogidos, en la visita presencial de inicio del seguimiento se valoró en todos los pacientes la actividad clínica, la calidad de vida relacionada con la enfermedad, el cumplimiento terapéutico, el impacto de la enfermedad sobre la productividad laboral y las actividades sociales, así como la satisfacción con el seguimiento previo en consultas externas. Durante las visitas presenciales de las 12 y 24 semanas se evaluaron en los pacientes de los 3 grupos las mismas variables clínicas que al inicio, así como los efectos adversos de los medicamentos pautados y la satisfacción con el método de seguimiento asignado. Además de los datos clínicos, durante las visitas presenciales del inicio, 12 y 24 semanas se recogieron muestras de sangre y de CF.

Entre las visitas presenciales se realizaron controles intermedios en los que se recogieron datos clínicos y otros en los que se recogieron datos clínicos y analíticos, a partir de muestras de sangre que el paciente se extraía en su centro de salud (ver Anexo 1). Más allá del programa preestablecido en los cronogramas, en cualquiera de las 3 ramas el médico responsable podía modificar según su criterio el plan de seguimiento en cada caso particular. Los datos de los pacientes se recogieron en la plataforma web, por teléfono o con cuestionarios en papel según la rama de seguimiento asignada.

5.3.2. Utilización de la plataforma web por el paciente

Nomhadhome-Estación del paciente accesible desde el ordenador

Los pacientes monitorizados vía telemática a través del ordenador utilizaron la aplicación NOMHADhome versión V2.RC6. El programa se instalaba en el ordenador del paciente desde una página web segura (<https://teccu.itaca.upv.es/nomhad/home/setup.seam>),

accesible mediante los navegadores Google Chrome o Mozilla Firefox. El programa descargado representaba la estación Nomhad para el paciente.

Después de ser incluido en el estudio, el personal investigador activaba manualmente la cuenta de cada paciente desde la estación Nomhad para el profesional sanitario, con los datos de contacto proporcionados por el paciente en la visita de inicio (dirección domiciliaria, e-mail, teléfonos fijo y/o móvil). Se añadía también el perfil de la enfermedad (EC o CU) y el tratamiento médico que recibía el paciente para la EII, puesto que así se perfilaba el tipo de cuestionarios de actividad clínica, de efectos adversos de los medicamentos, los parámetros analíticos a controlar y el plan de controles durante el seguimiento.

Tras ser activado en la plataforma, se generaba una clave de acceso personal que se enviaba automáticamente al e-mail proporcionado por el paciente, con la que se podía acceder a la estación del paciente junto con su número de historia clínica del hospital. Una vez asegurado el acceso personalizado con la clave proporcionada automáticamente, el paciente podía cambiar su contraseña por otra de su libre elección. A partir de la configuración inicial, la pantalla de identificación ya aparecía personalizada y disponía de un teclado para introducir en cada acceso el PIN elegido por el paciente (Figura 18).

Figura 18. Pantalla de identificación en la plataforma NOMHADhome del paciente.



Tras la introducción del PIN se accedía al menú principal de la plataforma para el paciente, que presentaba en una pantalla todos los iconos que dan acceso a los diversos

recursos de la aplicación: (1) mediciones de constantes vitales, (2) medicación para la EII, (3) cuestionarios (4) gráficos de evolución de la actividad de la enfermedad y signos vitales, (5) acceso al sistema de mensajería para contactar dentro del programa con el personal sanitario, (6) icono de acceso a los elementos educativos y (7) agenda de próximos controles según el cronograma establecido en cada caso (Figura 19).

Figura 19. Menú principal de la plataforma NOMHADhome para el paciente.



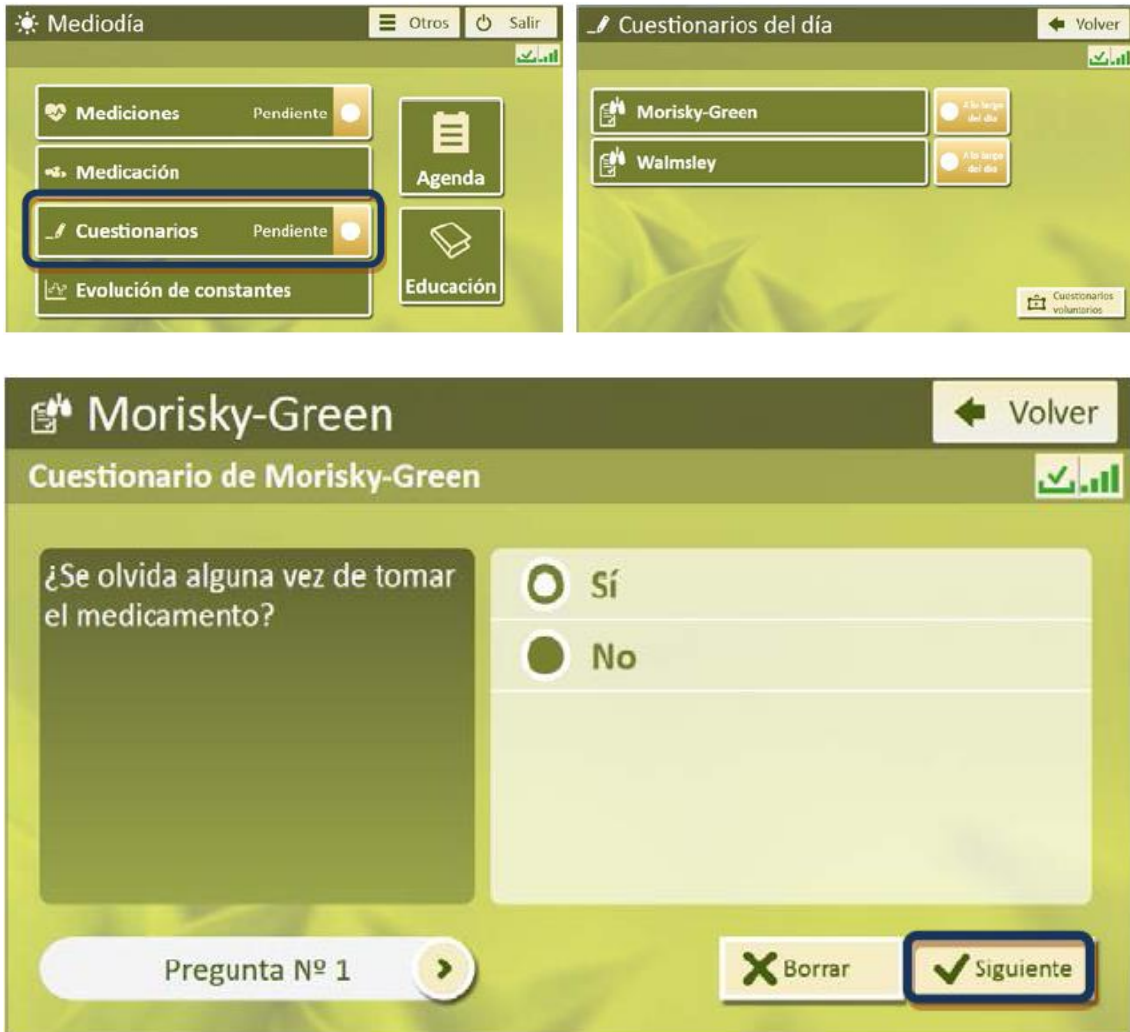
Los diferentes iconos daban acceso a otras pantallas para rellenar las variables a controlar. Así por ejemplo, el icono de mediciones permitía entrar en otra pantalla con los parámetros clínicos pulso, peso, presión arterial y temperatura para rellenar estos datos en el apartado correspondiente. Al acceder a cada variable la plataforma mostraba un vídeo con los pasos a seguir para su correcta medición, y posteriormente se solicitaba al paciente la introducción de los resultados mediante un teclado numérico que aparecía en la pantalla para escribir el valor correspondiente (Figura 20).

Figura 20. Acceso a la medición de la variable tensión arterial y teclado para la introducción de valores.



Los cuestionarios se rellenaban de forma similar, con acceso a través de su icono a diferentes preguntas que medían la actividad clínica de la enfermedad, el cumplimiento terapéutico, los efectos adversos de los medicamentos, así como los datos de las analíticas que periódicamente se extraía el paciente en su centro de salud. Cada pregunta de los cuestionarios tenía una serie de opciones de respuesta cerradas, de las que el paciente seleccionaba la que consideraba que mejor representaba su situación (Figura 21).

Figura 21. Acceso y método de respuesta al cuestionario de cumplimiento terapéutico Morisky-Green.



Con la finalidad de favorecer el cumplimiento del seguimiento web, la agenda del programa indicaba las fechas previstas de los siguientes controles, pero también generaba alertas al lado de cada icono con el estado de las actividades de ese apartado. Las alertas indicaban si el apartado correspondiente estaba correctamente rellenado, pendiente de realizar o atrasado cuando no se había completado al transcurrir la fecha prevista para su cumplimentación. En cualquier caso, 2 días antes de cada fecha de monitorización los pacientes recibieron un e-mail recordatorio del siguiente control. Además, el paciente podía rellenar voluntariamente en cualquier momento todos los apartados que considerara necesarios de la misma forma que los controles programados.

Los datos del paciente se almacenaban en el núcleo de la plataforma, y tanto el paciente como el personal investigador podían visualizarlos vía web. Además, el programa analizaba las tendencias de cada variable a lo largo del seguimiento. El paciente podía consultar la evolución de los datos registrados a lo largo del tiempo en el icono correspondiente. Asimismo, el personal sanitario podía ver estos datos y las alertas generadas por el sistema desde la estación del personal investigador. Las alertas se graduaron como verde (remisión), amarilla (actividad leve), naranja (actividad moderada) o roja (actividad grave) en función de la desviación de los resultados introducidos respecto a los rangos establecidos como normales.

Según el grado de alerta, se generaba un plan de acción predefinido que orientaba al equipo investigador sobre las modificaciones necesarias en el seguimiento, la medicación y su dosis en cada caso. Más allá de los algoritmos de acción predeterminados asociados a cada nivel de alerta, el personal de enfermería podía contactar con el paciente y su médico en cualquier momento para consensuar cambios personalizados en el plan de acción a seguir. En este sentido, desde la barra auxiliar del menú principal el paciente podía acceder y leer los mensajes enviados por el personal sanitario para ajustar el plan de seguimiento y/o tratamiento en cada caso (Figura 22).

Figura 22. Acceso a la mensajería del programa y del personal investigador desde la barra auxiliar del menú principal.



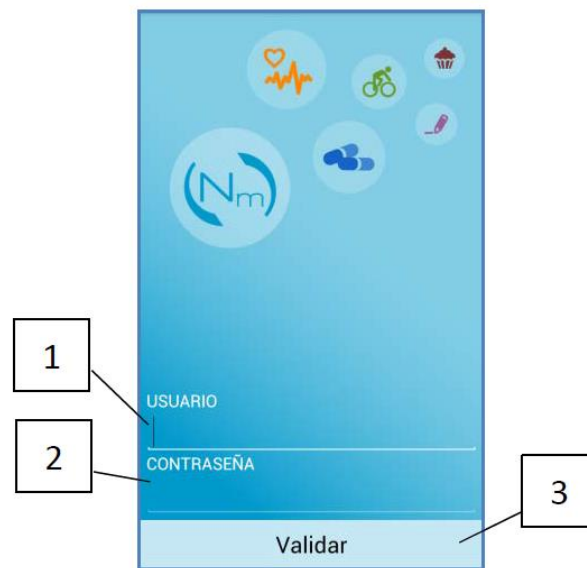
Además de los recursos para el control de la enfermedad, el sistema NOMHAD disponía de un icono de acceso a recursos educativos que estaban disponibles de forma permanente. Estaban estructurados en diferentes secciones sobre las causas de la enfermedad, su diagnóstico, los síntomas relacionados con la patología del paciente y sus posibles complicaciones, así como los tipos de fármacos que se podían emplear y sus posibles efectos secundarios. A la información de cada sección se podía acceder a través de un sistema de pantallas similar al de los apartados de monitorización.

Nomhadmobile-Estación del paciente accesible desde smartphone/Tableta

Los recursos de la plataforma NOMHADhome también estaban disponibles en la aplicación NOMHADmobile. Los pacientes podían descargar la versión 1.0.0 desde su teléfono móvil o tableta a través de la tienda de aplicaciones Play Store. Esta versión de la plataforma contenía los mismos recursos que la versión para ordenador, si bien presentaba un diseño diferente orientado a su manejabilidad con los dispositivos móviles.

Los pacientes eran activados en la plataforma móvil por el personal sanitario de la misma forma que los controlados por ordenador. Tras introducir en la aplicación descargada la clave de activación enviada automáticamente al e-mail del paciente, se accedía a la pantalla para configurar el código de acceso personal con 4 dígitos elegido por el paciente. Después de la configuración inicial, en la pantalla de identificación se regulaba el acceso con los campos de usuario y contraseña (Figura 23).

Figura 23. Pantalla de identificación en la plataforma NOMHADmobile del paciente.



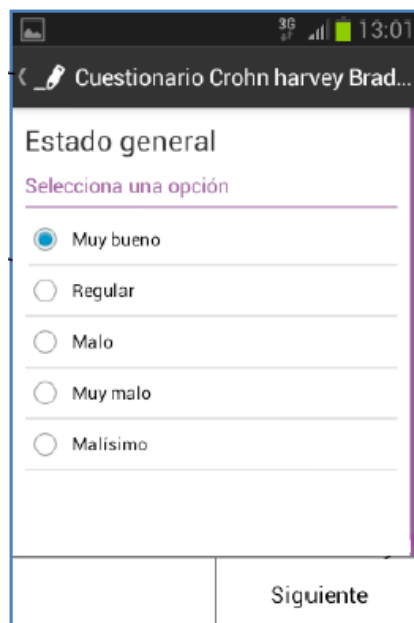
1: Introducción del nombre de usuario. 2: Introducción de la contraseña 3: Tecla de validación de los datos de acceso.

Al iniciar la aplicación se accedía al menú principal, que estaba estructurado en 3 apartados: Agenda, Actividades y Mensajes. El paciente podía acceder y desplazarse por ellos de forma táctil en la pantalla del dispositivo móvil. En la agenda de la aplicación móvil se mostraban las actividades que el paciente debía realizar en cada control. Estas actividades aparecían agrupadas por el orden en que se tenían que realizar y además se identificaban como del tipo medición o cuestionario con un color diferente (Figura 24). Así, los datos clínicos y analíticos se podían introducir desde el móvil o tableta de forma similar a NOMHADhome (Figura 25).

Figura 24. Menú principal de la plataforma NOMHADmobile para el paciente.



Figura 25. Método de respuesta al cuestionario de actividad clínica Harvey-Bradshaw.



Para promover el cumplimiento del seguimiento a distancia, la aplicación disponía de un calendario al que se accedía desde la barra auxiliar situada en la parte superior de la pantalla (Figura 24), en el que el paciente podía consultar las fechas de los próximos controles y las de los controles que debía haber realizado previamente, pudiendo completarlos en caso de no haberlo hecho. Además, cuando el paciente tenía actividades pasadas no realizadas se generaba una alerta al lado del botón del apartado. En cualquier caso, 2 días antes de cada fecha de monitorización los pacientes recibieron un mensaje de

texto para recordar la realización de los controles futuros. Por otra parte, si el paciente lo consideraba necesario podía rellenar de forma voluntaria los mismos cuestionarios y mediciones que se presentaban en el apartado de actividades.

Desde el apartado de actividades, el paciente podía ver la evolución de las constantes vitales pulsando sobre la medición correspondiente, lo que permitía acceder a una pantalla con el último valor introducido y, al voltear el dispositivo en posición horizontal, mostrar una gráfica con el evolutivo de cada constante (Figura 26). Las respuestas de los pacientes que usaron NOMHADmobile también se almacenaban en el núcleo de la plataforma para su posterior revisión tanto por el personal sanitario como por el propio paciente.

Figura 26. Acceso a las mediciones voluntarias, última medición realizada y gráfico evolutivo de la presión arterial.



El sistema de alertas generado para modificar el plan de seguimiento y/o tratamiento en base a los resultados de cada control fue el mismo que para NOMHADhome. Desde el apartado de mensajes de la aplicación el paciente podía leer las recomendaciones enviadas por el equipo investigador. Nomhadmobile disponía también de un icono de acceso a recursos educativos que estaban disponibles de forma permanente, con información simplificada para su fácil accesibilidad a través de dispositivos móviles.

Entrenamiento del paciente en el uso de la plataforma web

Tras la inclusión en el estudio y antes del inicio del seguimiento telemático, los pacientes aleatorizados al G_TECCU fueron entrenados en el uso de la plataforma de telemonitorización. Cada paciente recibió de forma individualizada una sesión de formación de 40 minutos aproximadamente para aprender a interactuar con la plataforma NOMHADchronic™. En función de las preferencias del paciente, se explicaba el manejo de la versión NomhadHome a los pacientes que eligieron ser controlados con la aplicación para ordenador y la versión NomhadMobile a los que prefirieron llevar el seguimiento con la aplicación para smartphone o tableta.

Durante la sesión formativa, uno de los miembros del equipo investigador se reunía con el paciente para guiarle en el proceso de aprendizaje con ayuda de un ordenador o de un teléfono móvil/Tableta, según la versión de Nomhad seleccionada. A lo largo del proceso de aprendizaje en ambas versiones se le enseñaba al paciente el método de descarga de la aplicación a través de la web, el modo de acceso a la plataforma y la configuración de la misma. Se enseñaba además la utilización de las diferentes funcionalidades de la aplicación mediante los iconos diseñados a tal efecto. Al finalizar la sesión práctica se entregaba un manual de usuario en papel con toda la información aportada y con imágenes de las pantallas utilizadas.

Una semana después de la sesión de formación, los pacientes comenzaban el seguimiento a distancia mediante controles estructurados en los que cumplimentaban los datos clínicos y/o analíticos necesarios, a través de la página web de acceso <https://teccu.itaca.upv.es/nomhad/home/setup.seam>. En caso de que el paciente tuviera alguna duda o incidencia durante el manejo de la plataforma, disponía de un teléfono de contacto con el personal técnico en horario laboral de lunes a viernes durante todo el periodo de seguimiento.

5.3.3. Utilización de la plataforma web por el personal sanitario

El equipo investigador realizó el seguimiento de los pacientes monitorizados de forma telemática a través de la estación Nomhad para el profesional sanitario, accesible desde la página web <http://teccu.itaca.upv.es/nomhad/login.seam>. Desde esta plataforma se podía realizar la inclusión de los pacientes, así como llevar a cabo su seguimiento

mediante la revisión de los datos clínicos y analíticos introducidos por los pacientes en los sucesivos controles, lo que permitía valorar la evolución de la enfermedad y gestionar las alertas generadas. Las alertas se mostraron de color verde, amarillo, naranja o rojo en el perfil de cada paciente, en función del grado en que los resultados introducidos sobrepasaban los umbrales de normalidad previamente establecidos.

En la página web de acceso a la plataforma aparecían los campos para rellenar el nombre de usuario y la contraseña habilitados para los profesionales del equipo investigador (Figura 27). Tras la introducción de los datos de identificación se accedía al menú principal, donde se presentaba el listado de pacientes en seguimiento activo ordenados de mayor a menor nivel de alerta según el estado de su enfermedad en cada momento, así como todas las herramientas de la plataforma que permitían acceder a la inclusión de pacientes, revisar los parámetros a controlar y gestionar las alertas (Figura 28).

Figura 27. Pantalla de identificación de la estación Nomhad para el personal sanitario.

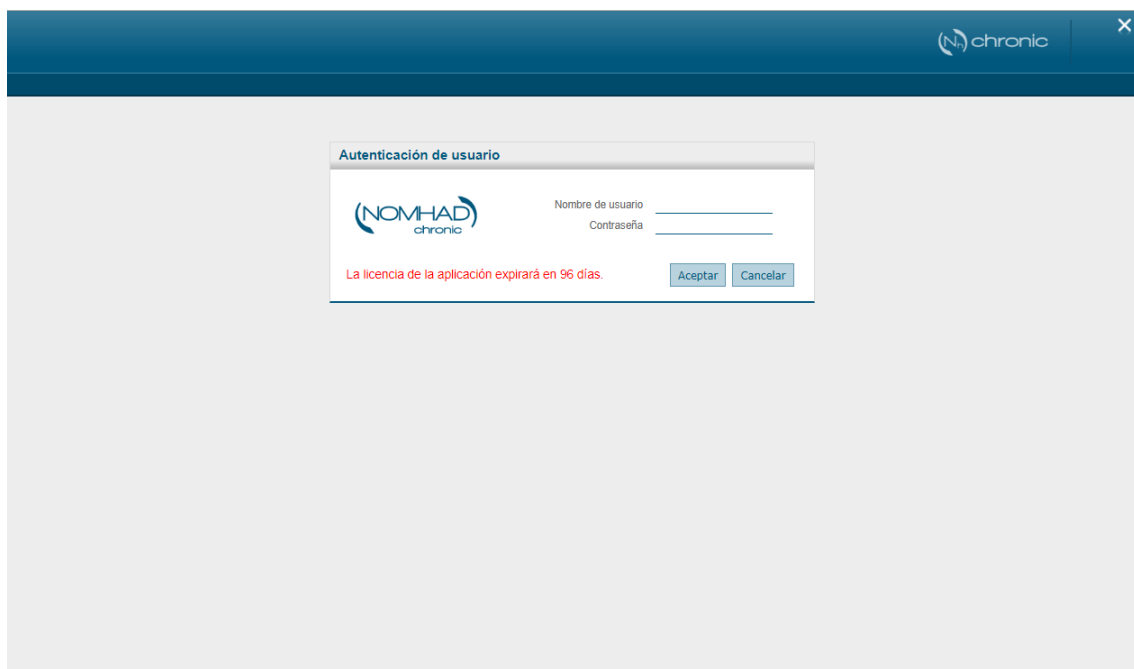


Figura 28. Menú principal de la estación Nomhad para el personal sanitario.

The screenshot shows the main menu of the Nomhad station for healthcare staff. The interface is in Spanish. On the left, there is a sidebar with navigation options: 'Inicio', 'Listado de pacientes', and 'Gestión pacientes'. The main area displays a 'Listado de Trabajo' (Work List) with columns for patient ID, name, gender, age, department, and status. A search bar and filters are visible at the top of the list.

Estado	Pendiente	Programado	En gestión	Revisado	Estable
Nombre					
Equipo					
Empleado					
0056, JAVIER					
0016, SERGIO					
0042, MARIA CONSUELO					
0011, LAURA					
0022, CARMEN					
0025, EDUARDO					
0032, CARMEN					
0009, ANTONIO					
0027, FRANCISCA					
0051, PATRICIA					
0064, SAMUEL					
0050, ALICIA					
0057, JULIA					

Para la inclusión en la plataforma, desde la barra de herramientas del menú principal se accedía al icono de gestión de pacientes, que permitía realizar su inclusión, la modificación de los datos y la finalización del seguimiento. Al incluir un nuevo paciente se rellenaba una ficha con los datos personales y de contacto, así como el perfil de la enfermedad (Crohn o colitis) y los fármacos (inmunosupresores y/o biológicos) que recibía como tratamiento. Al finalizar este procedimiento, el programa generaba automáticamente una contraseña que se enviaba al e-mail especificado en la ficha del paciente, así como un cronograma de seguimiento determinado por el tipo de tratamiento recibido.

En el menú principal también se podía observar el listado de pacientes, cada uno de ellos con un color según el nivel de alerta del estado de su enfermedad. Para acceder a los datos de cada paciente era necesario clicar sobre su nombre, con lo que se desplegaban varios iconos que reflejaban cada uno de los parámetros de la enfermedad a controlar. Cada uno de los iconos también aparecía en un color diferente según el nivel de alerta generado con los valores introducidos por el paciente, lo que permite ver en una sola línea las variables que estaban alteradas y el grado de desviación con la normalidad (Figura 29).

Figura 29. Vista rápida de las variables alteradas en un paciente con colitis ulcerosa.

Nombre	Equipo	Empleado
0056, JAVIER	Equipo azul	Javier (Seguimiento) del
0016, SERGIO		
0042, MARIA CONSUELO		
0011, LAURA		
0022, CARMEN		
0025, EDUARDO		
0032, CARMEN		
0009, ANTONIO		
0027, FRANCISCA		
0051, PATRICIA		
0064, SAMUEL		
0050, ALICIA		

De izquierda a derecha: 1) Colitis: Actividad clínica de la enfermedad; 2) Morisky-Green: Cumplimiento terapéutico; 3) Const: Valores de constantes vitales; 4) Analítica común: Parámetros analíticos; 5) Ciclo/corti y 6) Azatiop.: Efectos adversos a Ciclosporina/corticoides y Azatioprina.

La información detallada de cada paciente se podía observar mediante la selección del paciente a controlar y accediendo al apartado de datos del paciente en la barra de herramientas del menú principal. De esta forma, se pasaba a una pantalla que mostraba diversas pestañas con los parámetros de actividad clínica de la enfermedad, el cumplimiento terapéutico, los valores de constantes vitales, los parámetros analíticos y los efectos adversos a medicamentos. Al acceder a cada variable, se desglosaba la información relativa a la misma con el último resultado introducido por el paciente y el nivel de alerta asociado, así como un gráfico con la evolución respecto a los resultados previos registrados durante el seguimiento.

En la misma pantalla en la que se revisaba cada resultado y su evolución, se presentaba un icono de actuación para que el personal sanitario pueda gestionar las alertas. Además, se mostraba un apartado de notificaciones que permitía enviar un mensaje a la estación

Nomhad del paciente con los cambios que se debían realizar. Los ajustes de dosis de medicamentos ya prescritos se realizaban de forma telemática con las indicaciones enviadas por la mensajería del sistema, pero en el caso de comenzar un nuevo tratamiento biológico o inmunosupresor el paciente debía acudir al hospital para explicarle su modo de administración y posibles efectos secundarios.

Por lo tanto, además del plan de acción preestablecido en el programa Nomhad para cada nivel de alerta, el equipo investigador podía ajustar el plan de tratamiento y seguimiento en cada caso y momento evolutivo de la enfermedad. Con la finalidad de adaptar a la evolución de cada paciente este plan de acción predeterminado, desde el icono del plan de atención situado en la barra de herramientas se podían modificar en cada paciente el plan de controles y los rangos superiores e inferiores de la normalidad de determinados parámetros, lo que determinaba los umbrales de alerta durante el seguimiento.

El personal de enfermería responsable revisó las alertas a diario a través de la plataforma Nomhad en horario laboral de lunes a viernes de 8:30 de la mañana a 15:00 de la tarde. En función de los grados de alerta, el personal sanitario realizó cambios en el plan de seguimiento y/o tratamiento adaptados al nivel de urgencia de cada paciente. En caso de requerir atención médica urgente fuera del horario fijado, los pacientes acudieron a puerta de urgencias del hospital de la misma forma que los pertenecientes a G_control y G_AT.

Formación del personal sanitario en el uso de la plataforma web

Previamente al comienzo de la inclusión de pacientes, el personal técnico de la plataforma NomhadChronicTM presentó el funcionamiento de la estación para el profesional sanitario y para el paciente. La formación consistió en una sesión teórica de 1 hora de duración, seguida de la utilización práctica de una versión de prueba tanto de la estación del profesional como del paciente a lo largo de 1 mes.

Respecto a la formación en el uso de la estación del profesional sanitario, se enseñó el sistema de inclusión de pacientes, la visualización del listado de pacientes en seguimiento y la gestión de alertas en función de los resultados introducidos. Además, se mostraron los recursos para modificar, en caso necesario, los rangos de normalidad de las variables y los planes de acción predefinidos en el algoritmo de actuación del programa. En lo referente a la estación del paciente, se instruyó a los profesionales en el sistema de

pantallas con el que debe interactuar y, además, se creó un perfil de paciente modelo con una clave de acceso conocida por el equipo investigador para entrar en la plataforma y formarse en su utilización práctica.

De esta forma, en el momento de iniciar la inclusión de pacientes en el ensayo el personal investigador disponía de la formación necesaria para entrenarles en el uso de la plataforma NOMHADhome o NOMHADmobile.

Descripción de las alertas TECCU y de los planes de acción

El diseño de la plataforma incluyó el establecimiento de alertas y planes de acción individualizados para cada paciente según las respuestas en los cuestionarios de actividad la clínica de la enfermedad, el cumplimiento terapéutico, los efectos adversos de la medicación y los resultados de las muestras de sangre y de CF obtenidas a lo largo del seguimiento.

Cada nivel de alerta (verde, amarillo, naranja o rojo) llevaba asociado un plan general de intervenciones preestablecido. Estas intervenciones fueron adaptadas y gestionadas por el personal de enfermería en coordinación con los médicos del equipo investigador para cada caso en concreto, en base a las guías nacionales y europeas y según la gravedad de la alerta. Una vez se conseguía volver a la situación de remisión (zona verde), el paciente debía continuar con el plan de seguimiento preestablecido en el cronograma inicial.

Las alertas fueron revisadas en el plazo de 24-72 horas en horario laboral, y la evaluación de la respuesta a la modificación del tratamiento se realizaba en un plazo de tiempo mayor o menor según cada nivel de alerta.

Alertas e intervenciones generales asociadas a la actividad clínica de la EII

Las intervenciones fueron diseñadas para cada rango de puntuaciones del índice de HB en pacientes con EC. Se consideró respuesta una reducción del índice de HB de ≥ 3 puntos. Los puntos de corte del índice de HB que se asociaron a cada nivel de alerta y las intervenciones generales se detallan en el anexo 2.

Para los pacientes con CU, se establecieron diferentes niveles de alerta según la puntuación del SCCAI (utilizado en todos los controles, a distancia y presenciales) y del

índice de Mayo de 9 puntos (utilizado para los controles presenciales al inicio, 12 y 24 semanas). Las pautas para establecer ajustes de tratamiento se adaptaron a las particularidades de la CU y su extensión. Se consideró respuesta una reducción del SCCAI ≥ 3 puntos y del índice de Mayo ≥ 2 puntos. Los puntos de corte para cada alerta y las intervenciones asociadas se detallan en el anexo 3 para el índice de Mayo y en el anexo 4 para el SCCAI.

Alertas asociadas a otras variables

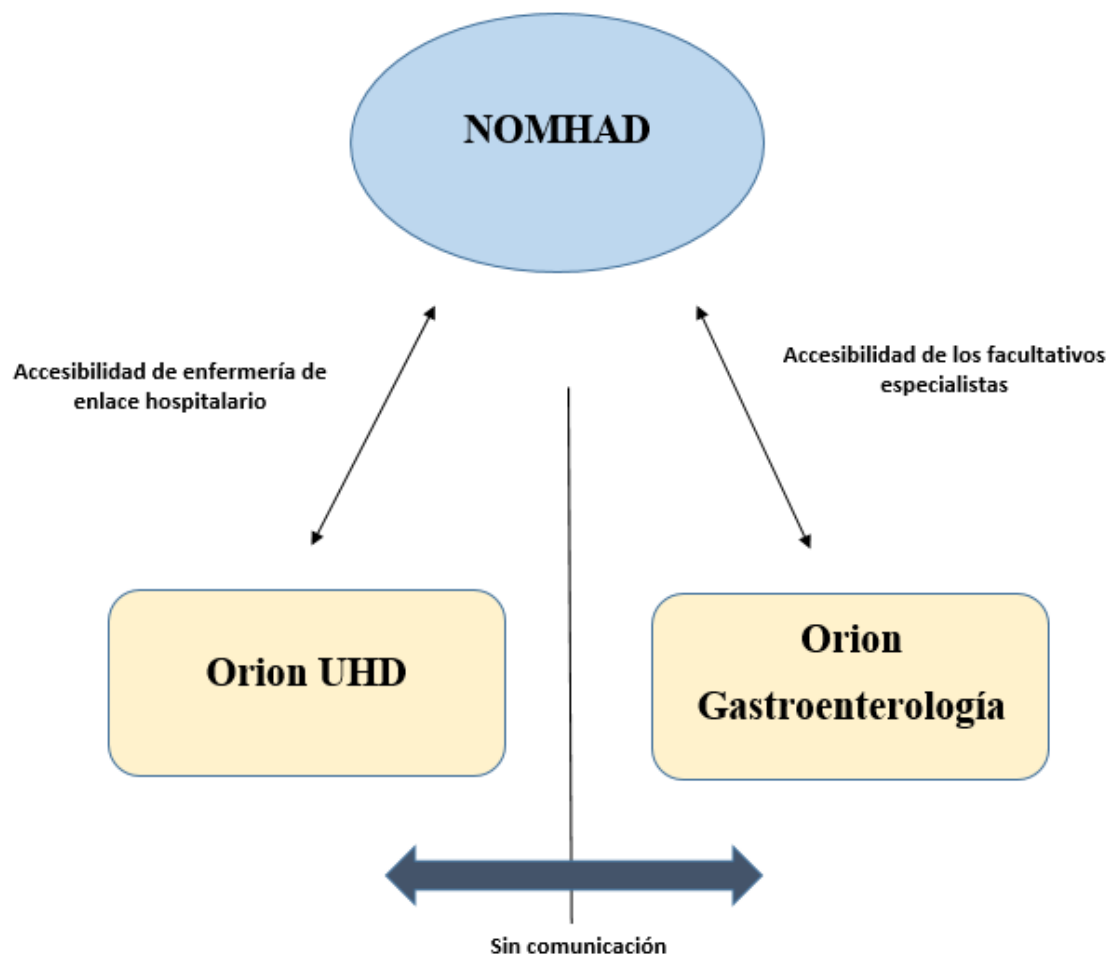
La plataforma web también generaba alertas en aquellos controles en los que el paciente no mostraba un adecuado cumplimiento terapéutico según el índice de Morisky-Green de 4 preguntas, así como en los casos en que diferentes parámetros de la analítica de sangre y CF estaban alterados.

Protección de los datos

La información contenida en la plataforma Nomhad no se comunicaba directamente con el sistema de información hospitalaria Orion Clinic. Sólo los facultativos especialistas y las enfermeras de enlace hospitalario podían acceder de forma separada a cada programa a través de claves personales e intransferibles, una para acceder a Orion Clinic y otra para acceder a NOMHAD. De esta forma, solamente el personal investigador podía ver toda la historia clínica y de forma separada con su acceso identificado.

Para la protección de los datos personales de los pacientes se utilizó un servidor seguro. El acceso a la estación del paciente y del profesional sólo era accesible a través de una clave personalizada. Además, el personal médico registraba a los pacientes en la plataforma con un nombre genérico y un código que sólo permitía su identificación por parte del equipo investigador, lo que junto con la separación de la información de Nomhad y Orion Clinic dificultaba la correlación de datos por personas ajenas al programa de seguimiento (Figura 30).

Figura 30. Esquema sobre el acceso a los datos en la plataforma Nomhad y el sistema de información hospitalaria.



5.3.4. Variables del estudio

El seguimiento de los pacientes se basaba en el control de diferentes variables clínicas y analíticas.

Variable primaria

El objetivo primario de este trabajo fue evaluar el porcentaje de pacientes en remisión clínica a las 24 semanas de seguimiento. En pacientes con EC se utilizó el índice de HB modificado para medir la actividad clínica en los sucesivos controles, mientras que en

pacientes con CU se empleó para los controles a distancia el SCCAI (también llamado índice de Walmsley), y para las visitas presenciales el índice de Mayo parcial de 9 puntos junto con el SCCAI.

El índice de HB es un score validado para medir la actividad clínica en pacientes con EC²²⁷. Valora el estado del paciente en las últimas 24 horas sobre 5 variables clínicas que incluyen el estado general del paciente, dolor abdominal, número de deposiciones líquidas al día, presencia de masa abdominal y complicaciones/manifestaciones extraintestinales (ver Anexo 5). Los pacientes con una puntuación < 5 en este índice se consideraron en remisión clínica, mientras que en los pacientes con puntuaciones de 5-7, 8-16 o > 16 se determinaron niveles de alerta amarilla, naranja y roja, respectivamente. Por otra parte, se consideró respuesta clínica una reducción de ≥ 3 puntos en el score global medido con este índice²²⁸.

El SCCAI, por su parte, muestra buena correlación con otros índices de actividad para la CU y recientemente ha sido validado para ser rellenado por el propio paciente vía online¹⁷¹. Este índice valora el estado del paciente en los últimos 3 días respecto a 6 variables que incluyen el número de deposiciones durante el día y también por la noche, la urgencia deposicional, la presencia de sangre en las heces, el estado general del paciente y las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad (ver Anexo 6). La remisión clínica se definió como una puntuación en el SCCAI ≤ 2 , mientras que valores de 3-4, 5-8 ó > 8 se correspondieron con niveles de alerta amarilla, naranja y roja, respectivamente. Se consideró respuesta clínica una reducción de ≥ 3 puntos en el score global del SCCAI²²⁹.

Respecto al índice de Mayo parcial de 9 puntos, este score evalúa de 0 a 3 puntos el estado general del paciente evaluado por el médico durante la visita presencial, así como la frecuencia defecatoria y la presencia de sangrado en las deposiciones en los 3 días previos (ver Anexo 7). Se consideraron en remisión clínica los pacientes con un score total ≤ 2 puntos sin ningún subscore > 1 , mientras que los pacientes con puntuaciones de 3-4, 5-6, y 7-9 puntos se definieron como alertas amarilla, naranja y roja, respectivamente. Se consideró respuesta clínica una reducción de ≥ 2 puntos en el score del índice de Mayo parcial¹⁷⁴.

VARIABLES SECUNDARIAS

Las variables secundarias fueron la calidad de vida, el cumplimiento terapéutico y con el plan de seguimiento, la satisfacción, la seguridad, así como la productividad laboral y las actividades sociales. También se midió el uso de recursos sanitarios.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida se midió mediante el cuestionario específico Inflammatory Bowel Disease Questionnaire 9 (IBDQ-9) y el cuestionario genérico EuroQol-5D (EQ-5D).

El IBDQ-9 es un cuestionario validado que tiene una correlación excelente con la versión extendida de 36-ítems en español¹⁷⁹. Incluye 9 ítems organizados en 4 dimensiones: síntomas gastrointestinales, síntomas sistémicos, funcionamiento emocional y funcionamiento social. Cada ítem se valora según una escala de Likert de 1 a 7 puntos, lo que genera un resultado global que varía de 7 a 63. La puntuación obtenida se puede transformar en una escala de 0 a 100, en la que 100 corresponde a la mejor percepción de salud.

Por su parte, el EQ-5D es un cuestionario genérico empleado en la valoración de la calidad de vida de pacientes con diferentes enfermedades crónicas, incluida la EII, y fue validado en población española²³⁰. Este instrumento proporciona una evaluación global sobre la calidad de vida con 5 preguntas relativas a 5 dimensiones diferentes: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/discomfort y ansiedad/depresión; así como una escala visual analógica (EVA) sobre el estado de salud que el propio paciente considera tener. Cada pregunta se evalúa con 1, 2 ó 3 puntos, dependiendo de la ausencia de afectación, afectación moderada o grave, respectivamente, en la dimensión evaluada. Los resultados en cada dimensión se convierten posteriormente a un valor global que oscila entre 0 (situación equivalente a la muerte) y 1 (mejor estado de salud), aunque también se pueden obtener valores negativos para el índice en situaciones consideradas peores que la muerte. La EVA, por su parte, evalúa el estado de salud general con valores entre 0 (peor estado de salud imaginable por el paciente) y 100 (mejor estado de salud imaginable).

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico se evaluó mediante el cuestionario de Morisky-Green de 4 preguntas²²⁴. Se consideraron cumplidores los pacientes que mostraron un correcto cumplimiento en su respuesta a las 4 preguntas y no cumplidores los que mostraron un mal cumplimiento en su respuesta a alguna de las preguntas.

Cumplimiento con el método de seguimiento

En los 3 grupos se midió el porcentaje de controles previstos en el protocolo de seguimiento del estudio que finalmente fueron realizados por los pacientes. Se consideró que presentaron un buen cumplimiento con el método de seguimiento aquellos pacientes que llevaron a cabo >80% de los controles previstos.

Satisfacción

La satisfacción de los pacientes con la atención recibida hasta el momento se analizó al mediante una versión adaptada del Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8). Incluye 6 preguntas (medidas en una escala de 0 a 10) sobre la calidad, la utilidad y la viabilidad de cada método de seguimiento del ensayo clínico²³¹. La satisfacción se mide así en un rango de 0-60, donde 0 es la mínima satisfacción y 60 la máxima.

Productividad laboral y actividades sociales

Para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la productividad laboral y las actividades sociales se utilizó el Work Productivity and Activity Impairment questionnaire (WPAI). Este cuestionario incluye 6 preguntas relacionadas con el efecto de la enfermedad sobre el trabajo y las actividades diarias durante los 7 días previos. Las 4 primeras preguntas analizan si el paciente está empleado, el número de horas trabajadas durante la semana previa y el número de horas de trabajo perdidas por la enfermedad o por otros motivos como vacaciones. Las otras 2 preguntas evalúan el impacto de la enfermedad sobre la productividad laboral y las actividades diarias con una puntuación de 0 (menor impacto) a 10 (mayor impacto). La versión española de este cuestionario ha sido validada y es reproducible en pacientes con EC²³².

Seguridad de cada intervención

En este estudio se recogieron los acontecimientos adversos que los pacientes presentaron desde que firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio hasta 28 días después del final de la intervención.

La seguridad de cada uno de los métodos de seguimiento se analizó mediante la determinación del número de visitas a urgencias, hospitalizaciones, cirugías relacionadas con la EII, tandas de corticoides, acontecimientos adversos que requieren una visita médica o de enfermería no programada y episodios de exitus. Estos datos aparecen registrados en la plataforma NOMHADchronic™ para los pacientes del G_TECCU y en el sistema de información Orion Clinic para los pacientes de los 3 grupos.

VARIABLES ANALÍTICAS

Las variables analíticas se midieron al inicio, en sucesivos controles previstos en el cronograma de seguimiento (ver Anexo 1) y de forma no programada en los casos en que el médico responsable lo consideró necesario para complementar la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Las variables analíticas en cada muestra de sangre recogida a todos los pacientes incluyeron valores de glucosa, ionograma, creatinina, proteína C reactiva, niveles de transaminasas, bilirrubina total, metabolismo del hierro (ferritina, índice de saturación de transferrina y hierro sérico), hemograma y hemostasia. En los pacientes que llevaron tratamiento con inmunosupresores en combinación o en monoterapia, se estudiaron además los valores de magnesio, amilasa, colesterol total, gamma-glutamyl transpeptidasa y fosfatasa alcalina, así como niveles de ciclosporina en aquellos que la llevaron pautada como inducción de la remisión de colitis ulcerosa. En los pacientes tratados con biológicos, se realizó previamente al inicio del tratamiento un estudio con serología de virus de la hepatitis B, hepatitis C y VIH, Rx de tórax y Mantoux, o Mantoux y Booster en los que llevaban tratamiento inmunosupresor previamente.

Por otro lado, los pacientes de los 3 grupos aportaron muestra de heces para medir CF (medida en microg/g) en las visitas presenciales del inicio, las 12 y las 24 semanas de seguimiento.

Medición de costes: análisis de coste-efectividad y coste-utilidad

Se establecieron 3 categorías principales de costes para evaluar el impacto económico de cada método de seguimiento desde una perspectiva social: costes de la atención sanitaria, costes del equipamiento técnico y costes relacionados con la afectación de la productividad laboral y las actividades sociales. Todos los costes se expresaron en euros, y se tuvieron en cuenta además las modificaciones del Índice de Precios de Consumo (IPC) producidas a lo largo del estudio en la Comunidad Valenciana²³³.

Costes relacionados con la atención sanitaria

Se basaron en el uso de recursos sanitarios según el número de visitas a consultas externas, llamadas telefónicas, visitas a urgencias, hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la EII registradas durante el ensayo clínico. Se calcularon sus costes multiplicando el número de servicios prestados por su precio oficial según la Ley de Tasas de la Generalitat Valenciana en materia de sanidad de 2014²³⁴.

También se consideraron recursos sanitarios los controles telemáticos a través de la plataforma NOMHAD en G_TECCU. Puesto que no existe un precio establecido para los controles mediante plataformas de telemonitorización en España, se calcularon multiplicando el tiempo medio empleado en cada control (8 minutos, según lo declarado por el personal sanitario del estudio) por el coste medio del salario por minuto (0,21€/minuto para personal de enfermería y 0,38€/minuto para personal médico). El coste del salario medio por minuto se obtuvo a partir de datos publicados en el Instituto Nacional de Estadística²³⁵.

Costes de equipamiento técnico

Se incluyeron aquellos relacionados con el desarrollo del software, la seguridad de la web y el soporte técnico. Estos costes se incorporaron en los costes sanitarios de la telemonitorización web, puesto que el software es un gasto necesario para esta estrategia de seguimiento.

Costes de la afectación de la productividad laboral y las actividades sociales

Para analizar el número de horas que los pacientes perdieron en su trabajo o en su tiempo libre como consecuencia de la EII, se utilizó el cuestionario WPAI²³². Se midió el número de horas de trabajo perdidas por absentismo y presentismo al inicio, a las 12 y a las 24 semanas, y también se registró el número de horas de tiempo libre perdidas en los mismos periodos de tiempo.

El coste del absentismo se calculó al multiplicar las horas de trabajo perdidas (pregunta 2 del cuestionario WPAI) por el salario medio por hora ajustado por edad y sexo según el Instituto Nacional de Estadística²³⁶. Por su parte, el coste del presentismo se obtuvo al multiplicar el porcentaje de afectación que los pacientes estimaron que la EII producía en su trabajo (pregunta 5 del cuestionario WPAI) por el número de horas trabajadas los 7 días previos (pregunta 4 del cuestionario WPAI), y posteriormente se calculó el coste de forma similar al absentismo. Para el coste del tiempo libre, se utilizó el porcentaje de afectación que los pacientes estimaron que la EII producía sobre sus actividades sociales (pregunta 6) y los datos de costes de tiempo libre basados en evaluaciones económicas previamente publicadas en Europa²³⁷. Debido al limitado horizonte temporal, no se aplicó tasa de descuento y se utilizó el método del capital humano para evaluar costes asociados a la pérdida de productividad²³⁸.

Además, se calculó el coste del absentismo asociado a las visitas médicas, considerando una pérdida de 3,3 horas por consulta, tal como se publicó previamente en pacientes con EC en España⁸¹. Para el cálculo del coste del tiempo que los pacientes utilizaron en los contactos telefónicos, se utilizó el coste del salario medio ajustado por edad y sexo, asumiendo que fueron realizados durante las horas de trabajo. Se utilizó el coste del tiempo libre para los contactos a través de la plataforma web, asumiendo que los pacientes accedieron a la plataforma fuera de las horas de trabajo.

Análisis de coste-efectividad y coste-utilidad

Para realizar el análisis de coste-efectividad y coste-utilidad, se dividieron los costes totales de cada una de las intervenciones entre sus efectos sobre el porcentaje de remisión clínica (para el cálculo de coste-efectividad) y sobre la puntuación de calidad de vida

medida con el EQ-5D (para el cálculo de coste-utilidad). La razón de coste-efectividad incremental (RCEI) se realizó al comparar entre las 3 ramas las ratios de costes y efectos.

Para evaluar la robustez de la evaluación económica y la influencia de la variación en los costes sobre las RCEI calculadas, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad en los que se aumentaron y redujeron los valores de las principales categorías de costes en diferentes rangos. También se evaluó la incertidumbre en los análisis de coste-efectividad y coste-utilidad. Para ello, se representó visualmente la distribución de los posibles valores que las RCEI podían adquirir en un plano de coste-efectividad (Figura 31). En este plano, el eje horizontal representa las diferencias de efectos en las variables de salud y el eje vertical representa las diferencias de costes entre las intervenciones comparadas.

Se diseñaron además curvas de aceptabilidad para dibujar la probabilidad de que una intervención sea coste-efectiva comparada con otra. Esta probabilidad varía (en el eje vertical) en función de cambios en el precio (reflejados en el eje horizontal) que los decisores de salud estarían dispuestos a pagar por 1 unidad adicional de efecto (1 paciente en remisión clínica o 1 año de vida ajustado por calidad de vida; AVAC), en un rango de 0€ a 20.000€ (Figura 32). Como parte del análisis de sensibilidad, también se analizó la influencia de escenarios de costes alternativos sobre las curvas de aceptabilidad.

Figura 31. Plano de coste-efectividad genérico (izquierda) y un ejemplo de los valores que las RCEI pueden adquirir al comparar coste-efectividad entre 2 intervenciones (derecha).

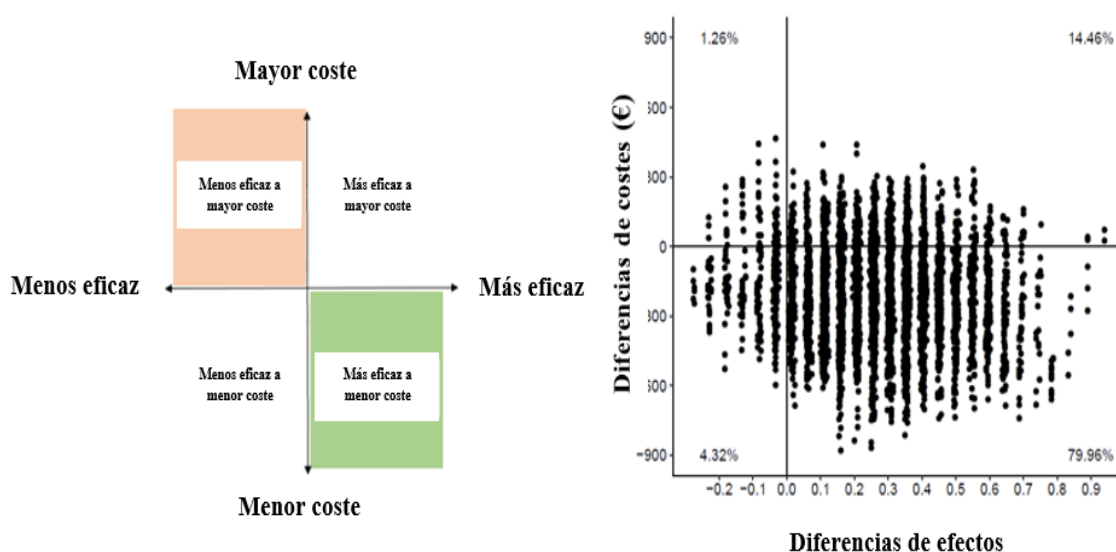
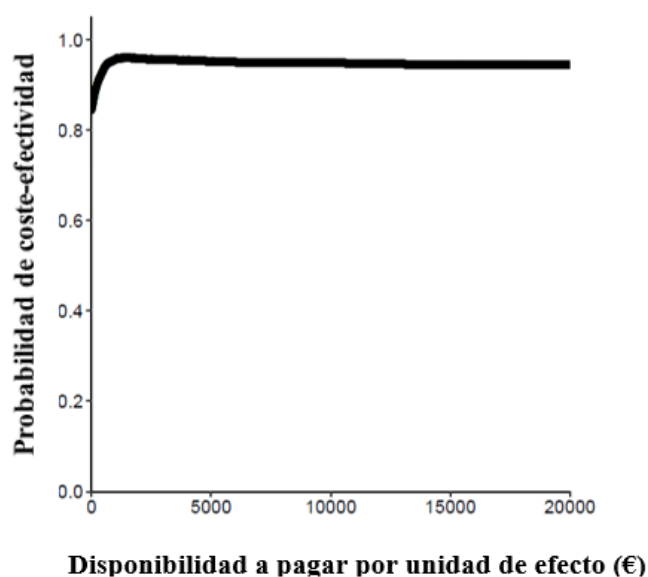


Figura 32. Curva de aceptabilidad representando la probabilidad de que una intervención sea coste-efectiva en comparación con otra, en función de la disponibilidad a pagar por unidad de efecto.



5.3.5. Métodos Estadísticos

Se detallan el cálculo del tamaño muestral y los métodos estadísticos empleados.

Cálculo del tamaño muestral

Se estableció que la forma más eficiente de determinar las diferencias entre los tres grupos a comparar (G_control, G_NT and G_TECCU) fue mediante el contraste de diferencias en los índices de actividad para las enfermedades tratadas (EC y CU). Dado que las dos escalas son diferentes, se estratificó el análisis realizando una comparación en el caso de los pacientes con CU y otra comparación en los pacientes con EC. Al considerar el cálculo del tamaño muestral, se estimó que para detectar una diferencia de 3 puntos en el índice de HB, teniendo en cuenta una desviación típica de 4 puntos en dicho índice, una potencia del 80% y un nivel de significación $\alpha=0.05$, se necesitaban 30 pacientes con EC (10 en cada rama). Por otro lado, para detectar una diferencia de 2 puntos en el índice de Mayo, considerando una desviación típica de 2,5 puntos en este índice, una potencia del 80% y un nivel de significación $\alpha=0.05$, se necesitaban 30 pacientes con CU (10 en cada rama). Por lo tanto, el tamaño muestral total calculado fue de 60 pacientes (20 por rama).

Además, se evaluó a los pacientes de forma conjunta (EC y CU) realizando una comparación entre los 3 grupos de la proporción de pacientes en remisión o con actividad inflamatoria, independientemente de la gravedad (leve, moderada o grave).

Análisis Estadístico

Se describieron las características de los pacientes de cada grupo, aplicando los estimadores adecuados según el tipo de variables (media, mediana o proporción) con sus respectivos intervalos de confianza. Se compararon las posibles diferencias entre ambos grupos en las variables primarias y secundarias mediante modelos de regresión.

Se evaluó el efecto de la intervención TECCU, la asistencia telefónica y las consultas presenciales sobre la probabilidad de remisión clínica con modelos de regresión logística mixtos, con la finalidad de establecer la significación y magnitud del efecto de cada intervención controlando las posibles diferencias en las características de los pacientes de cada grupo. Los individuos se incluyeron en el modelo como interceptos aleatorios para corregir las variables no independientes. Las diferencias en las pendientes que reflejan la evolución de la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 12 y 24 en cada grupo fueron evaluadas considerando la interacción entre la semana y el grupo de tratamiento. Los p valores se calcularon utilizando la aproximación de Satterthwaite para los grados de libertad.

Para comparar la evolución de las puntuaciones en la calidad de vida medida con los índices IBDQ-9 y EuroQoL-5D en los 3 grupos de estudio entre la semana 0 y 24 se utilizaron modelos de regresión logística ordinal de efectos mixtos.

Por otra parte, para determinar el cumplimiento terapéutico se aplicaron técnicas Bayesianas en los modelos de regresión logística ordinal.

Las diferencias en el porcentaje de horas de trabajo perdidas y la repercusión laboral y social de la enfermedad según los ítems del WPAI se analizaron mediante modelos mixtos de regresión lineal y modelos mixtos de regresión beta (porcentaje de horas perdidas).

En todas las estimaciones se calcularon intervalos de confianza del 95% y se consideró significativo un p valor inferior a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa R (versión 3.3.1) y los paquetes lme4 (version 1.1-17), lmerTest (version 3.0-1), brms

(version 2.2.0), clickR (version 0.4.04), ordinal (version 2018.4-19) y glmmADMB (0.8.3.3). El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar mediante métodos basados en probabilidades (Likelihood-based methods), para poder incluir los datos de los pacientes que no completaron el seguimiento o no cumplieron con el protocolo, tras considerar sus características basales y de seguimiento.

Para la evaluación económica manejamos los datos perdidos de costes y efectos utilizando un método de imputación múltiple con el software Amelia II versión 1²³⁹. Imputamos los conjuntos de datos originales 5 veces y posteriormente analizamos cada uno de esos 5 conjuntos de datos separadamente, combinando posteriormente los resultados utilizando las reglas de Rubin. Se calcularon las diferencias y la incertidumbre estadística en la actividad de la enfermedad, los AVACs y los costes utilizando estimaciones no paramétricas mediante “bootstrapping”. Este método consiste en extraer 1000 muestras aleatorias (de n=21 pacientes por cada rama) para cada una de las 5 imputaciones. En cada una de estas muestras, se calcularon los costes incrementales, los efectos incrementales y las RCEI. Los análisis se realizaron con el programa R, versión 3.5.1

5.3.6. Consideraciones Éticas

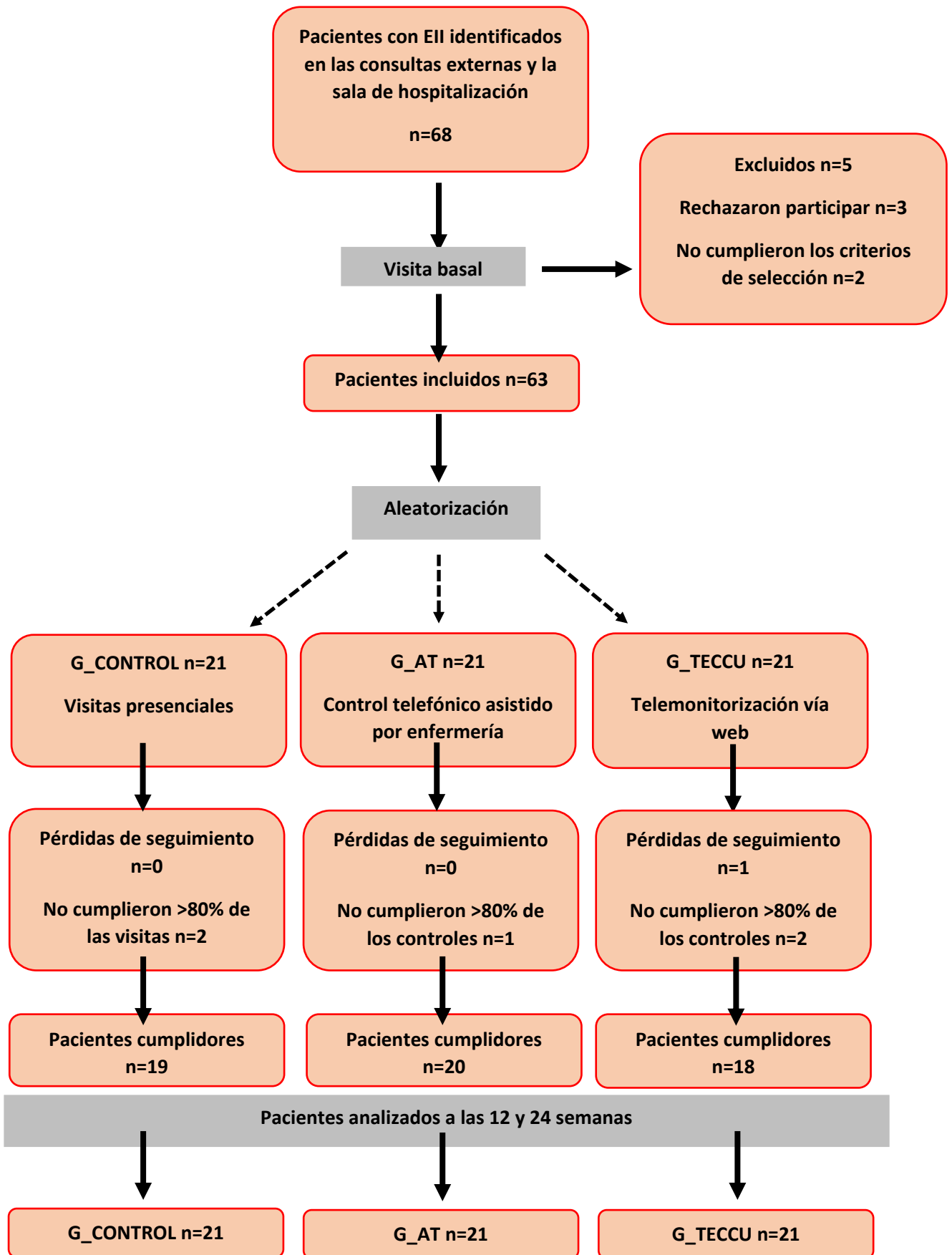
Este estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki para la investigación médica en sujetos humanos, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (1996). El estudio se realizó de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (BPC), las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (CEIC La Fe), a fecha 24 de septiembre de 2013 (Nº Registro: 2013/00374), por el Comité Ético Autónomo de Estudios Clínicos y Productos Sanitarios de la Comunidad Valenciana (CAEC) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cada sujeto participó tras ser informado de los objetivos, la metodología del estudio y tras aportar voluntariamente su consentimiento informado. El ensayo fue inscrito en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) con número NCT02943538.

6. RESULTADOS

6.1. FLUJO DE PARTICIPANTES Y PERIODO DE RECLUTAMIENTO

Se invitó a participar de forma consecutiva a pacientes con EII que inicialmente se consideraron candidatos según los criterios de selección y que acudieron a consultas externas de la unidad de EII o fueron hospitalizados en sala de Gastroenterología entre octubre de 2014 y junio de 2016. Se seleccionaron un total de 68 pacientes, de los que 3 (4,4%) no pudieron participar por no tener acceso a Internet en casa y otros 2 (2,9%) no cumplieron los criterios de selección. Los 63 pacientes que sí cumplieron todos los criterios de selección firmaron el consentimiento informado y fueron asignados de forma aleatoria a uno de los 3 grupos (21 pacientes en cada grupo). Puesto que la monitorización de cada paciente duró 24 semanas, se completó el seguimiento del último paciente en diciembre de 2016 (Figura 33).

Figura 33. Diagrama de flujo de los pacientes participantes.



6.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES

Las características basales de los pacientes de los 3 grupos se muestran en la Tabla 6.

El porcentaje de pacientes en remisión por criterio clínico (índices de actividad) al inicio del estudio fue del 47,6% (10/21), 38,1% (8/21) y 57,1% (12/21) en G_TECCU, G_AT y G_control, respectivamente. Estos porcentajes no cambiaron en ninguno de los 3 grupos al utilizar el SCCAI o el índice de Mayo en pacientes con CU. La mediana de puntuación de la CF fue de 490 µg/g en G_TECCU, 526 µg/g en G_AT y de 330 µg/g en G_control en la visita basal.

No se observaron diferencias en las características de los pacientes que cumplieron el plan de visitas y los que no. En G_TECCU, los 2 pacientes que no rellenaron los cuestionarios en papel con las variables clínicas a las 24 semanas fueron 2 hombres con EC en remisión clínica y en tratamiento con inmunomoduladores. Uno de los pacientes tenía estudios universitarios mientras que el otro tenía estudios secundarios. Según la valoración con la escala de Morisky-Green, uno de los pacientes cumplía adecuadamente con el tratamiento al inicio del estudio mientras que el otro no. La paciente que no utilizó la plataforma era una mujer de 39 años con colitis ulcerosa con actividad clínica (Índice de Mayo: 5 puntos y SCCAI: 6 puntos). Estaba en tratamiento con inmunomoduladores, con adecuado cumplimiento terapéutico y tenía estudios universitarios.

Tabla 6. Características basales de los pacientes participantes

	G_Control n=21	G_AT n=21	G_TECCU n= 21
Mediana de edad, años (rango)	39.31 (22-61)	40.91 (24-60)	41.32 (19-66)
Sexo: Hombre/Mujer, n (%)	12 (57.1%)/9 (42.9%)	12 (57.1%)/9 (42.9%)	9 (42.9%)/12 (57.1%)
Nivel Educativo n (%)			
Educación primaria	4/21 (19%)	4/21 (19%)	5/21 (23.8%)
Educación secundaria	9/21 (42.9%)	6/21 (28.6%)	6/21 (28.6%)
Estudios universitarios	8/21 (38.1%)	11/21 (52.4%)	10/21 (47.6%)

Tipo de enfermedad			
E. Crohn, n (%)	14/21 (66.7%)	13/21 (61.9%)	13/21 (61.9%)
Colitis Ulcerosa, n (%)	7/21 (33.3%)	8/21 (38.1%)	8/21 (38.1%)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico, meses (rango)	123.32 (6-427)	108.27 (7-452)	146.72 (7-424)
Tratamiento (%)			
Inmunomoduladores	10/21 (47.6%)	10/21 (47.6%)	9/21 (42.9%)
Biológicos	4/21 (19%)	4/21 (19%)	4/21 (19%)
Tratamiento combo	6/21 (28.6%)	5/21 (23.8%)	6/21 (28.6%)
Corticoides	1/21 (4.8%)	2/21 (9.5%)	2/21 (9.5%)
Remisión, n (%)	12/21 (57.1%)	8/21 (38.1%)	10/21 (47.6%)
E. Crohn	10/14 (71.4%)	6/13 (46.2%)	9/13 (69.2%)
Colitis Ulcerosa	2/7 (28.6%)	2/8 (25%)	1/8 (12.5%)
Puntuación índices de actividad, mediana (rango intercuartílico)			
E. Crohn (Harvey)	4 (2-9)	6 (4-9)	3 (2-8)
Colitis Ulcerosa			
Mayo	4 (3-6)	4 (3-7)	3 (3-7)
SCCAI	6 (3-7)	5 (3-8)	4 (3-9)
Mediana de calprotectina, microg/g (rango intercuartílico)	330 (103-617)	526 (115-1724)	490 (23-2016)
Calidad de vida			
	38.5 (33.25-46.75)	37.5 (28.75-46.25)	42.00 (33.75-47.5)

Mediana puntuación IBDQ-9 (rango intercuartílico)	0.816 (0.754-0.914)	0.825 (0.710-0.914)	0.825 (0.576-0.914)
Mediana puntuación EQ-5D (rango intercuartílico)			
Mediana EVA, % (rango intercuartílico)	60.5% (50%-85%)	62.5% (50%-80%)	60% (40%-90%)
Cumplimiento terapéutico, n (%)	14/21 (66,7%)	7/21 (33,3%)	12/21 (57,1%)
WPAI			
Sin trabajo, n (%)	8/21 (38.1%)	7/21 (33.3%)	5/21 (23.8%)
Mediana del porcentaje de horas perdidas (rango intercuartílico)	27.5% (0%-52%)	40% (15%-62.5%)	32.5% (7.5%-57.5%)
Afectación laboral, mediana de puntuación (rango)	7 (2.75-10)	7 (3-10)	10 (2.25-10)
Afectación social, mediana de puntuación (rango)	3.5 (1-5.75)	3.5 (2-7)	6 (2.75-8)
Satisfacción, mediana de puntuación (rango intercuartílico)	49.5 (42.5-53.75)	53 (50-59)	52 (47.5-55)

6.3. IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES SOBRE LOS RESULTADOS DE SALUD

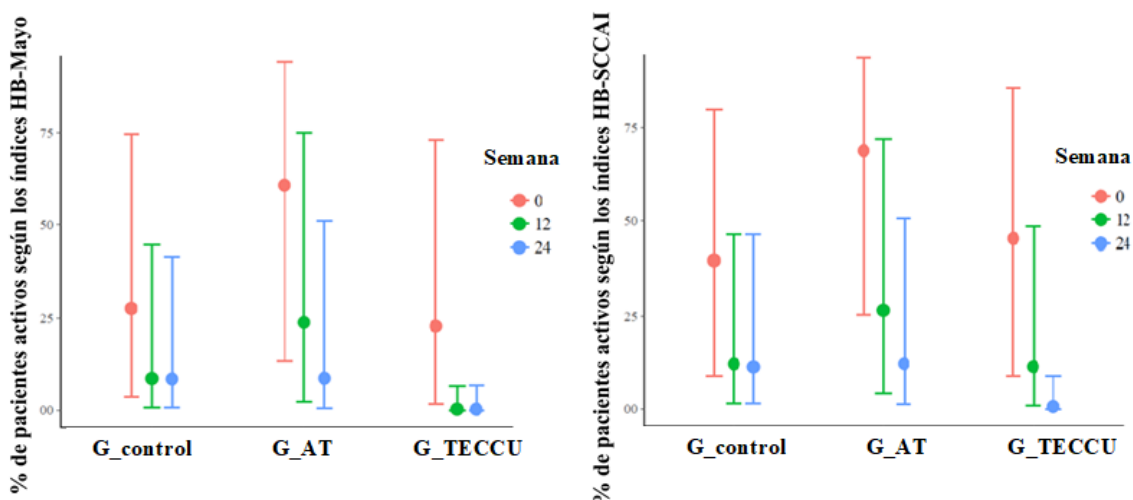
A continuación se presentan los resultados relacionados con el efecto de los 3 métodos de seguimiento sobre la actividad clínica y biológica de la enfermedad, la calidad de vida, el cumplimiento terapéutico, la satisfacción, la productividad laboral y las actividades sociales. También se evaluó la seguridad y el uso de recursos sanitarios.

6.3.1. Impacto de las intervenciones sobre la actividad clínica

El porcentaje de pacientes en remisión mejoró progresivamente a las 12 y 24 semanas en los 3 grupos. Este aumento fue mayor en G_TECCU, incluso tras considerar las pérdidas de seguimiento, con el 81% de pacientes (17/21) en remisión clínica tras 24 semanas de seguimiento, en comparación con el 66,7% (14/21) en G_AT y el 71,4% (15/21) en G_control, tanto al usar el índice de Mayo como el SCCAI para evaluar los pacientes con CU. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes en remisión aumentó un 33,4% en G_TECCU, un 28,6% en G_AT y un 14,3% en G_control. Respecto a los pacientes de G_TECCU que utilizaron la plataforma web a través del teléfono móvil, 3 de los 4 pacientes estaban en remisión clínica al inicio del estudio y a las 12 semanas, pero todos ellos consiguieron la remisión clínica al final del seguimiento. La evolución del porcentaje de pacientes activos durante el periodo de estudio en los 3 grupos se muestra en la Figura 34.

En el análisis por intención de tratar, al utilizar los índices de HB y Mayo se observó una mayor probabilidad de remisión clínica en G_TECCU respecto a G_control a las 12 semanas (odds ratio (OR)=0.12, IC 95% =0.003-2.103, p=0.18) y a las 24 semanas (OR=0.12, IC 95% =0.003-2.162, p=0.19). Al utilizar los índices de HB y SCCAI, no se observaron diferencias entre G_TECCU y G_control a las 12 semanas (OR=0.92, IC 95% =0.08-9.71, p=0.94), pero la probabilidad de remisión fue mayor en G_TECCU a las 24 semanas (OR=0.11, IC 95% =0.004-1.55, p=0.13). La mediana de tiempo en remisión fue de 17,9 semanas (rango intercuartílico, 12-24 semanas) en G_TECCU comparado con 17,3 semanas (rango intercuartílico, 10-24 semanas) en G_AT y 14,3 semanas (rango intercuartílico, 8-24 semanas) en G_control.

Figura 34. Evolución de la actividad clínica a lo largo del estudio.



6.3.2. Impacto de las intervenciones sobre la puntuación de los índices de actividad

La puntuación en los índices de actividad clínica de la enfermedad mejoró en los 3 grupos durante el periodo de seguimiento.

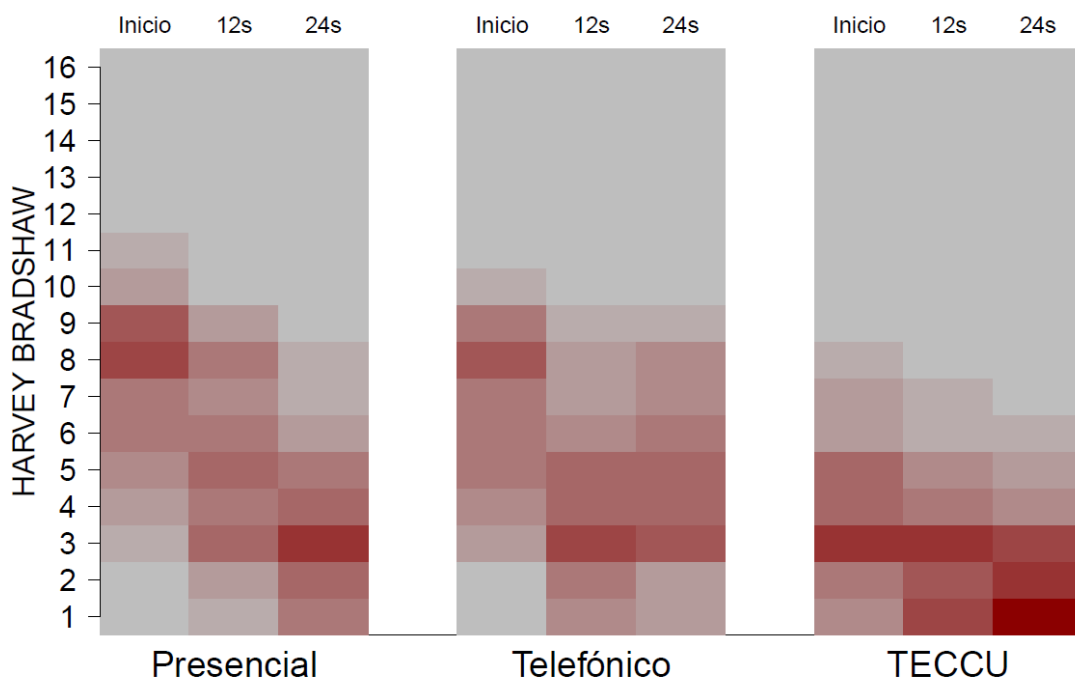
Pacientes con EC. Actividad clínica medida con el índice de HB

En las 3 ramas se observó una mejoría progresiva en la puntuación del índice de HB a lo largo del seguimiento. Esta mejoría tendía a la significación estadística a las 12 semanas (OR = 0,257 [IC95%= 0,06-1,094]; p=0,066) y fue estadísticamente significativa a las 24 semanas de seguimiento (OR = 0,068 [IC95%= 0,013-0,347]; p=0,001).

A las 12 semanas de seguimiento, la mediana de puntuación del índice de HB mejoró en G_TECCU a 2 (rango intercuartílico de 0-4), en comparación con una mediana de 2 (rango intercuartílico de 1-7) en G_AT y de 2 (rango intercuartílico de 1-7) en G_control. No se observaron diferencias en la probabilidad de reducir la puntuación en los índices de actividad a las 12 semanas entre G_TECCU y G_control (OR = 0,75 [IC95%= 0,068-8,275]; p=0,622).

Esta mejoría se mantuvo a las 24 semanas, con una mediana del índice de HB de 2 (rango intercuartílico de 0-3) en G_TECCU y de 2 (rango intercuartílico de 0-6) en G_control. La mediana volvió a aumentar a 3 en G_AT (rango intercuartílico de 1-7). Aunque los rangos de puntuación fueron menores en G_TECCU, tampoco se observaron diferencias significativas entre G_TECCU y G_control en la probabilidad de reducir la puntuación en los índices de actividad al final del estudio (OR = 0,548 [IC95%= 0,069-4,384]; p=0,229).

Figura 35. Evolución de la puntuación en el índice de Harvey-Bradshaw a lo largo del seguimiento.



La intensidad del color está en relación directa con la proporción de pacientes representados en cada rango de puntuación al inicio, 12 y 24 semanas.

Pacientes con CU. Actividad clínica medida con el índice de Mayo de 9 puntos

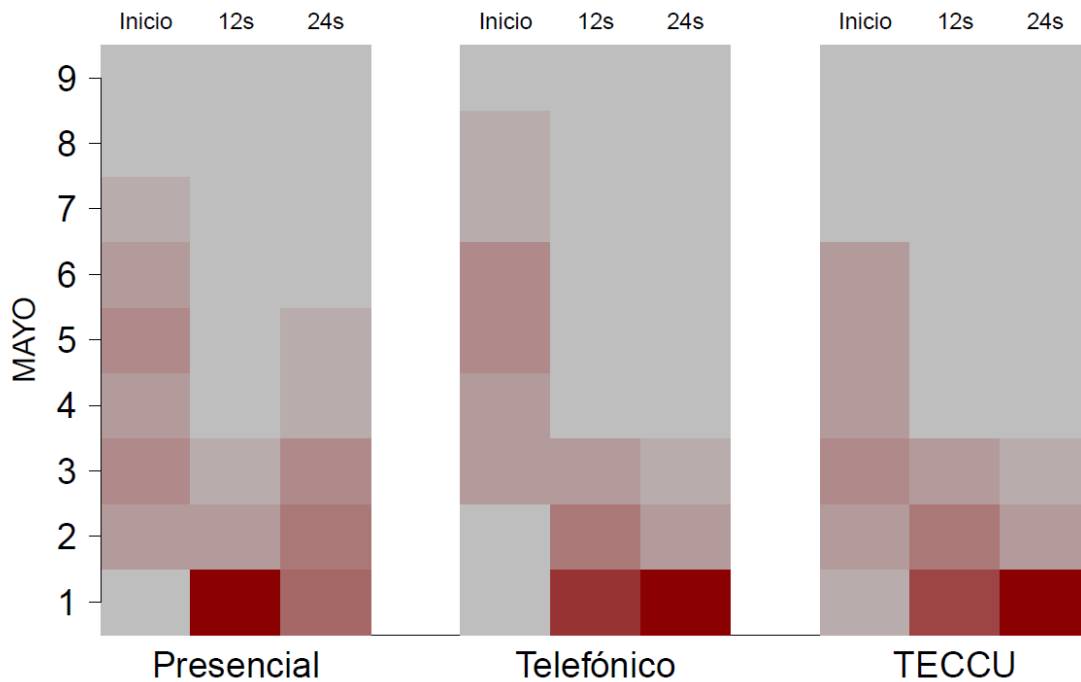
En las 3 ramas se produjo una mejoría en la puntuación del índice de Mayo durante el periodo de seguimiento. Esta mejoría fue estadísticamente significativa a las 12 semanas (OR = 0,031 [IC95%= 0,003-0,333]; p=0,004) y tendía a la significación estadística a las 24 semanas (OR = 0,153 [IC95%= 0,021-1,097]; p=0,062).

A las 12 semanas, la mediana de puntuación de este índice mejoró en G_TECCU a 1 (rango intercuartílico 0-2), en G_AT a una mediana de 1 (rango intercuartílico 0-3) y en G_control a una mediana de 0 (rango intercuartílico 0-3). No se observaron diferencias significativas entre G_TECCU y G_control (OR = 3,876 [IC95%= 0,173-86,862]; p=0,364).

Esta mejoría continuó a las 24 semanas en G_TECCU (mediana de puntuación de 0 [rango intercuartílico 0-1]), y se mantuvo en G_AT y G_control, con una mediana de 0

(rango intercuartílico de 0-3) en G_AT y de 1 (rango intercuartílico de 0-2) en G_control. No hubo diferencias significativas entre G_TECCU y G_control (OR = 0,364 [IC95%= 0,016-8,259]; p=0,526).

Figura 36. Evolución de la puntuación en el índice de Mayo a lo largo del seguimiento.



La intensidad del color está en relación directa con la proporción de pacientes representados en cada rango de puntuación al inicio, 12 y 24 semanas.

Pacientes con CU. Actividad clínica medida con el SCCAI

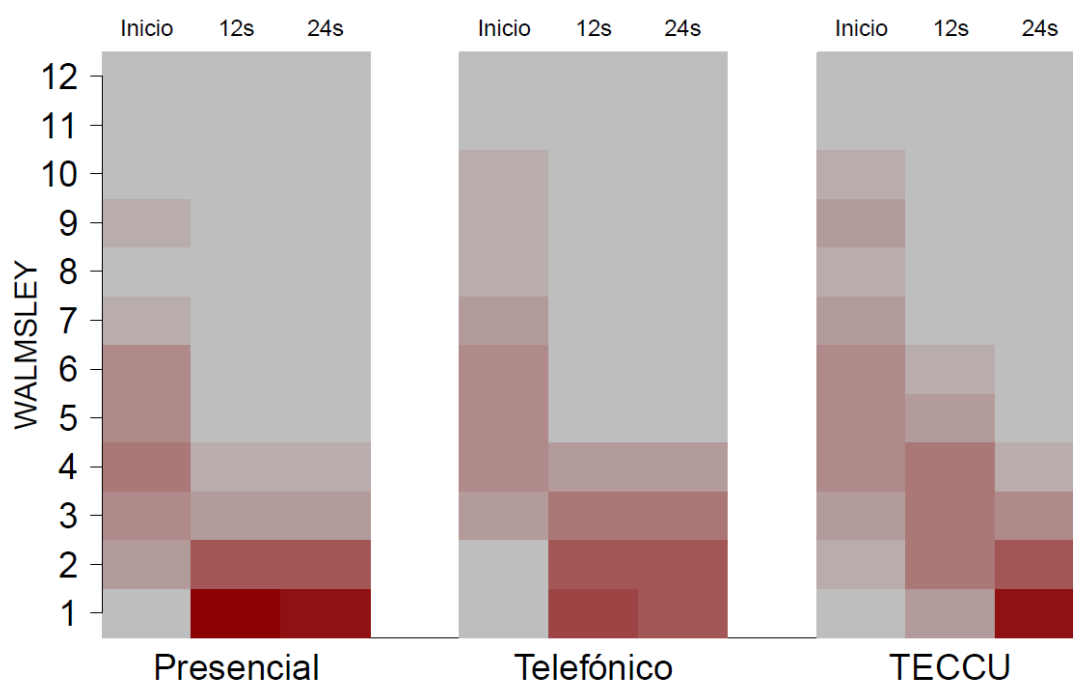
Los pacientes de los 3 grupos mejoraron progresivamente la puntuación del SCCAI a lo largo del seguimiento, con una mejoría estadísticamente significativa a las 12 semanas (OR = 0,045 [IC95%= 0,005-0,443]; p=0,008) y a las 24 semanas (OR = 0,049 [IC95%= 0,005-0,481]; p=0,01).

A las 12 semanas, la mediana de puntuación del SCCAI mejoró en G_TECCU a 3 (rango intercuartílico de 1-4), en comparación con una mediana de 2 (rango intercuartílico de 0-4) en G_AT y 1 (rango intercuartílico de 0-4) en G_control. No hubo diferencias

significativas entre G_TECCU y G_control (OR = 2,565 [IC95%= 0,137-48,161]; p=0,529).

La mejoría continuó en G_TECCU a las 24 semanas, con una mediana de puntuación del SCCAI de 1 (rango intercuartílico 0-2), en comparación con una mediana de 2 (rango intercuartílico de 0-3) en G_AT y de 1 (rango 0-2) en G_control. Tampoco hubo diferencias significativas entre G_TECCU y G_control (OR = 0,6 [IC95%= 0,029-12,591]; p=0,742).

Figura 37. Evolución de la puntuación en el SCCAI a lo largo del seguimiento.



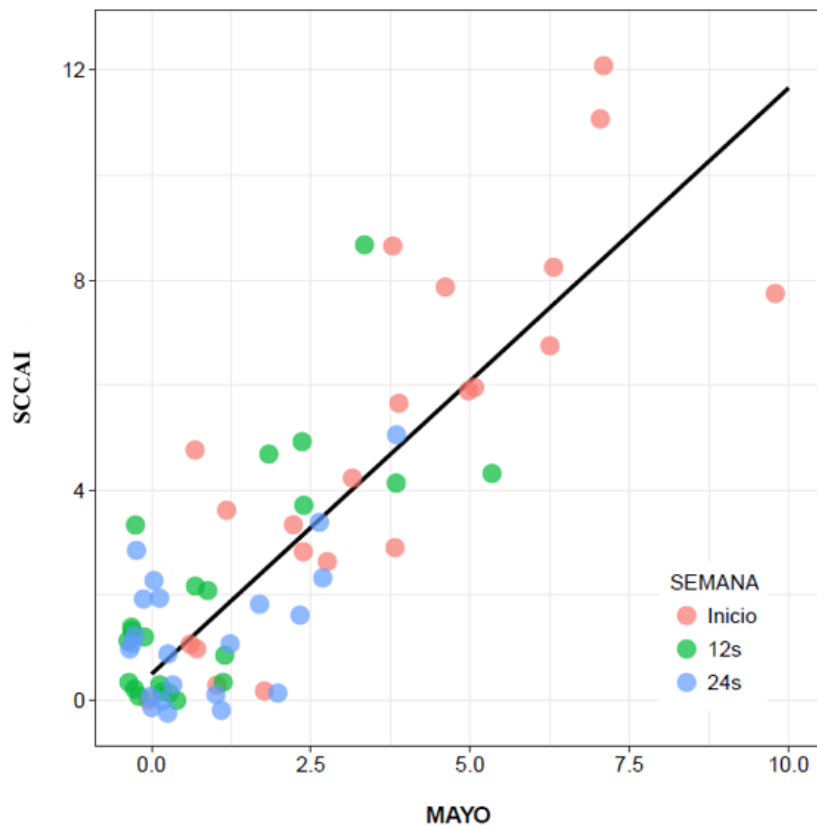
La intensidad del color está en relación directa con la proporción de pacientes representados en cada rango de puntuación al inicio, 12 y 24 semanas.

Correlación de los índices de Mayo y SCCAI para medir la actividad clínica en CU

En pacientes con CU, se utilizó el coeficiente de Pearson para evaluar la correlación entre los valores de actividad clínica medida con el índice de Mayo de 9 puntos y el SCCAI.

Se observó que existe covariación directa entre la actividad medida con ambos índices, con un coeficiente de correlación de 0,83 (IC95%= 0,74-0,89; $p < 0,001$) entre las 2 variables (Figura 38).

Figura 38. Correlación entre las puntuaciones de los índices de Mayo y el SCCAI para medir la actividad clínica de los pacientes con CU.



6.3.3. Impacto de las intervenciones sobre la actividad biológica de la EII

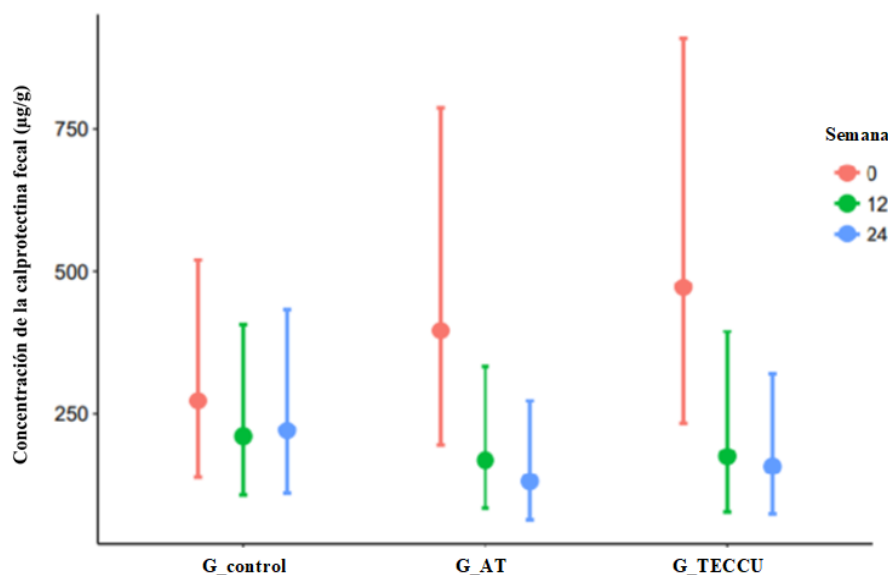
Se evaluó el efecto de cada método de seguimiento sobre la CF y sobre la PCR.

Impacto de las intervenciones sobre la CF

La actividad de la enfermedad también se evaluó en base a los niveles de CF a lo largo del estudio. A las 24 semanas, la mediana de los valores de CF mejoró progresivamente desde un valor basal de 490 $\mu\text{g/g}$ a 137 $\mu\text{g/g}$ en G_TECCU y de 526 $\mu\text{g/g}$ a 115,5 $\mu\text{g/g}$

en G_AT. Esta reducción fue menor en G_control, desde un valor basal de 330 $\mu\text{g/g}$ a 230 $\mu\text{g/g}$ a las 24 semanas. La mejoría en los niveles de CF fue mayor en G_TECCU respecto a G_control, con un efecto estimado de la intervención de -0,76 (IC 95% = -1.85 to 0.336, $p=0.18$) en la reducción de los valores de CF a las 12 semanas y de -0,90 (IC 95% = -1.96 to 0.16, $p=0.11$) a las 24 semanas. De manera similar, se observó una mejoría superior en G_AT respecto a G_control en los mismos periodos de tiempo, con un efecto estimado de la intervención de -0.61 (IC 95% = -1.62 to 0.39, $p=0.25$) a las 12 semanas y de -0.91 (IC 95% = -1.96 to 0.15, $p=0.10$) a las 24 semanas (Figura 39).

Figura 39. Evolución de la calprotectina fecal a lo largo del estudio.



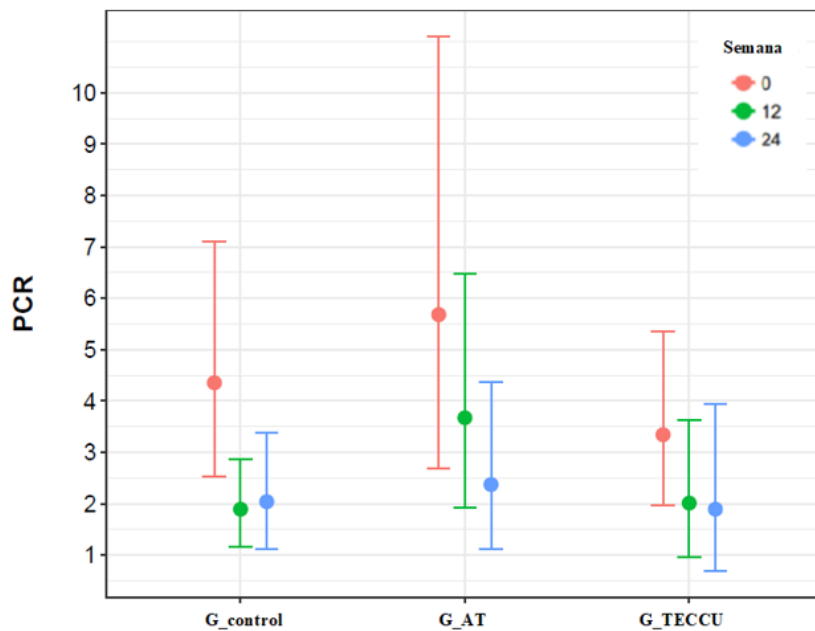
Impacto de las intervenciones sobre la PCR

A las 24 semanas, la mediana de los valores de PCR mejoró progresivamente desde un valor basal de 2,9 mg/L a 1,2 mg/L en G_TECCU, de 5,4 a 1,3 en G_AT y de 5,0 a 1,7 en G_control.

No se observaron diferencias significativas en la mejoría de los niveles de PCR entre G_TECCU y G_control a las 12 semanas (OR= 0,207 [IC95%= -0,341-0,755]; $p=0,47$) ni a las 24 semanas (OR = -0,142 [IC95%= -0,685-0,402]; $p=0,617$). Tampoco se

observaron diferencias significativas en la mejoría de los niveles de PCR entre G_AT y G_control a las 12 semanas (OR= 0,258, [IC 95%= -0,261 – 0,777]; p=0,341) ni a las 24 semanas (OR= -0,142 [IC95%= -0,685 – 0,402]; p=0,617).

Figura 40. Evolución del valor medio de PCR a lo largo del estudio.



6.3.4. Relación entre la actividad clínica y biológica de la enfermedad

La relación entre los índices de actividad clínica (tanto para EC como para CU) y los parámetros de actividad biológica (CF y PCR) no fue estadísticamente significativa.

En el caso de los pacientes con CU, los valores de CF no fueron significativamente superiores en pacientes activos respecto a los pacientes en remisión según el SCCAI (OR= 1,218 [IC 95%= 0,863-1,719]; p=0,263), y tampoco fueron significativamente superiores los valores de PCR (OR= 2,222 [IC 95%= 0,848-5,826]; p=0,104). Con el uso del índice de Mayo para medir la actividad clínica, los valores de CF no fueron significativamente superiores en pacientes activos respecto a pacientes en remisión (OR= 1,177 [IC 95%= 0,859-1,614]; p=0,311) y tampoco fueron significativamente superiores los valores de PCR (OR= 1,67 [IC 95%= 0,767-3,635]; p=0,196).

Respecto a los pacientes con EC, la relación entre los valores de CF y la probabilidad de estar activo según el índice de HB fue menor que en pacientes con CU, con una OR de 0,737 para los valores de CF entre pacientes activos e inactivos (IC 95%= 0,478-1,136; $p=0,167$) y una OR de 0,978 para los valores de PCR entre pacientes activos e inactivos de 0,978 (IC 95%= 0,555-1,722; $p=0,937$).

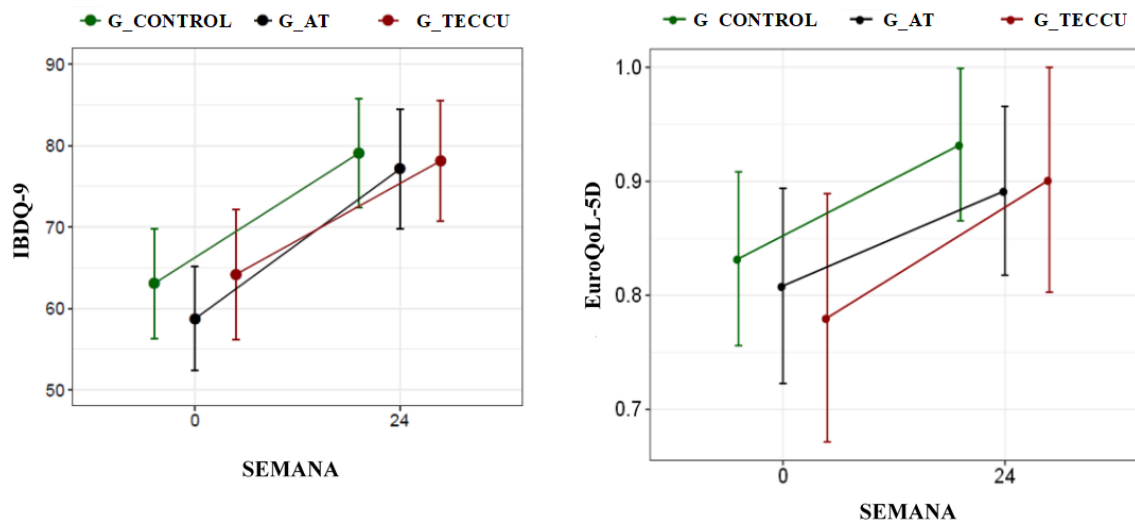
6.3.5. Efecto de las intervenciones sobre la calidad de vida

La puntuación de los índices de calidad de vida mejoró de forma significativa en las 3 ramas tras 24 semanas de seguimiento, pero no hubo diferencias significativas en la mejoría observada entre los grupos.

De esta forma, al utilizar el IBDQ-9 se vio un aumento de la mediana de los valores de dicho índice de 38,5 a 53 en G_control, de 37,5 a 53 en G_AT y de 42 a 52,5 en G_TECCU, lo que supone una mejoría estadísticamente significativa de la calidad de vida en los 3 grupos a las 24 semanas (efecto global de la intervención: OR = 8,42 [IC95%= 3,98-17,81]; $p<0,001$), pero sin observar diferencias significativas en la mejoría a las 24 semanas entre G_TECCU y G_control (OR = 1,247 [IC95%= 0,494-3,145]; $p=0,64$) ni entre G_AT y G_control (OR = 0,793 [IC95%= 0,318-1,981]; $p=0,62$) (Figura 41).

Por su parte, al utilizar el EQ-5D, la mediana de los valores de este índice mejoró significativamente de 0,816 a 1,00 en G_control y de 0,825 a 1,00 en G_AT y G_TECCU (efecto global de la intervención: OR = 6,03 [IC95%=5,64-7,07]; $p<0,001$), sin observar diferencias significativas a las 24 semanas entre G_TECCU y G_control (OR = 1,42 [IC95%= 0,49-4,13]; $p=0,516$) ni entre G_AT y G_control (OR = 1,68 [IC95%= 0,59-4,81]; $p=0,33$) (Figura 41).

Figura 41. Evolución de la calidad de vida en relación con la actividad durante el periodo de estudio.



A la izquierda, calidad de vida medida con IBDQ-9. A la derecha, calidad de vida medida con EuroQoL-5D.

También se evidenció una mejoría significativa en la mediana de puntuación de la EVA del EQ-5D en los 3 grupos, con un aumento en la mediana de puntuación del 60,5% al 85% en G_control, del 62,5% al 70% en G_AT y del 60% al 80% en G_TECCU (efecto global de la intervención: OR = 3,53 [IC95%= 1,79-6,95]; $p < 0,001$). A pesar de esta mejoría en las 3 ramas, no se observaron diferencias significativas en el grado de mejoría a las 24 semanas entre G_TECCU y G_control (OR = 0,63 [IC95%= 0,26-1,57]; $p = 0,32$) ni entre G_AT y G_control (OR = 0,69 [IC95%= 0,28-1,71]; $p = 0,43$).

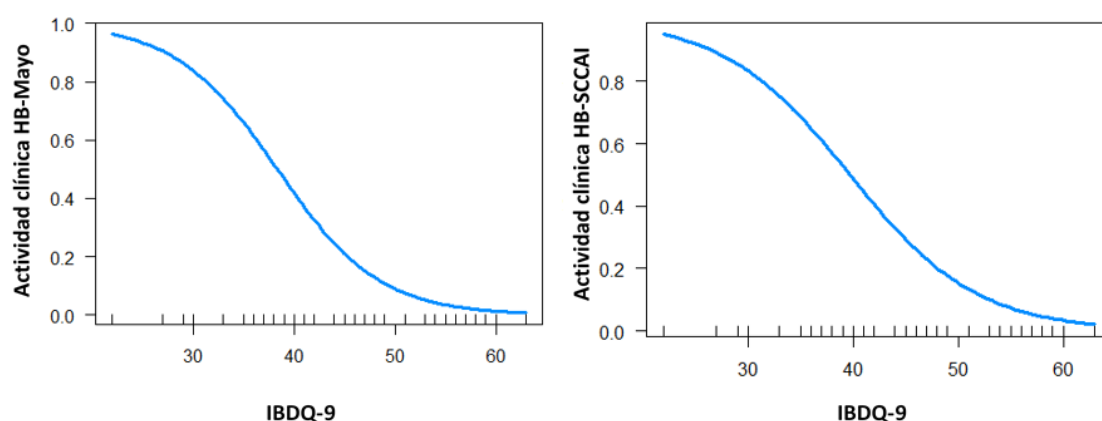
La calidad de vida mejoró en los 4 pacientes de G_TECCU seguidos a través de la plataforma móvil, con una mediana de puntuación del IBDQ-9 de 31,5 al inicio y de 47,75 a las 24 semanas, una mediana de puntuación del EQ-5D de 0,71 al inicio y de 0,94 a las 24 semanas y una mediana de la puntuación porcentual en la EVA del EQ-5D de 50% al inicio y de 70% a las 24 semanas.

6.3.6. Relación entre actividad clínica y calidad de vida

Durante la medición de la actividad de la enfermedad y la calidad de vida, se observó que existía relación entre la calidad de vida medida con el IBDQ-9 y la actividad clínica de la enfermedad. Como se puede observar en la figura 42, el aumento en la puntuación de la

calidad de vida medida con el cuestionario IBDQ-9 conlleva una reducción estadísticamente significativa en la probabilidad de que el paciente se encuentre activo, tanto al medirla con los índices de HB-Mayo (OR= 0,71 [IC95%= 0,55-0,94]; p=0,045) como al hacerlo con los índices HB-SCCAI (OR= 0,77 [IC95%= 0,67-0,95]; p=0,03).

Figura 42. Asociación entre la actividad clínica de la enfermedad y la calidad de vida.



Esta relación entre la actividad clínica y la calidad de vida no se observó al utilizar el índice EuroQoL-5D, tanto al compararlo con los índices HB-Mayo (OR= 0,94 [IC 95% 0.25-1.75]; p=0.57) como con HB-SCCAI (OR= 0,99 [IC 95% 0.45 – 1.96]; p=0.84).

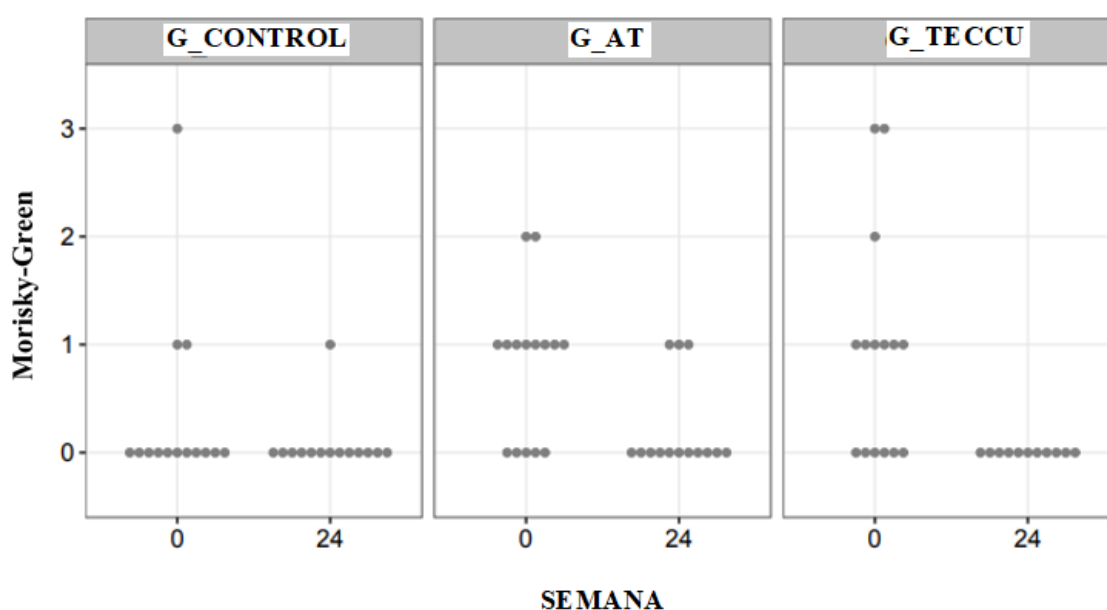
6.3.7. Impacto de las intervenciones sobre el cumplimiento terapéutico

El cumplimiento terapéutico en relación con los tratamientos previos al inicio del estudio fue peor en G_AT que en los otros 2 grupos, con el 33,3% (7/21) de los pacientes que cumplían adecuadamente con la medicación en G_AT respecto al 66,7% (14/21) en G_Control y el 57,1% (12/21) en G_TECCU.

A pesar de estas diferencias, el cumplimiento con el tratamiento pautado mejoró significativamente en las 3 ramas (efecto global de la intervención en la reducción de la

puntuación en el índice Morisky-Green: OR=0.051, IC 95% = 0.001-0.769). El porcentaje de pacientes que cumplió con el tratamiento pautado aumentó hasta el 81% (17/21) en G_control, 71,4% (15/21) en G_AT y 85,7% (18/21) en G_TECCU a las 24 semanas. Además, todos los pacientes que completaron el protocolo de estudio en G_TECCU tomaban la medicación de forma adecuada al final del seguimiento (Morisky-Green = 0), y esta mejoría fue significativamente mayor que la presentada en G_control (OR=0.0001, IC 95% = $1.02e^{-10}$ to 0.517) (Figura 43).

Figura 43. Cumplimiento terapéutico al inicio y al final del estudio.



Los puntos representan la proporción de pacientes con cada puntuación en el índice de Morisky-Green a las 0 y 24 semanas en cada grupo.

6.3.8. Satisfacción con cada método de seguimiento

La satisfacción de los pacientes con el método de seguimiento mejoró desde una mediana de puntuación basal de 52 a 57 puntos a las 24 semanas en G_TECCU, y desde una mediana de puntuación basal de 49,5 a 55 puntos a las 24 semanas en G_control (efecto global de la intervención: OR = 8,93 [IC 95% = 2,97-26,84]; $p < 0,001$). La puntuación de la satisfacción permaneció en 53 puntos al inicio y a las 24 semanas en G_AT. La satisfacción con la atención previa fue elevada en el subgrupo de pacientes de G_TECCU

controlados a través de dispositivos móviles, con una mediana de puntuación basal de 54,25, si bien la mediana de puntuación mejoró a 56,25 a las 24 semanas.

En G_TECCU, ni los pacientes ni los investigadores percibieron problemas de privacidad durante el uso de la plataforma. Sólo 2 pacientes en G_TECCU notificaron que la página web no estuvo disponible temporalmente, pero los asistentes técnicos resolvieron el problema a distancia. Se contactó por teléfono con los 3 pacientes que no cumplieron con el método de seguimiento, y 2 de ellos indicaron que se encontraban bien y habían olvidado hacer los controles. El tercer paciente perdió el seguimiento, tras indicar que ni el control presencial previo al estudio ni la telemonitorización a través de la plataforma web cumplieron sus expectativas, por lo que decidió seguir sus controles en otro centro.

Todo el personal investigador mostró una buena aceptación en el uso de la plataforma y la consideró fácil de utilizar. Sin embargo, 2 médicos consideraron que el calendario de la estación del profesional no era del todo intuitivo. Además, otro médico indicó que la web estuvo temporalmente no disponible, pero los asistentes técnicos resolvieron el problema en 24 horas.

6.3.9. Impacto de las intervenciones sobre la productividad laboral y las actividades sociales

Respecto a la productividad laboral y el impacto de la enfermedad sobre las actividades sociales, según las respuestas a la pregunta 2 del cuestionario WPAI (“Durante los últimos 7 días, ¿cuántas horas de trabajo perdió debido a problemas relacionados con su colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn?”), se comparó la mediana del porcentaje de horas de trabajo perdidas debido a la enfermedad en cada caso. Se observó una gran variabilidad en el porcentaje de horas perdidas en las 3 ramas, sin una mejoría significativa en ningún grupo (OR=0.99 [IC 95%=0.43-2.29]; p=0,93) y sin diferencias significativas a las 24 semanas entre G_TECCU y G_control (OR=0.97 [IC 95% = 0.31-3.08]; p=0,96) ni entre G_AT y G_control (OR=0.64 [IC 95% = 0.21-1.99]; p=0,44).

Por otra parte, se compararon las medianas de puntuación del grado de afectación del trabajo y las actividades sociales entre grupos. Aunque la mediana de puntuaciones de

afectación de la productividad laboral mostró una mayor reducción en G_TECCU respecto a G_control (OR=0.14 [IC 95%= 0.01-1.46]; p=0,10) y en G_AT respecto a G_control (OR=0.13 [IC 95% = 0.01-1.13]; p=0,06), esta mejoría no se mantuvo a las 24 semanas (G_TECCU vs G_control: OR = 0.32 [IC 95% = 0.03-2.94], p=0,31; G_AT vs G_control: OR = 0.21 [IC 95% = 0.03-1.67], p=0,14).

En lo referente a la afectación de las actividades sociales, se encontró una mejoría significativa en los 3 grupos a las 12 semanas (efecto global de la intervención: OR=0.16 [IC 95% = 0.05-0.49]; p=0,002) y a las 24 semanas (efecto global de la intervención: OR = 0.26 [IC 95% = 0.09-0.77]; p=0,02). Esta reducción en la afectación de las actividades sociales fue mayor en G_TECCU respecto a G_control a las 24 semanas de seguimiento (OR = 0.27 [IC 95% = 0.05-1.49]; p=0,13).

6.3.10. Seguridad de las intervenciones a estudio y uso de recursos sanitarios

La seguridad de las 3 intervenciones fue similar, en relación con el número de visitas al Servicio orgánico de urgencias (0 en G_TECCU, 2 en G_AT y 1 en G_control), de cirugías relacionadas con la EII (1 en cada grupo), de hospitalizaciones (2 en G_TECCU, 2 en G_AT y 1 en G_control) y de tandas de corticoides (4 en G_TECCU, 4 en G_AT y 3 en G_control) durante el periodo de estudio. Se registraron efectos adversos relacionados con la medicación en 8/21 (38,1%) pacientes en G_TECCU, en 7/21 (33,3%) pacientes en G_AT y en 9/21 (42,9%) pacientes en G_control tras 24 semanas de seguimiento. Ningún paciente falleció durante el periodo de estudio, y no se registraron efectos adversos relacionados con el método de seguimiento.

El número total de visitas a consultas ambulatorias con el gastroenterólogo o enfermería tras 24 semanas de seguimiento fue menor en G_TECCU (72 visitas; 25% del total) y G_AT (85 visitas; 29,5% del total) que en G_control (131 visitas; 45,5% del total). El número de llamadas telefónicas programadas y no programadas también fue inferior en G_TECCU (12 llamadas; 6,8% del total) que en G_AT (118 llamadas; 66,7% del total) y G_control (47 llamadas; 26,5% del total).

6.4. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD Y COSTE-UTILIDAD

Se compararon los efectos de cada intervención sobre la remisión clínica y la calidad de vida, en relación a los costes derivados del consumo de recursos sanitarios, del uso de la plataforma y los asociados a la productividad laboral y las actividades sociales de los pacientes de cada grupo.

6.4.1. Efectos

Para el análisis de coste-efectividad se midieron los efectos sobre la actividad clínica de la EII, en base a la mejoría obtenida en los porcentajes de pacientes en remisión con los 3 métodos de seguimiento. Para el análisis de coste-utilidad se midieron los efectos de las intervenciones sobre la calidad de vida, en base a las puntuaciones del EQ-5D.

Remisión clínica

Al considerar los porcentajes de remisión al inicio y las 24 semanas previamente especificados, la proporción (en tanto por 1) de pacientes en remisión aumentó 0,33 (0,81-0,48) en G_TECCU, 0,29 (0,67-0,38) en G_AT y 0,14 (0,71-0,57) en G_control. Por lo tanto, la eficacia incremental en G_TECCU respecto a G_control fue de $0,33-0,14=0,19$ (la eficacia incremental calculada con el método de bootstrapping fue 0,21, IC95% = -0,07 a 0,66) y la eficacia incremental en G_TECCU respecto a G_AT fue de $0,33-0,29=0,04$ (la eficacia incremental calculada con el método de bootstrapping fue 0,06, IC95% = -0,16 a 0,43).

Calidad de vida

Al considerar la mediana de puntuación del EQ-5D al inicio y a las 24 semanas, estos valores mejoraron de 0,816 a 1,00 en G_control y de 0,825 a 1,00 en G_AT y G_TECCU. Por lo tanto, la mejoría en las puntuaciones fue de 0,184 (1,00-0,816) en G_control y de 0,175 (1,00-0,825) en G_TECCU y G_AT. Teniendo en cuenta que la mortalidad fue de 0 en los 3 grupos y el periodo de seguimiento de este estudio fue de 24 semanas (6 meses), el número de AVACs ganados por cada paciente de G_control fue de $0,184 \times (6/12) = 0,092$ AVACs, y por cada paciente de G_AT y G_TECCU fue de $0,175 \times (6/12) = 0,088$ AVACs.

6.4.2. Costes

Se calculó el coste medio por paciente con cada método de seguimiento, en base al coste de los recursos sanitarios utilizados, del equipamiento técnico necesario y el de la pérdida de productividad laboral y las actividades sociales por la enfermedad. El coste de cada unidad de estos componentes se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Coste por unidad (en euros).

	Unidad	Coste por unidad (€)
Recursos sanitarios		
Visitas a urgencias	Visita	189
Visitas a consultas externas	Visita	40.02
Hospitalización	Día	310.17
Hospitalización por cirugía	Día	378
Llamadas telefónicas	Contacto	15 (enfermería) 21.47 (personal médico)
Coste del control TECCU	Contacto	1.68 (enfermería) 3.04 (personal médico)
Equipamiento técnico		
Alquiler de TECCU	Paciente/mes	3.99
Costes de productividad		
Absentismo laboral (por enfermedad)	Hora	12.04 - 25.23
Presentismo laboral (por actividad de la enfermedad)	Hora	12.04 - 25.23

Absentismo por visitas a consultas externas	Hora	12.04 - 25.23
Absentismo por llamadas telefónicas	Hora	12.04 - 25.23
Tiempo libre empleado en los controles TECCU	Hora	9.18

Comparación de costes entre G_TECCU y G_control

Tras 24 semanas de seguimiento, el coste medio total por cada paciente de G_TECCU fue de 807€, mientras que en G_control fue de 1066€. Al utilizar el método de bootstrapping, estas diferencias representan una reducción del coste medio de 211€ por paciente en G_TECCU (IC 95% -600€ a 180€ por paciente).

La reducción del consumo de recursos sanitarios fue debida principalmente al ahorro de 96€ por paciente en visitas a consultas externas (IC 95% -126€ a -65€) y de 24€ por paciente en controles telefónicos (IC 95% -33€ a -14€). Los costes por pérdida de productividad laboral se redujeron en una media de 260€ en cada paciente de G_TECCU (IC 95% -600€ a 71€). El ahorro fue estadísticamente significativo en la reducción del absentismo por visitas a consultas externas (-125€ por paciente, IC 95% -189€ a -58€) y por controles telefónicos (-3,81€ por paciente, IC 95% -5,82€ a -2€).

El coste medio por paciente y las diferencias entre G_TECCU y G_control calculadas con el método de bootstrapping se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Comparación del coste por paciente entre G_TECCU y G_control.

TECCU (n=21)	Controles (n=21)	Diferencia en los costes con el método de bootstrapping (valores redondeados)
-----------------	---------------------	--

	Nº de unidades s Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Nº de unidades Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Mediana	IC 95%
Recursos sanitarios						
Visitas a urgencias	0.27 (0.68)	51.03 (115.06)	0.19 (0.87)	36.18 (165.03)	17	-57 a 116
Visitas a consultas externas	3.79 (1.38)	151.67 (58.72)	6.30 (0.57)	252.13 (22.91)	-96	-126 a -65
Hospitalización	0.11 (0.32)	32.63 (97.70)	0.05 (0.22)	14.79 (67.65)	16	-29 a 63
Hospitalización por cirugía	0.19 (0.89)	71.82 (312.89)	0.17 (0.87)	65.10 (297.74)	3	-195 a 205
Llamadas telefónicas	0.51 (0.76)	9.18 (11.31)	2.04 (1.62)	32.05 (21.41)	-24	-33 a -14
Coste del control TECCU	33.15 (5.78)	68.96 (12.07)	-	-	67	59 a 75
Equipamiento técnico						
Alquiler de TECCU	6 meses	23.94 (0)	-	-	24	22 a 27
Costes de productividad						
Absentismo laboral (por enfermedad)	15.09 (21.19)	213.97 (300.51)	25.77 (27.25)	384.22 (418)	-42	-234 a 146

Presentismo laboral (por actividad de la enfermedad)	11.88 (17.26)	168.42 (224.04)	24.35 (34.53)	363.06 (549.48)	-89	-299 a 91
Absentismo por visitas a consultas externas	13.20 (4.93)	187.22 (62.30)	20.79 (4.79)	309.98 (113.41)	-125	-189 a -58
Absentismo por llamadas telefónicas	0.12 (0.15)	1.71 (2.24)	0.36 (0.27)	5.39 (3.94)	-3.81	-5.82 a -2
Tiempo libre empleado en los controles TECCU	1.79 (0.31)	25.37 (4.42)	-	-	25	22 a 29
Costes totales de productividad por paciente (valores redondeados)		407 (339)	678 (686)		-260	-600 a 71
Costes totales por paciente (valores redondeados)		807 (623)	1066 (678)		-211	-600 a 180

Comparación de costes entre G_TECCU y G_AT

A las 24 semanas, el coste medio total por paciente en G_AT fue de 992€ y de 807€ en G_TECCU. Por lo tanto, la mediana de reducción de costes fue de 135€ por cada paciente en G_TECCU (IC 95% -579€ a 290€ por paciente), en relación con el ahorro en varios recursos sanitarios y factores relacionados con la productividad laboral. La reducción de costes fue significativa en términos de consultas telefónicas (-76€ por paciente, [IC 95% -85€ a -66€]) y el absentismo laboral para atender a dichas consultas telefónicas (-14€ por paciente, [IC 95% -16€ a -12€]).

El coste medio por paciente y las diferencias entre G_TECCU y G_AT calculadas con el método de bootstrapping se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Comparación del coste por paciente entre G_TECCU y G_AT.

	TECCU (n=21)		Atención telefónica (n=21)		Diferencia en los costes con el método de bootstrapping (valores redondeados)	
	Nº de unidades Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Nº de unidades Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Mediana	IC 95%
Recursos sanitarios						
Visitas a urgencias	0.27 (0.68)	51.03 (115.06)	0.57 (1.17)	108.15 (220.18)	-48	-150 a 55
Visitas a consultas externas	3.79 (1.38)	151.67 (58.72)	4.25 (1.92)	170.03 (76.68)	-13	-59 a 30
Hospitalización	0.11 (0.32)	32.63 (97.70)	0.24 (0.77)	73.83 (238.20)	-43	-161 a 48
Hospitalización por cirugía	0.19 (0.89)	71.82 (312.89)	0.26 (1.31)	97.41 (446.49)	-29	-292 a 204
Llamadas telefónicas	0.51 (0.76)	9.18 (11.31)	5.27 (1.35)	85.03 (20.31)	-76	-85 a -66
Coste del control TECCU	33.15 (5.78)	68.96 (12.07)	-	-	67	59 a 75

**Equipamiento
técnico**

Alquiler de TECCU	6 meses	23.94 (0)	-	-	24	22 a 27
-------------------	---------	--------------	---	---	----	---------

**Costes de
productividad**

Absentismo laboral (por enfermedad)	15.09 (21.19)	213.97 (300.51)	13.52 (12.51)	206.74 (194.61)	30	-106 a 185
Presentismo laboral (por actividad de la enfermedad)	11.88 (17.26)	168.42 (224.04)	11.58 (20.53)	177.09 (317.12)	-40	-186 a 102
Absentismo por visitas a consultas externas	13.20 (4.93)	187.22 (62.30)	14.03 (6.32)	214.52 (91.72)	-27	-93 a -36
Absentismo por llamadas telefónicas	0.12 (0.15)	1.71 (2.24)	1.06 (0.31)	15.69 (4.59)	-14	-16 a -12
Tiempo libre en los controles TECCU	1.79 (0.31)	25.37 (4.42)	-	-	25	22 a 27
Costes totales de productividad por paciente (valores redondeados)		407 (339)	466 (397)		-51	-292 a 199
Costes totales por paciente (valores redondeados)		807 (623)	992 (804)		-135	-579 a 290

Comparación de costes entre G_AT y G_control

El coste medio por paciente en G_Control fue de 1066€ y en G_AT fue de 992€, lo que representa una mediana de reducción de costes de 77€ por paciente en G_AT tras 24 semanas (IC 95% -524€ a 378€ por paciente). Esta reducción de costes fue debido principalmente al ahorro de 84€ por paciente en consultas externas en G_AT (IC 95% -119€ a -39€) y a un ahorro significativo de 98€ por paciente en absentismo debido a visitas a consultas externas (IC 95% -173€ a -18€).

El coste medio por paciente y las diferencias entre G_AT y G_control calculadas con el método de bootstrapping se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Comparación del coste por paciente entre G_AT y G_control.

	Atención telefónica (n=21)		Controles (n=21)		Diferencias en los costes con el método de bootstrapping (valores redondeados)	
	Nº de unidades Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Nº de unidades Media (DE)	Coste por paciente Media (DE)	Mediana	IC 95%
Recursos sanitarios						
Visitas a urgencias	0.57 (1.17)	108.15 (220.18)	0.19 (0.87)	36.18 (165.03)	72	-45 a 180
Visitas a consultas externas	4.25 (1.92)	170.03 (76.68)	6.30 (0.57)	252.13 (22.91)	-84	-119 a -39

Hospitalización	0.24 (0.77)	73.83 (238.20)	0.05 (0.22)	14.79 (67.65)	59	-29 a 177
Hospitalización por cirugía	0.26 (1.31)	97.41 (446.49)	0.17 (0.87)	65.10 (297.74)	32	-195 a 292
Llamadas telefónicas	5.27 (1.35)	85.03 (20.31)	2.04 (1.62)	32.05 (21.41)	52	40 a 64
Coste del control TECCU	-	-	-	-	-	-
Equipamiento técnico						
Alquiler de TECCU	-	-	-	-	-	-
Costes de productividad						
Absentismo laboral (por enfermedad)	13.52 (12.51)	206.74 (194.61)	25.77 (27.25)	384.22 (418)	-72	-247 a 79
Presentismo laboral (por actividad de la enfermedad)	11.58 (20.53)	177.09 (317.12)	24.35 (34.53)	363.06 (549.48)	-49	-286 a 143
Absentismo por visitas a consultas externas	14.03 (6.32)	214.52 (91.72)	20.79 (4.79)	309.98 (113.41)	-98	-173 a -18
Absentismo por llamadas telefónicas	1.06 (0.31)	15.69 (4.59)	0.36 (0.27)	5.39 (3.94)	10	8 a 13
Tiempo libre empleado en	-	-	-	-	-	-

los controles

TECCU

Costes totales de productividad por paciente (valores redondeados)	466 (397)	678 (686)	-209	-570 a 125
Costes totales por paciente (valores redondeados)	992 (804)	1066 (678)	-77	-524 a 378

6.4.3. Comparación de costes y porcentaje de remisión clínica (análisis de coste-efectividad)

Se detalla a continuación el análisis de coste-efectividad realizado al comparar los 3 métodos de seguimiento.

Comparación de coste-efectividad entre G_TECCU y G_control

Se obtuvo la RCEI media para la telemonitorización TECCU comparada con el control presencial al dividir los costes incrementales entre las diferencias en el incremento del porcentaje de pacientes en remisión. Para TECCU, esta división fue de $-211\text{€}/0,191 = -1105\text{€}$ por un paciente adicional en remisión, tras 24 semanas de seguimiento. Con el método de bootstrapping, la mediana de la RCEI fue de -1005€ (IC 95% -13518€ a 3137€ ; ver Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_TECCU y G_control.

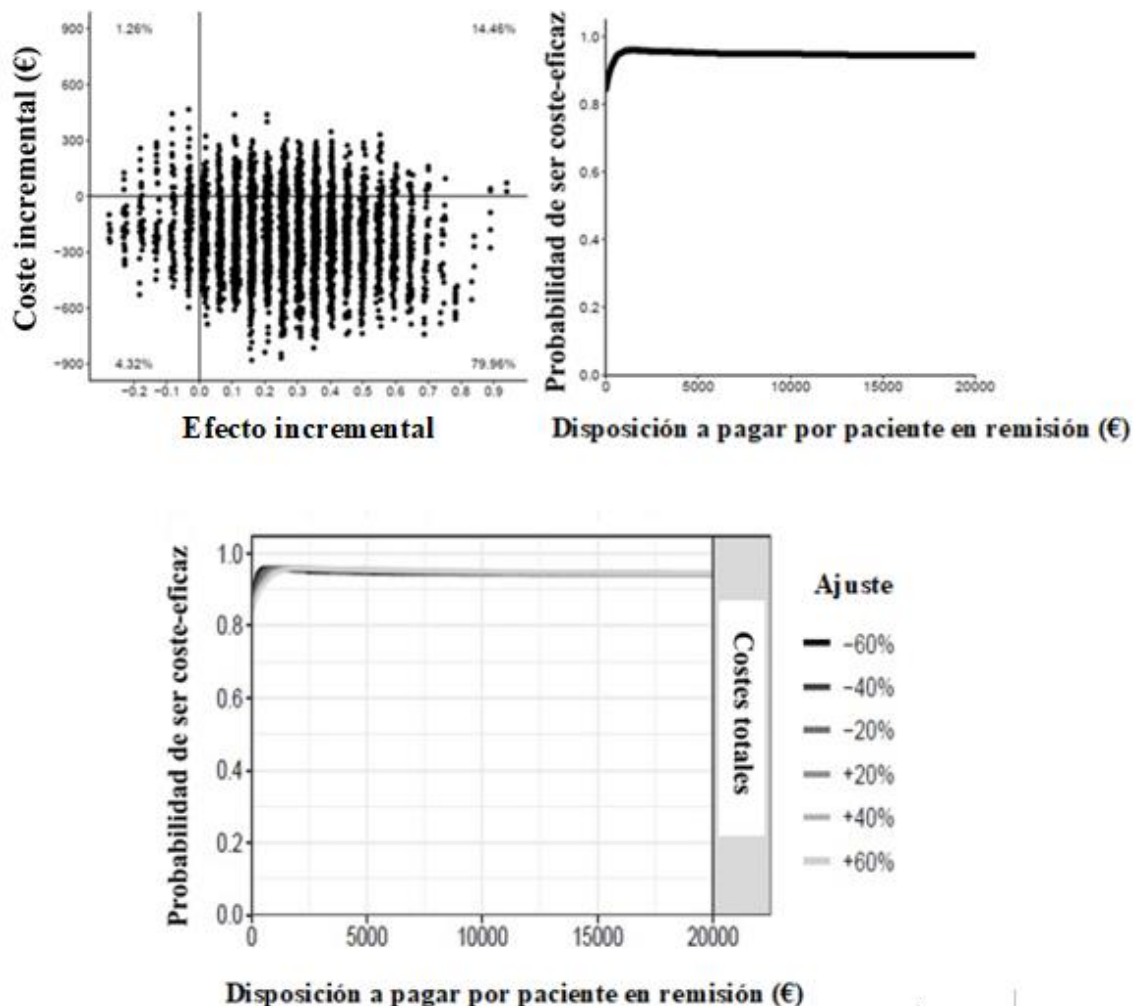
	TECCU (n=21)	Controles (n=21)	Diferencias en los efectos con el método de bootstrapping (valores redondeados)	
			Mediana	IC 95%
Efectos				
Puntuación EuroQoL semana 24, media (DE)	0.90 (0.19)	0.93 (0.15)	-0.03	-0.14 a 0.08

Mejoría del EuroQoL semanas 0-24, media (DE)	0.09 (0.28)	0.10 (0.19)	-0.02	-0.16 a 0.11
Semanas en remisión, media (DE)	17.89 (7.03)	14.27 (8.13)	3.87	-1.09 a 8.72
Calprotectina en la semana 24 ($\mu\text{g/g}$), mediana (rango intercuartílico)	126 (47.24)	230 (48.67)	-104	-504 a 75
Remisión semana 24, n (%)	17 (80.95%)	15 (71.43%)	0.19	-0.01 a 0.42
Mejoría en la remisión semana 0-24, n (%)	7 (33.33%)	3 (14.28%)	0.21	-0.07 a 0.66
RCEI por remisión (valores redondeados), €			-1005	-13518 a 3137
RCEI por AVAC (valores redondeados), €			9078	-56547 a 44628

En el plano de coste-efectividad (Figura 44), se representaron todas las estimaciones calculadas de RCEI con puntos, y hubo un 79,96% de probabilidades de que TECCU mejorase la proporción de pacientes en remisión a un coste menor en comparación con el control presencial (cuadrante dominante, inferior derecho). En otro 14,46% de simulaciones, TECCU produjo una mejoría del porcentaje de pacientes en remisión a mayor coste social respecto al control presencial.

La probabilidad de que TECCU fuese coste-efectivo en comparación con el control estándar fue del 95% al considerar una disponibilidad a pagar de 20.000€ por cada paciente en remisión adicional. Además, la probabilidad de que TECCU ahorrara costes (disponibilidad a pagar de 0€) fue del 84%. Estos porcentajes permanecieron estables incluso tras ajustar tanto los costes de recursos sanitarios (incluidos los de equipamiento técnico) como los costes indirectos en un rango de $\pm 60\%$, y las diferentes curvas de aceptabilidad calculadas fueron similares (Figura 44).

Figura 44. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica de la intervención TECCU respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad.



Comparación de coste-efectividad entre G_TECCU y G_AT

El programa de telemonitorización TECCU ahorró 135€ por paciente respecto a G_AT y la diferencia en la eficacia sobre el porcentaje de pacientes en remisión fue de 0,048, la RCEI media en la comparación de estas dos intervenciones fue de -2812€ (-135€/0,048) tras 24 semanas de seguimiento. Esto significa que por cada paciente adicional en

remisión conseguido con TECCU en comparación con la atención telefónica se produce un ahorro de 2812€. Al utilizar el método de bootstrapping se estimó que la RCEI mediana fue de -2250€ (IC 95% -15363€ a 11086€; ver Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_TECCU y G_AT.

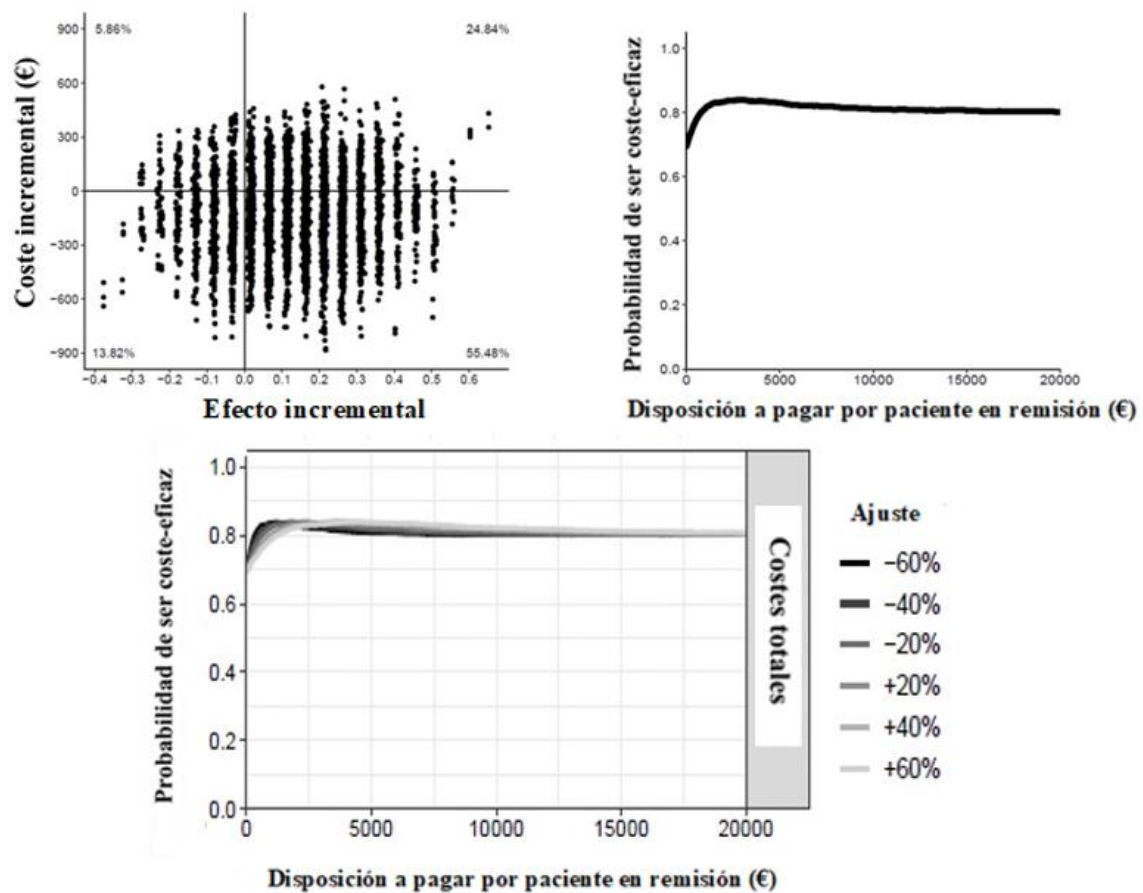
	TECCU (n=21)	Atención telefónica (n=21)	Diferencias en los efectos con el método de bootstrapping (valores redondeados)	
			Mediana	IC 95%
Efectos				
Puntuación EuroQoL semana 24, media (DE)	0.90 (0.19)	0.89 (0.16)	0.01	-0.10 a 0.12
Mejoría del EuroQoL semanas 0-24, media (DE)	0.09 (0.28)	0.08 (0.18)	-0.01	-0.15 a 0.13
Semanas en remisión, media (DE)	17.89 (7.03)	17.24 (8.38)	1.62	-3.53 a 6.67
Calprotectina en la semana 24 (µg/g), mediana (rango intercuartílico)	126 (47.24)	168 (49.38)	-12.31	-167 a 133
Remisión semana 24, n (%)	17 (80.95%)	14 (66.67%)	0.17	-0.01 a 0.48
Mejoría en la remisión semana 0-24, n (%)	7 (33.33%)	6 (28.57%)	0.06	-0.16 a 0.43
RCEI por remisión (valores redondeados), €			-2250	-15363 a 11086
RCEI por AVAC (valores redondeados), €			5761	-36109 a 47231

En el plano de coste-efectividad (Figura 45), se observa que el 55,48% de las estimaciones de RCEI caen en el cuadrante dominante, lo que indica la probabilidad de que TECCU sea más eficaz a un coste social menor en comparación con la atención telefónica. En otro

24,84% de las simulaciones, TECCU tiene una eficacia superior pero a mayor coste que la atención telefónica.

La probabilidad de que TECCU sea coste-efectivo respecto al seguimiento telefónico fue del 81% al considerar una disposición a pagar de 20000€ por paciente adicional en remisión, y la probabilidad de que TECCU ahorre costes (disposición a pagar de 0€) fue del 69%. En todos los escenarios de costes, la probabilidad de que TECCU sea coste efectivo con una disposición a pagar de 0€ permaneció en el 69%, y esta probabilidad aumentó a valores estables en el 80-81% con una disposición a pagar de 20000€ o más (Figura 45).

Figura 45. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica de la intervención TECCU respecto al seguimiento telefónico. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad.



Comparación de coste-efectividad entre G_AT y G_control

Al comparar la RCEI media de la atención telefónica respecto al control estándar en la obtención de la remisión clínica, puesto que en G_AT se ahorró 77€ por paciente y la diferencia de eficacia fue de 0,143, en G_AT se ahorró una media de 538€ (-77/0,143=-538€) por cada paciente adicional en remisión tras 24 semanas. Con el método de bootstrapping, se estimó que la RCEI mediana fue de -538€ (IC 95% -6475€ a 5303€; ver Tabla 13).

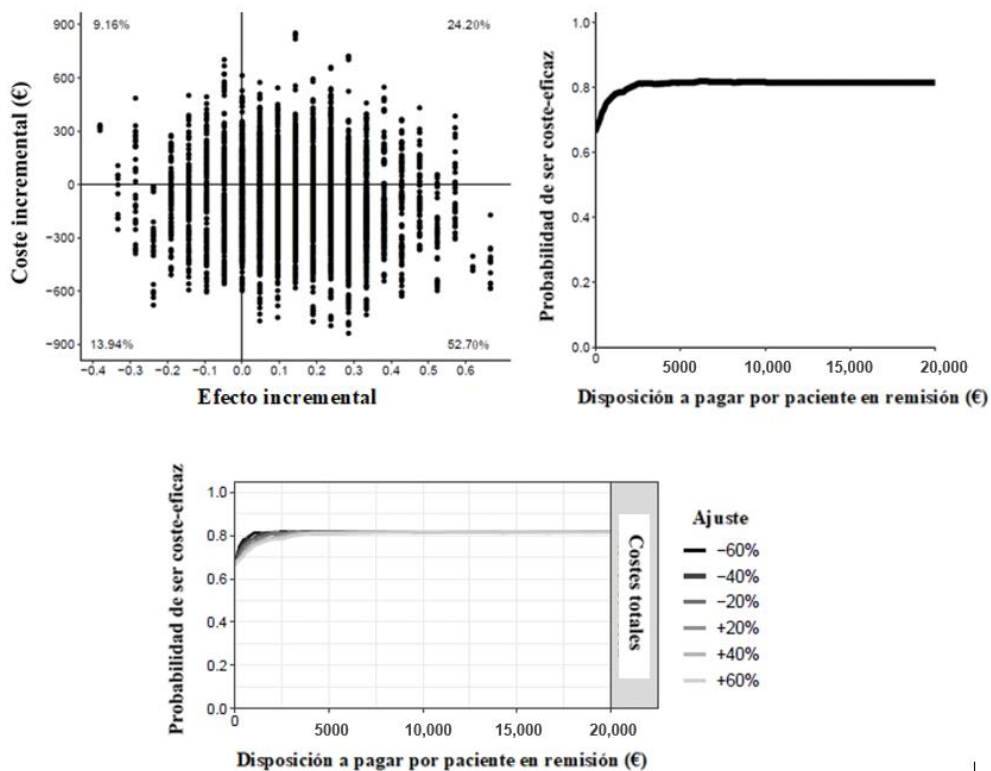
Tabla 13. Comparación de efectos y RCEI por paciente entre G_AT y G_control.

	Atención telefónica (n=21)	Controles (n=21)	Diferencias en los efectos con el método de bootstrapping (valores redondeados)	
			Mediana	IC 95%
Efectos				
Puntuación EuroQoL semana 24, media (DE)	0.89 (0.16)	0.93 (0.15)	-0.04	-0.13 a 0.05
Mejoría del EuroQoL semanas 0-24, media (DE)	0.08 (0.18)	0.10 (0.19)	-0.02	-0.11 a 0.09
Semanas en remisión, media (DE)	17.24 (8.38)	14.27 (8.13)	2.28	-2.38 a 7.33
Calprotectina en la semana 24 (µg/g), mediana (rango intercuartílico)	168 (49.38)	230 (48.67)	-91	-505 a 117
Remisión semana 24, n (%)	14 (66.67%)	15 (71.43%)	-0.05	-0.33 a 0.24
Mejoría en la remisión semana 0-24, n (%)	6 (28.57%)	3 (14.28%)	0.14	-0.19 a 0.48
RCEI por remisión (valores redondeados), €			-538	-6475 a 5303
RCEI por AVAC (valores redondeados), €			3316	-58652 a 35482

En el plano de coste-efectividad (Figura 46), el 52,70% de las estimaciones de la RCEI cayeron en el cuadrante dominante, lo que indica que hubo un 52,70% de probabilidades de que la atención telefónica sea más eficaz que el control estándar a menor coste. En otro 24,20% de las simulaciones, la atención telefónica fue más eficaz que el control estándar a mayor coste.

La probabilidad de que la atención telefónica ahorrara costes (disposición a pagar de 0€) respecto al seguimiento presencial fue del 67% por cada paciente adicional en remisión, mientras que con una disposición a pagar de 20000€ la probabilidad de que la atención telefónica fuese coste-efectiva subió al 81%. Con la modificación de los costes en un rango de $\pm 60\%$, la probabilidad de que la atención telefónica ahorrara costes permaneció en 67%. La probabilidad de que la atención telefónica fuese coste-efectiva con una disposición a pagar de 20000€ o más permaneció estable en el 81% (Figura 46).

Figura 46. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre la remisión clínica del seguimiento telefónico respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad coste-efectividad.



6.4.4. Comparación de costes y calidad de vida (análisis de coste-utilidad)

Se detalla a continuación el análisis de coste-utilidad realizado al comparar los 3 métodos de seguimiento.

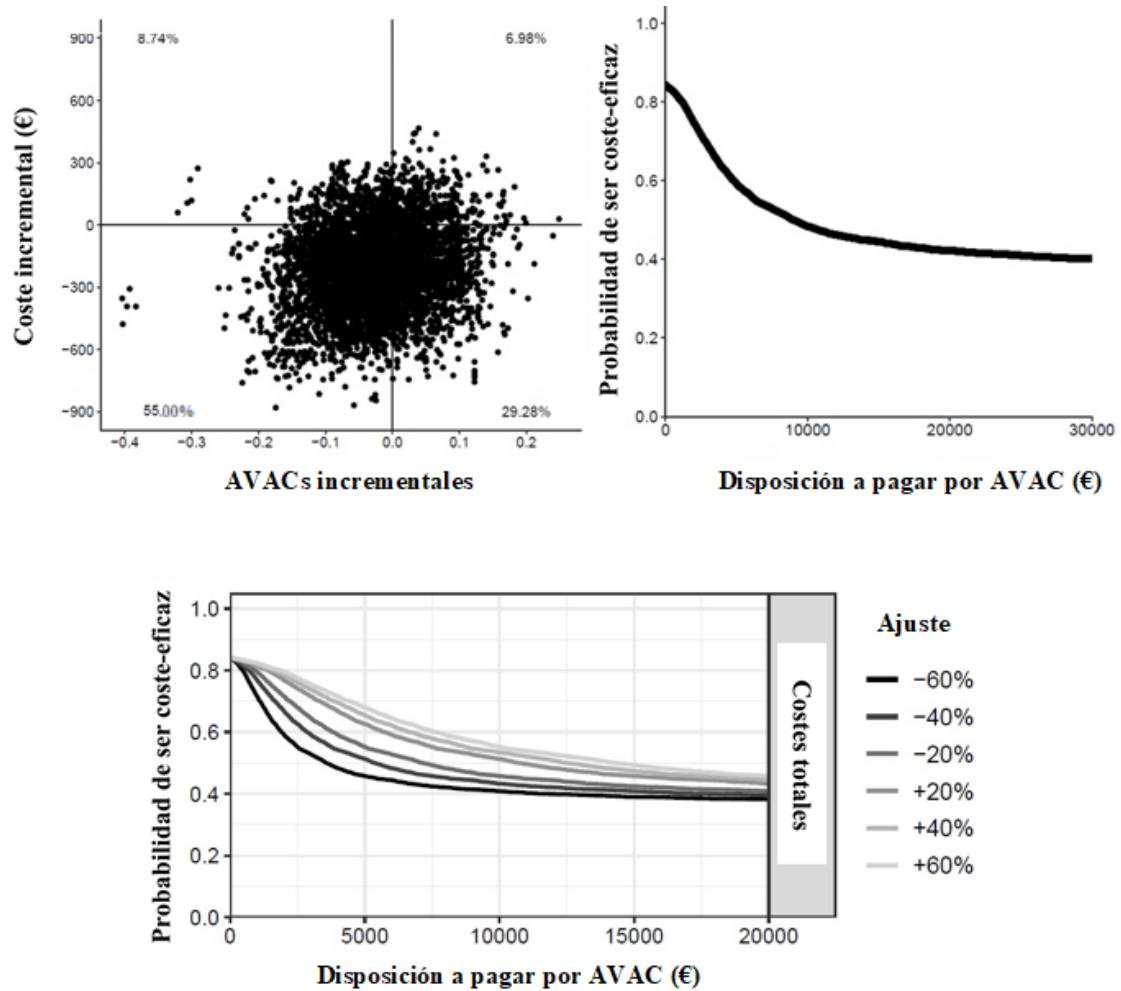
Comparación de coste-utilidad entre G_TECCU y G_control

Las puntuaciones en el EQ-5D fueron superiores en G_TECCU y G_NT, y la mejoría en las puntuaciones de calidad de vida a las 24 semanas no fue superior a la de G_control. Con el método de bootstrapping, la RCEI mediana por 1 AVAC adicional fue de 9078€ (IC 95% -56,547€ a 44,628€), lo que significa que por cada AVAC adicional ganado con el seguimiento presencial se produce una mediana de ahorro de 9078€ con la intervención TECCU (Tabla 11).

Hubo una probabilidad del 29,28% de que la telemonitorización se asociara a la obtención de más AVACs a menor coste (Figura 47). En otro 55% de simulaciones, TECCU siguió siendo menos costoso que el control estándar, aunque con una mejoría inferior en los AVACs. Por lo tanto, al considerar la incertidumbre estadística de los costes y los AVACs calculados, aproximadamente el 84% de las RCEI estimadas se asociaron a ahorro de costes. Este último porcentaje representa la probabilidad de que TECCU sea coste-efectivo en comparación con el control estándar con una disposición a pagar de 0€.

Sin embargo, la curva de aceptabilidad de coste-efectividad fue una función decreciente de la disposición a pagar, porque aproximadamente el 64% de las simulaciones no implicaron ganancias de calidad de vida²⁴⁰. Por lo tanto, la probabilidad de que TECCU sea coste-efectivo con una disposición a pagar de 20.000€ cayó al 42%, y esta probabilidad permaneció estable (40% a 45%) tras modificar los costes en el análisis de sensibilidad (Figura 47).

Figura 47. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre los AVACs de la intervención TECCU respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-utilidad.



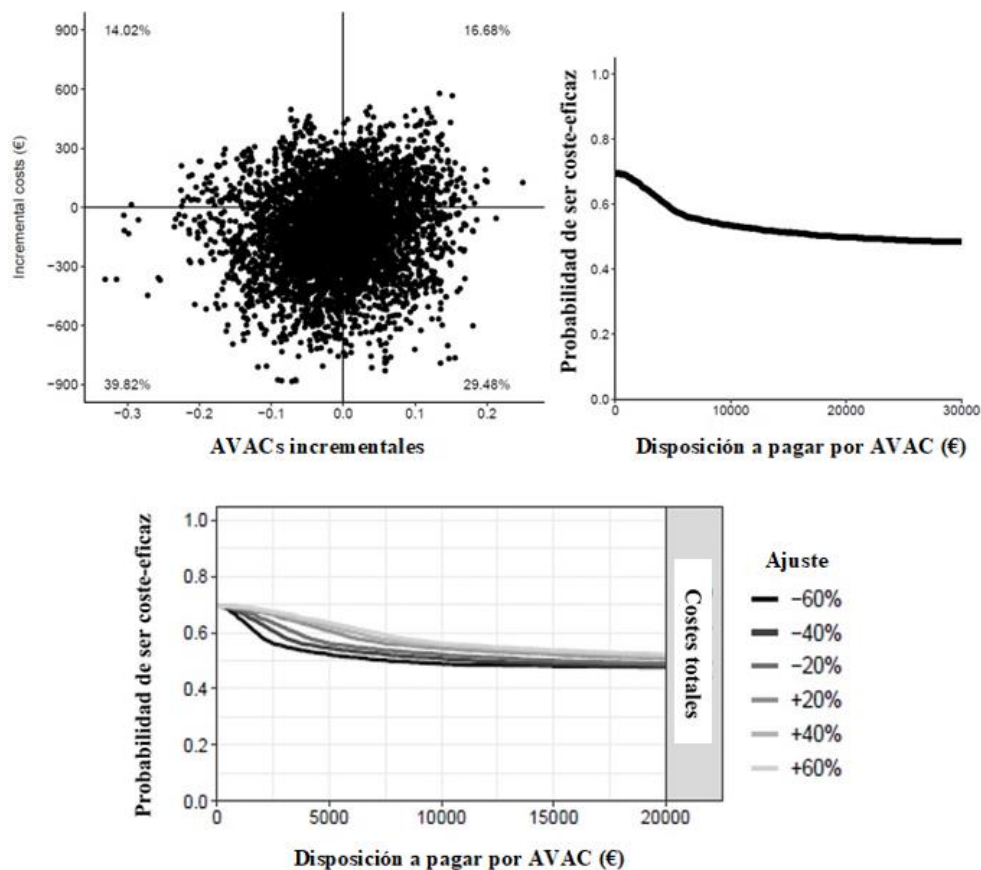
Comparación de coste-utilidad entre G_TECCU y G_AT

La razón de coste-utilidad mediana por cada AVAC ganado con TECCU respecto a la atención telefónica fue de 5761€ (IC 95% -36109€ a 47231€), lo que significa que por cada AVAC adicional obtenido en G_AT se produce una mediana de ahorro de 5761€ en G_TECCU (Tabla 12).

La probabilidad de que TECCU produzca mayor ganancia en AVACs a menor coste fue del 29,48%, y en otro 39,82% de las simulaciones TECCU era menos costoso pero con una menor mejoría en los AVACs (Figura 48). Al considerar la incertidumbre estadística y con una disposición a pagar de 0€, la curva de aceptabilidad mostró una probabilidad del 69% de que la intervención TECCU produzca un ahorro de costes respecto a la atención telefónica en términos de AVACs.

Sin embargo, puesto que aproximadamente el 54% de las simulaciones no implicaron ganancias de calidad de vida, la probabilidad de que TECCU sea coste-efectivo con una disposición a pagar de 20000€ cayó al 50%. En los diferentes escenarios de costes calculados en el análisis de sensibilidad, esta probabilidad se mantuvo en un rango del 48% al 51% (Figura 48).

Figura 48. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre los AVACs de la intervención TECCU respecto al seguimiento telefónico. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-utilidad.



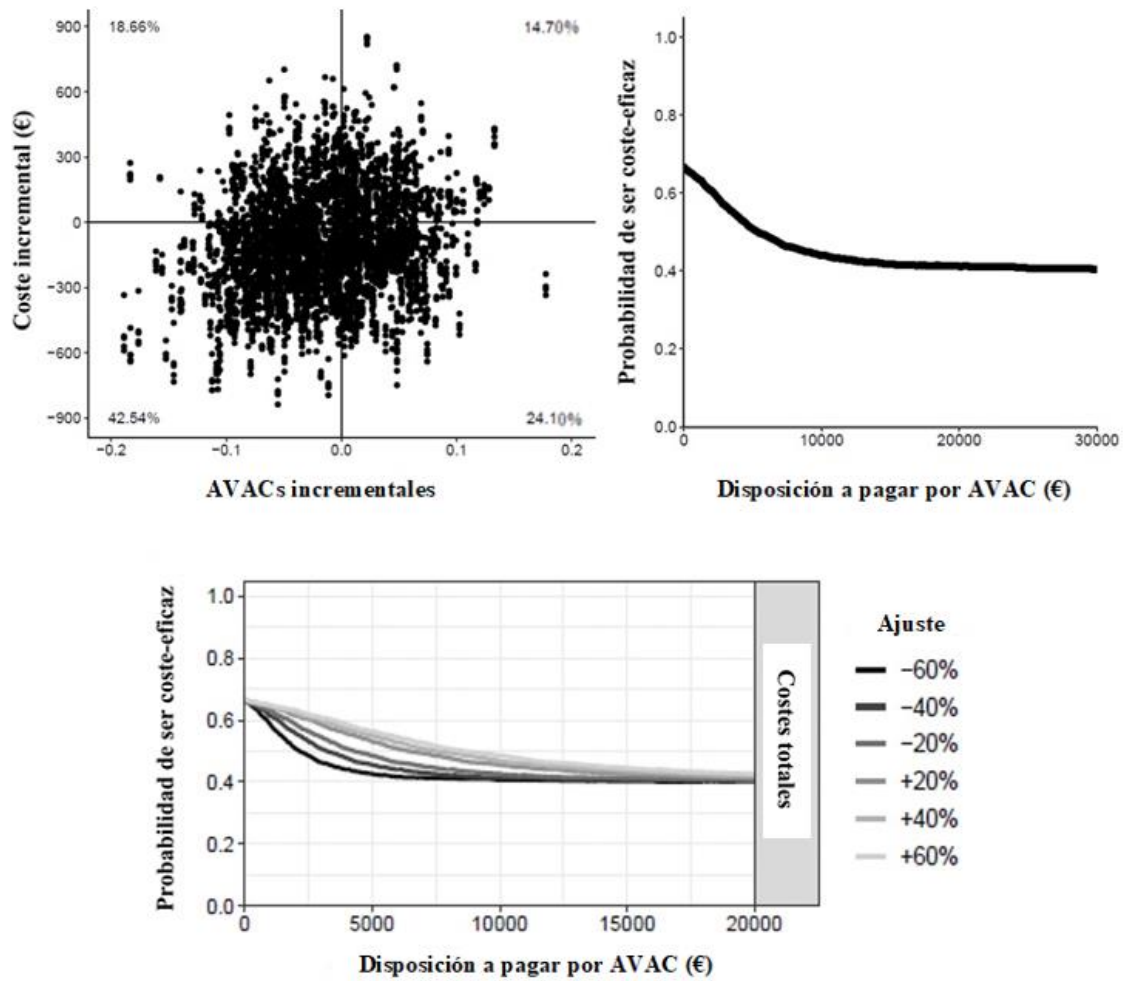
Comparación de coste-utilidad entre G_AT y G_control

La mediana de costes incrementales por AVAC ganado en G_AT respecto a G_control fue de 3316€ (IC 95% -58652€ a 35482€), lo que significa que por cada AVAC adicional ganado en G_control respecto a G_AT, en G_AT se ahorra una mediana de 3316€ (Tabla 13).

Hubo una probabilidad del 24,1% de que la atención telefónica se asociase a una mejoría superior en los AVACs a menor coste. En otro 42,54% de las simulaciones, el seguimiento telefónico fue menos costoso que el control presencial, pero con una mejoría inferior en los AVACs (Figura 49). Al combinar estos porcentajes, se obtiene que aproximadamente el 67% de las simulaciones estimaron que el seguimiento telefónico fue más barato que el control presencial (coste-utilidad con una disposición a pagar de 0€).

Sin embargo, puesto que aproximadamente un 61% de las simulaciones no implicaban mejoría en la calidad de vida, la probabilidad de que el seguimiento telefónico fuese coste-efectivo cayó a un 41% con una disposición a pagar de 20000€. Al considerar escenarios en los que los costes sanitarios y los costes indirectos bajaron o aumentaron un 60%, con una disposición a pagar de 20000€ la probabilidad de que el seguimiento telefónico fuese coste-efectivo cayó a un 40% y 42%, respectivamente (Figura 49).

Figura 49. Plano de coste-efectividad (arriba a la izquierda) y curva de aceptabilidad (arriba a la derecha) al comparar el efecto sobre los AVACs del seguimiento telefónico respecto al control presencial. Abajo: Impacto de los diferentes valores de costes sobre las curvas de aceptabilidad de coste-utilidad.



7. DISCUSIÓN

Desde que se acuñó el término telemedicina hace aproximadamente 50 años, ha habido un interés creciente por el uso de las TICs para el manejo a distancia de diversas patologías crónicas. Este interés radica en las posibilidades que ofrecen para mejorar la comunicación, así como proporcionar elementos educativos adaptados a las necesidades de cada paciente. Se favorece así el empoderamiento del paciente y la adopción de una actitud proactiva que permite optimizar su tratamiento y seguimiento en cada momento evolutivo de la enfermedad, con una potencial reducción de costes. Así, las TICs promueven una atención eficiente y equitativa, en un momento en que los sistemas sanitarios tienen problemas sostenibilidad, agravados en el caso concreto de la EII por el aumento progresivo de su incidencia y prevalencia a nivel mundial. Además, la COVID-19 ha acelerado el interés por la telemedicina para superar el reto que supone el manejo de la EII en tiempos de pandemia.

Más allá del uso del teléfono y del e-mail en muchos centros, se aboga por el uso de sistemas de telemedicina maduros integrados en los sistemas de información hospitalaria. Sin embargo, el impacto de la telemedicina en los resultados de salud en la EII no es consistente en los diversos estudios, y los datos de costes son escasos. Si bien se han adaptado nuevos programas de telemonitorización vía web, la tasa de abandono del seguimiento telemático es todavía relativamente alta. Además, el efecto sobre las variables clínicas y los costes dependen de los recursos tecnológicos empleados, así como de las diferentes poblaciones y sistemas de salud en los que se aplican. En este sentido, la mayoría de trabajos se han llevado a cabo en pacientes con CU en actividad leve-moderada, por lo que existe falta de evidencia respecto al efecto de la telemedicina en pacientes con EII más compleja.

En este trabajo se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado para comparar el impacto sobre las variables de salud y los costes que desde una perspectiva social tiene la telemonitorización vía web con TECCU, el seguimiento telefónico asistido por personal de enfermería y las visitas presenciales convencionales, utilizados en pacientes con EII compleja. Se consideraron pacientes con EII compleja aquellos que iniciaron tratamiento con corticoides sistémicos, inmunosupresores o fármacos biológicos para el control de la actividad inflamatoria. Nuestros resultados mostraron que la plataforma TECCU tiene un buen nivel de aceptación, es segura y eficaz en la mejora de los resultados de salud, con mejor perfil de coste-efectividad en este contexto.

7.1. CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

La aplicación de la intervención TECCU para pacientes con EII implica varios retos tanto en el diseño del programa de telemonitorización como en la metodología empleada para medir la actividad inflamatoria a distancia.

7.1.1. Retos en el diseño del programa de telemonitorización

De forma similar a otros sistemas, la plataforma web NOMHAD Chronic® había sido diseñada originalmente para el manejo de pacientes con otras patologías crónicas²⁴¹, y posteriormente fue adaptada para la telemonitorización de pacientes con EII.

El proyecto TECCU se enmarca dentro de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación 2013-2020. Ha sido desarrollado para atender a las necesidades particulares de manejo de la EII compleja, en base a las recomendaciones de las guías nacionales y europeas. La información registrada en TECCU se estructura y filtra utilizando sistemas de priorización inteligente, con la generación de alertas y planes de acción integrados²⁴². Estos planes de acción preformados facilitan una respuesta rápida, aunque tanto las alertas como las acciones llevadas a cabo pueden adaptarse por parte del personal médico y de enfermería a las necesidades particulares de cada paciente. Además, la plataforma web permite una comunicación continua entre pacientes y profesionales sanitarios a través de mensajería electrónica, e incorpora elementos educativos para mejorar el conocimiento de la enfermedad y el empoderamiento a través de recursos interactivos.

La plataforma se ha diseñado para visualizar fácilmente sus componentes de telemonitorización, teleeducación y mensajería. De esta forma, el paciente puede completar de forma estructurada los diferentes datos clínicos y analíticos que se precisan en cada control, así como acceder a elementos educativos en cualquier momento o consultar la evolución de su enfermedad. Por su parte, el sistema de mensajería permite la libre comunicación con el personal sanitario más allá de los controles estructurados de la plataforma. Además, la plataforma cuenta con un sistema de recordatorios vía e-mail (versión para ordenador) o SMS (versión para móvil), puesto que las notificaciones de texto han mostrado mejorar el cumplimiento con los planes de seguimiento²⁴³.

Aunque inicialmente se han utilizado programas de telemonitorización que requerían instalación a domicilio²⁰⁶, las plataformas vía web han sido los recursos más utilizados. En este trabajo se ha elegido un sistema vía web para favorecer la accesibilidad a la telemonitorización. Sin embargo, en el momento en el que se desarrolló este estudio la mayoría de pacientes eligieron utilizar la plataforma por ordenador, mientras que los programas de telemonitorización desarrollados en los últimos años han dado prioridad a los sistemas mHealth^{29,30,244}. El número de pacientes que utilizaron la versión móvil de TECCU fue reducido, y no permite evaluar adecuadamente si hay diferencias en el impacto de la telemonitorización con el uso de la versión móvil o por ordenador.

Al considerar los resultados obtenidos con TECCU, es importante tener en cuenta que esta plataforma se ha utilizado en una unidad de EII que dispone de personal de enfermería especializada a jornada completa. El rol central que adquiere el personal de enfermería en el uso de programas de telemonitorización como TECCU hace necesario evaluar los resultados de salud y costes en este contexto, puesto que podrían ser diferentes en centros que no disponen de estos recursos humanos. Además, la disponibilidad de enfermería para la gestión de casos permite manejar las alertas de TECCU en el plazo de 24-72 horas, pero la plataforma no está diseñada para atender urgencias médicas.

Los datos de los pacientes son protegidos mediante el uso de un servidor seguro, y el acceso a la estación del paciente y del personal sanitario requiere clave personal. Además, el registro de pacientes se realiza en la plataforma con un nombre genérico y un código sólo identificable por los investigadores. Sin embargo, los datos incluidos en la plataforma web no están integrados en el sistema de información hospitalaria. Esto evita el acceso no autorizado a datos sensibles, si bien dificulta el manejo de la información, a la que se debe acceder de forma separada con OrionClinic y NOMHAD Chronic. Dicha integración puede realizarse con seguridad mediante el uso de sistemas de identificación y autenticación electrónicos, cortafuegos para proteger los datos registrados en las plataformas y métodos de encriptado de los datos en los dispositivos móviles para evitar ser compartidos por otras apps²⁴⁵.

7.1.2. Métodos empleados para medir la actividad de la enfermedad

La medición de la actividad clínica de la enfermedad se ha llevado a cabo mediante índices previamente validados, así como la medición de parámetros biológicos como la

PCR y la CF. El uso periódico de PROMs para monitorizar la actividad de la EII en combinación con biomarcadores forma parte de los estándares propuestos para un manejo de la enfermedad basado en la calidad de la atención²⁴⁶. Los PROMs son útiles en el control presencial y a distancia de la actividad de la enfermedad, tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.

Respecto a la medición de la actividad en los pacientes con CU, se ha utilizado el SCCAI y el índice de Mayo. El SCCAI ha sido validado recientemente para ser rellenado por el propio paciente vía online¹⁷¹, y se correlaciona bien con otros índices más complejos basados en parámetros endoscópicos²⁴⁷. De forma similar, las versiones reducidas de 6 y 9 puntos del índice de Mayo, que no incluyen criterios endoscópicos, han mostrado su capacidad para reflejar la respuesta al tratamiento médico, de manera similar al índice de Mayo completo¹⁷⁴.

Para medir la actividad en pacientes con EC se ha utilizado el índice de HB, que al igual que el SCCAI ha mostrado una buena concordancia entre sus versiones en papel y online¹⁷². Además, una versión reciente para ser rellenada por el paciente a través del móvil mostró buena correlación con la versión rellenada por el médico y un alto valor predictivo positivo para remisión¹⁷⁰. Sin embargo, los PROMs empleados en la EC han mostrado en general peor correlación con otros marcadores de actividad clínica o endoscópica, en comparación con los utilizados en CU. De hecho, en este ensayo clínico la relación entre los parámetros biológicos y la probabilidad de estar activo según los índices clínicos no fue estadísticamente significativa, y la relación fue menor en pacientes con EC. En este sentido, la combinación de PROMs con parámetros biológicos se ha asociado a una mejora en la precisión para medir la actividad inflamatoria a distancia¹⁷⁸.

La CF es un parámetro suficientemente sensible para detectar la inflamación mucosa²⁴⁸, por lo que en este trabajo se ha utilizado de forma combinada con los índices clínicos para medir la actividad de la enfermedad. En los últimos años se han diseñado además sistemas para medirla en el domicilio del paciente^{192,193}, lo que puede facilitar su utilización en futuros programas de telemonitorización de pacientes con EII. En cualquier caso, en el momento del diseño de este ensayo clínico no se había establecido su precisión diagnóstica, por lo que la CF se midió en el laboratorio central del Hospital La Fe o en el centro de Atención Primaria correspondiente a cada paciente.

7.2. CONSIDERACIONES EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS

A continuación, se discuten los efectos producidos con los tres métodos de seguimiento sobre las variables de salud y su perfil de coste-efectividad desde una perspectiva social. Se comparan además los resultados obtenidos con los publicados en otros trabajos.

7.2.1. Resultados sobre las variables de salud

Aunque las apps de telemonitorización tienen un buen nivel de aceptación y parecen una opción segura para el seguimiento de pacientes con EII en remisión o con actividad leve^{27,206,249}, la eficacia de la telemonitorización sobre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida no es consistente en los diferentes estudios^{24,250}. Además, no se ha evaluado específicamente el impacto de la telemedicina en pacientes con EII compleja.

Por lo tanto, el ensayo clínico desarrollado en este trabajo se ha diseñado para evaluar el impacto de la plataforma web TECCU sobre las variables de salud de pacientes complejos, en comparación con las principales estrategias utilizadas actualmente para el seguimiento de la EII (visitas presenciales y control telefónico). El análisis de los resultados se ha realizado por intención de tratar mediante métodos basados en probabilidades (Likelihood-based methods), lo que ha permitido incluir los datos de los pacientes que no completaron el seguimiento o no cumplieron con el protocolo.

El uso de la plataforma TECCU produjo una mejoría significativa de la calidad de vida, el cumplimiento terapéutico, las actividades sociales y la satisfacción, así como una mejoría de la actividad inflamatoria al final del seguimiento en los 3 grupos. Además, la mejoría de la actividad de la enfermedad y de las actividades sociales fue superior en TECCU en comparación con el seguimiento presencial. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente por el tamaño muestral relativamente reducido, el corto periodo de seguimiento y el porcentaje elevado de pacientes en remisión clínica en los 3 grupos al inicio del estudio²⁵¹.

Mejoría de la actividad de la enfermedad con la intervención TECCU

El porcentaje de pacientes en remisión tras 24 semanas de seguimiento fue mayor en G_TECCU, en comparación con la atención telefónica y el seguimiento presencial. Las diferencias a las 24 semanas se mantenían tanto al medir la actividad con el índice de Mayo como con el SCCAI en pacientes con CU. Además de la mejoría en los índices de actividad clínica, también hubo una mayor reducción de los valores de CF en los grupos TECCU y telefónico.

A pesar de estos resultados, la mejoría en los índices de actividad clínica y los valores de CF no fue estadísticamente significativa, probablemente por el reducido tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento. En cualquier caso, también hay que considerar que el mayor porcentaje de pacientes en remisión y los valores de CF más bajos en G_control al inicio del estudio pudo limitar el impacto del seguimiento presencial respecto a los grupos intervención.

La mayoría de estudios realizados en adultos con EII han mostrado una mejoría de la actividad de la enfermedad con la telemonitorización, al medir la actividad tanto con parámetros clínicos como analíticos. Sin embargo, algunos de estos estudios no son comparativos^{19,20,205}, y en otros que han utilizado plataformas similares a la del programa TECCU no se ha observado una mejoría de la actividad de la enfermedad significativamente superior a la que se consigue con el seguimiento presencial^{27,29,30,206,252}. Además, los períodos de seguimiento relativamente cortos con estos sistemas limitan el conocimiento sobre su impacto en el curso evolutivo de la enfermedad a largo plazo.

Calidad de Vida relacionada con la salud

La calidad de vida es otro de los objetivos finales propuestos en el programa STRIDE, dentro de las estrategias del “treat to target”. Para medirla, se ha utilizado el cuestionario IBDQ-9, previamente validado a partir de otras versiones más amplias que han mostrado una correlación moderada-alta con la respuesta al tratamiento^{179,180}.

La calidad de vida mejoró significativamente en los 3 grupos de seguimiento, al medirla tanto con el cuestionario específico IBDQ-9 como con el EQ-5D y su escala visual

analógica. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mejoría observada entre las 3 ramas. En otros estudios se ha observado una mejoría de la calidad de vida con programas de telemonitorización^{27,30,205,206,244,252,253}. A pesar de ello, el impacto de la telemonitorización sobre la calidad de vida depende de la población a la que se aplica, y en algunos ensayos clínicos con programas similares a TECCU tampoco se han observado diferencias significativas en la calidad de vida respecto al seguimiento presencial^{30,206,244}.

Productividad laboral y actividades sociales

El absentismo laboral afecta al 9-19% de los pacientes con EII⁶⁵, y los costes asociados a la pérdida de productividad laboral representan hasta el 39% de los generados por este grupo de enfermedades, incluso al considerar el coste de los fármacos biológicos⁶⁹. Sin embargo, existen escasos datos sobre el impacto de la telemonitorización sobre la productividad laboral²²⁰.

En este ensayo clínico no se detectaron diferencias significativas entre grupos en el absentismo laboral por enfermedad. En cambio, la mejoría en el presentismo laboral y en el funcionamiento social fue superior con TECCU en comparación con el seguimiento presencial, si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. De forma similar, en otros 2 ensayos clínicos que compararon programas de telemonitorización vía web con el control habitual no se observaron diferencias significativas en el absentismo^{27,254}, y al utilizar una plataforma similar en pacientes con EC no se observaron diferencias en el absentismo ni en el presentismo laboral¹⁹. Por lo tanto, todavía no se ha podido demostrar una ventaja de la telemonitorización vía web sobre la productividad laboral asociada a la enfermedad, aunque sí ofrece potenciales ventajas en la reducción del absentismo por desplazamiento a las consultas³⁶.

Seguridad de las intervenciones

Los programas de telemonitorización y videoconsulta en la EII se han considerado opciones seguras porque no han presentado mayor tasa de eventos adversos respecto al control presencial^{27,30,36,211}. En este sentido, la seguridad del seguimiento en el grupo TECCU y telefónico fue similar a la del seguimiento presencial, al no haberse presentado

diferencias entre grupos en las visitas a urgencias, tandas de corticoesteroides, acontecimientos adversos, hospitalizaciones, ni cirugías relacionadas con la EII. Ningún paciente falleció durante el seguimiento en ninguna de las 3 ramas.

Satisfacción con el plan de seguimiento

La satisfacción con el plan de seguimiento mejoró significativamente en los pacientes que utilizaron TECCU, tal como se ha observado con otros sistemas de telemedicina en EII^{19,20,26,27,29,205,211,253,255,256}. Aunque la satisfacción en el grupo de seguimiento telefónico no cambió respecto al control presencial previo, fue elevada tanto al inicio como al final del estudio, al igual que lo observado en un estudio reciente realizado durante la pandemia por COVID-19²⁵⁷. Por su parte, el grupo control también mejoró la satisfacción, a pesar de que la intervención era similar a la recibida previamente al estudio. Esta mejora podría explicarse por el mayor control de la actividad de la enfermedad al final del seguimiento e, incluso, por una mayor atención del personal sanitario durante el ensayo clínico.

Ni los pacientes ni el personal sanitario percibieron problemas con la privacidad de los datos, al utilizar TECCU un servidor seguro, si bien no integrado en el sistema de información hospitalaria. Sólo 2 pacientes notificaron que la página web no estuvo disponible temporalmente, pero los asistentes técnicos resolvieron el problema en 24 horas. En el momento en que se desarrolló el estudio, la mayoría de pacientes prefirieron utilizar la plataforma por ordenador, mientras que actualmente la mayoría de sistemas de telemonitorización utilizan mHealth.

Por otra parte, el único paciente que se perdió en el seguimiento lo hizo porque la plataforma no cumplió con sus expectativas. Es importante tener en cuenta las expectativas de los pacientes en cuanto al tipo de servicios que se pueden prestar a distancia actualmente y los tiempos de respuesta. Si bien la plataforma TECCU se diseñó para gestionar las demandas de salud con un margen de 24-72 horas, se trata de un sistema “store and forward” que al igual que la mayoría de programas de telemonitorización en EII no está diseñado para atender emergencias. Además, carece de recursos telemáticos en tiempo real como la videoconsulta.

Cumplimiento terapéutico y con el plan de seguimiento

De manera similar a los resultados de otros estudios^{27,29}, el porcentaje de cumplimiento terapéutico fue superior en TECCU respecto a los grupos de comparación, y fue del 100% de los pacientes del grupo TECCU que completaron el seguimiento. Estos resultados podrían asociarse a la mejor comunicación con el personal sanitario para adaptar el plan de cuidados a las necesidades del paciente en cada momento. Además, el plan de monitorización personalizado podría reducir la interferencia del seguimiento con las actividades diarias, como muestra la mejoría en el desarrollo de las actividades sociales que tendía a la superioridad en TECCU. No es sorprendente que la mejoría en los porcentajes de remisión y en el funcionamiento social se asociara con altos niveles de satisfacción y con una mejoría significativa en la calidad de vida.

Si bien se han observado diferentes tasas de abandono del seguimiento con otras apps, nuestros resultados enfatizan que la telemedicina es una herramienta factible para aportar soluciones al impacto médico y social de la EII. En nuestro estudio, sólo 3 pacientes no completaron el plan de seguimiento TECCU tras 24 semanas (un paciente se perdió en el seguimiento y otros 2 no cumplieron el porcentaje de controles necesarios). Los recordatorios integrados en la plataforma para no perder los controles y el corto periodo de seguimiento podrían explicar esta baja tasa de abandono en comparación con otras plataformas.

Con un sistema de telemonitorización pionero se obtuvo una tasa de abandono del 44% tras 12 meses de seguimiento²⁰⁶. El uso de plataformas web y posteriores adaptaciones para dispositivos móviles las han reducido al 25% o menos^{27,29,30,258}. Sin embargo, la mayoría de pacientes que abandonan el seguimiento en los ensayos clínicos lo hacen porque se pierden, rechazan participar en el seguimiento telemático o bien prefieren el presencial. De hecho, al igual que en este trabajo, en otros estudios las pérdidas en el seguimiento han sido mayores con el control telemático que con el presencial. En este sentido, se hace necesaria la supervisión de los sistemas telemáticos de automanejo. Las TICs representan un medio de comunicación que puede favorecer los beneficios de una intervención, pero en definitiva son los actos guiados por el personal sanitario los que tienen que ejercer dicho beneficio.

Por lo tanto, la telemedicina no es una herramienta adecuada para todos los pacientes, por lo que es necesario mejorar los programas de telemonitorización pero también los

criterios de selección. Sin embargo, esta no es necesariamente una barrera para su implantación, puesto que la mayoría de pacientes sigue cumpliendo con los planes de seguimiento a distancia y la eficacia de la telemonitorización se ha observado en diferentes poblaciones. En cualquier caso, es importante evaluar el fenotipo de la enfermedad y discutir las preferencias con el paciente, así como formar en el uso de las TICs y valorar la capacidad para usarlas en aquellos con altos niveles de dependencia. Algunos casos en los que la exploración física adquiere una mayor importancia, como aquellos en el postoperatorio inmediato o con enfermedad perianal, podrían no beneficiarse de la telemonitorización con los recursos tecnológicos disponibles hasta el momento.

7.2.2. Resultados sobre el consumo de recursos sanitarios y los costes

El impacto de las 3 intervenciones sobre el consumo de recursos sanitarios, así como los costes directos e indirectos asociados a cada método de seguimiento se discuten y comparan con los presentados en otros contextos.

Impacto sobre el consumo de recursos sanitarios

Tanto el seguimiento con TECCU como el control telefónico asistido por personal de enfermería se asociaron a una reducción de las visitas a consultas externas, si bien el sistema de monitorización vía web redujo además los controles telefónicos. Hay que considerar que este estudio se ha desarrollado en un hospital terciario que cuenta con una unidad de EII acreditada, con enfermería especializada y recursos de consulta telefónica y a través de e-mail. Estos datos sugieren que la reducción de las consultas presenciales con TECCU se produciría en el ámbito de hospitales con unidades de EII de referencia que disponen de estos recursos.

Aunque esta reducción en las visitas presenciales podría estar influida por el plan de seguimiento establecido en nuestro estudio, la frecuencia de visitas para las 3 ramas se diseñó de acuerdo con la práctica clínica habitual en nuestro centro y las guías nacionales y europeas. Además, nuestro sistema de telemonitorización fue seguro y bien aceptado por los pacientes, sin detectarse efectos adversos relacionados con la intervención y sin diferencias entre los 3 grupos en términos de visitas a urgencias, cirugías, hospitalizaciones, tandas de corticoides o efectos adversos por la medicación. Resultados

similares se han obtenido en otros trabajos, y en algunos de ellos se ha observado incluso una reducción en las hospitalizaciones con sistemas de telemonitorización^{29,30}.

Perfil de coste-efectividad de las intervenciones

En el seno de esta tesis se ha desarrollado la primera evaluación de coste-efectividad y coste-utilidad de una plataforma de telemonitorización vía web para pacientes con EII desde una perspectiva social. Se ha utilizado una metodología estándar²⁵⁹, que considera tanto los costes sanitarios como los no sanitarios, en relación con el efecto de la plataforma TECCU sobre las variables de salud, y dicha relación de costes y efectos se ha comparado con la obtenida con el seguimiento telefónico y las visitas presenciales.

La evaluación económica aquí desarrollada incluye variables cuya medición se recomienda en el “*Model for Assessment of Telemedicine*”¹³¹, una metodología de evaluación que intenta orientar la toma de decisiones a la hora de realizar inversiones económicas en herramientas de telemedicina. Otros modelos como el “*Monitoring and Assessment Framework for the European Innovation Partnership*” están disponibles para analizar las variables económicas y de salud de los sistemas de eHealth²⁶⁰. En cualquier caso, debido a que el periodo de seguimiento de 24 semanas tras el inicio de fármacos inmunosupresores o biológicos podría ser diferente en cuanto a efectos y costes respecto al período de mantenimiento posterior del tratamiento, en esta tesis se ha evitado realizar estimaciones económicas con horizontes temporales más largos.

El seguimiento con TECCU produjo una mejoría en el porcentaje de pacientes en remisión superior a las otras 2 ramas, con un ahorro asociado de 1005 € y 2250 € por cada paciente adicional en remisión comparado con el seguimiento presencial y telefónico, respectivamente. En relación con la calidad de vida, si bien se produjo una mejoría en las puntuaciones de calidad de vida en los 3 grupos, ni en el grupo TECCU ni en el telefónico se produjo una mejoría superior al grupo presencial. Las altas puntuaciones basales en el grupo TECCU y telefónico, así como el tamaño muestral relativamente reducido podrían haber limitado la posibilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas entre grupos tras 24 semanas de seguimiento. Sin embargo, tanto el seguimiento con TECCU como el telefónico se asociaron con una probabilidad del 84% y del 67%, respectivamente, de reducir los costes por cada AVAC adicional en comparación con el control presencial.

El umbral para considerar una intervención coste-efectiva es variable entre países, y en España se ha estimado recientemente entre 22.000 € y 25.000 € por AVAC²⁶¹. Lejos de estos valores, la probabilidad de que TECCU sea más efectivo que el control presencial fue del 80%, incluso con un menor coste social. Además, la probabilidad de ser coste-efectivo fue del 95% al considerar un umbral de coste-efectividad de 20.000 € por cada paciente adicional en remisión. Las diferencias respecto al seguimiento telefónico fueron menores, aunque al comparar ambas intervenciones la probabilidad de que la telemonitorización sea coste-efectiva fue de más del 80%, considerando una disponibilidad de pago de 20.000 € por cada paciente adicional en remisión. Además, todas estas probabilidades permanecieron estables al considerar escenarios de costes alternativos.

Hasta el desarrollo de nuestro análisis de coste-efectividad y coste-utilidad de la plataforma TECCU, los datos económicos en relación con intervenciones eHealth en EII han sido escasos. Esto representa una limitación para la implantación de estos sistemas en la práctica diaria, puesto que están asociados con un buen perfil de coste-efectividad en algunas patologías crónicas como las enfermedades cardiovasculares²⁶², pero no en otras²⁶³. Considerando la EII, 2 ensayos clínicos evaluaron previamente un sistema web para guiar el autocuidado del paciente, con una reducción significativa en los costes directos reemplazando las visitas presenciales con el manejo a distancia^{19,27}. Un programa de manejo a distancia desarrollado en Reino Unido para pacientes con EII estable también estimó que los controles a distancia podrían ahorrar potencialmente 119,000 £ al año³². Sin embargo, estos análisis de ahorro de costes no consideran los costes indirectos. Solamente un ensayo piloto no controlado describió una reducción en el tiempo de desplazamiento hasta las consultas externas en pacientes que utilizaron telemedicina³⁴.

Es importante destacar que, incluso si la telemonitorización de la EII reduce las consultas presenciales en favor de los controles a distancia^{27,29,30}, los estudios previos no han incluido los costes de los controles telemáticos ni los asociados a la inversión en tecnología. El uso de TECCU produjo una mediana de ahorro de 211 €/paciente en comparación con el seguimiento presencial. Considerando los costes sanitarios, TECCU ahorró 94 €/paciente en visitas presenciales y 24 €/paciente en llamadas telefónicas. Este ahorro en consultas presenciales tras 24 semanas de seguimiento es similar a los 189 €/paciente-año calculados previamente en otro ensayo clínico con un programa eHealth²⁷.

Sin embargo, la mediana de gasto de 71 €/paciente que se ha calculado para la telemonitorización en este estudio es comparable con el ahorro registrado en consultas presenciales. Por lo tanto, la mediana de 211 € ahorrados por paciente desde una perspectiva social se asocian principalmente con la mejoría en la productividad laboral y no con la reducción de los costes sanitarios, al contrario de lo reportado en otros estudios donde no se incluyeron los gastos en telemonitorización. Por otra parte, cuando se compara TECCU con el seguimiento telefónico (otro tipo de control a distancia), el ahorro de TECCU se relaciona tanto con costes sanitarios como no sanitarios.

Reproducibilidad de los resultados de coste-efectividad obtenidos

Después de la publicación de la evaluación de coste-efectividad realizada en esta tesis¹⁶⁴, otros autores de Holanda reprodujeron con una metodología similar unas conclusiones similares a las obtenidas previamente en este trabajo¹⁶⁵. Este grupo de investigadores había publicado en 2017 el ensayo clínico multicéntrico con mayor tamaño muestral (más de 900 pacientes) hasta el momento sobre la telemonitorización en la EII. Utilizando los datos económicos recogidos en dicho ensayo clínico, realizaron un análisis de coste-efectividad en el que, al igual que TECCU, observaron que su plataforma myIBDcoach producía un ahorro de costes y tenía una alta probabilidad de ser coste-efectiva, sin reducir la calidad de vida de los pacientes²⁵⁴.

El gran tamaño muestral incluido en el estudio holandés es útil para confirmar los resultados de coste-efectividad obtenidos con TECCU. Además, sus conclusiones refuerzan la reproducibilidad del perfil favorable de coste-efectividad que tiene la telemonitorización de pacientes con EII, en pacientes de diferentes países y con diferentes características. Esto es así porque el estudio holandés reclutó pacientes con diversos subtipos de EII, mientras que en TECCU se incluyeron pacientes con EII compleja que necesitaban iniciar inmunosupresores y/o fármacos biológicos.

7.3. IMPLANTACIÓN DE LA TELEMEDICINA APLICADA A LA EII EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El interés depositado en el uso de la telemedicina radica en sus potenciales ventajas respecto a la mejora en el acceso a los servicios de salud a un coste menor. Sin embargo, el aumento exponencial en el número de artículos publicados sobre telemedicina a lo largo de los años no ha generado una amplia implantación de la misma en la práctica clínica²⁶⁴. Si bien el desarrollo de herramientas de comunicación más potentes y baratas ha solucionado la mayoría de limitaciones técnicas, también ha dado paso a problemas de tipo legal, ético, económico y profesional²⁶⁵.

A diferencia del uso de las TICs en otros ámbitos (entretenimiento, reparto de comida a domicilio, etc), la telemedicina debe lidiar con la integración de los datos de los pacientes en los sistemas de información electrónicos, mientras que la privacidad es esencial en el procesamiento de estos datos sensibles. Además, su impacto en los resultados de salud no siempre ha sido positivo en los diferentes programas utilizados en EII, y su eficiencia es difícil de establecer cuando ha habido escasos datos económicos con su uso. La ausencia de una evidencia científica sólida en este sentido ha hecho que los decisores sanitarios tengan dificultades para apoyar una amplia implementación de la telemedicina. Además, estas decisiones se vuelven aún más difíciles en aquellos países donde el reembolso por los servicios de salud es esencial para el desarrollo de la medicina.

En medio de estas dificultades, la pandemia por SARS-CoV2 ha acelerado el uso de los recursos telemáticos disponibles para afrontar el colapso generado en los sistemas sanitarios^{266,267}, ya sobrecargados previamente. En este sentido, la telemedicina ofrece dos soluciones principales. Por una parte, el beneficio clásico de aportar servicios de salud a distancia puede servir para establecer servicios de triaje eficientes sin necesidad de exponerse al SARS-CoV2²⁶⁸. Por otra parte, componentes como la tele-educación y la telemonitorización promueven el empoderamiento del paciente y su automanejo.

Los sistemas de triaje de telemedicina podrían clasificar los pacientes con EII en diferentes categorías, considerando tanto el riesgo de infección grave por COVID-19 como el de brote de EII. Con esta aproximación, incluso los proveedores de salud en cuarentena podrían continuar trabajando y los pacientes con EII infectados podrían recibir

atención sanitaria de calidad de forma segura para el personal sanitario y la población general. Muchos centros cuentan con líneas de ayuda por teléfono y por e-mail, si bien la mayoría no dispone de programas de telemedicina maduros. En centros donde previamente se han desarrollado sistemas como la intervención TECCU, estas nuevas herramientas pueden ofrecer un seguimiento personalizado y multidisciplinar, incluso utilizando algoritmos automatizados (con el soporte de los profesionales sanitarios) para estandarizar las prácticas de salud.

En cualquier caso, para reorganizar la asistencia telemática de la EII de forma definitiva deberíamos eliminar ciertas barreras existentes. Primero, es necesario estandarizar la práctica médica a distancia. En EEUU, la “*Interstate Medical Licensure Compact*” es una licencia que permite a los médicos atender a pacientes de diferentes estados¹³⁵, pero una propuesta similar no existe en Europa. En segundo lugar, aquellas organizaciones que han investigado previamente el valor de la telemedicina deberían colaborar con otros centros y regiones para así cumplir las estrategias de salud europeas. En tercer lugar, es necesaria una legislación uniforme para proporcionar servicios de salud a distancia de forma segura en lo que se refiere a la responsabilidad médica. Por último, para favorecer el cumplimiento en el seguimiento es esencial adaptar los programas de telemedicina a las preferencias de los pacientes.

Es posible que la pandemia haya reducido el rechazo a usar la telemedicina, pero gerentes, legisladores, proveedores de salud y pacientes necesitan alinear sus intereses para conseguirlo. Como ejemplo, el 6 de marzo de 2020 el congreso de los EEUU pasó un acuerdo de ley para invertir 8.000 millones de dólares para afrontar la COVID-19. Parte de este plan incluye a los “Servicios de Telesalud durante ciertos periodos de Emergencia 2020”¹³⁶, con la finalidad de levantar temporalmente ciertas restricciones en la prestación de servicios de telemedicina por parte de los seguros de salud (Medicare).

En definitiva, la telemedicina ofrece múltiples oportunidades para afrontar la sobrecarga de los sistemas sanitarios, máxime durante la pandemia por SARS-CoV2. Sin embargo, más allá del uso del teléfono y del e-mail en muchos centros, el desarrollo de programas maduros de telemedicina integrados en los sistemas de información electrónica requiere nuevos esfuerzos colaborativos entre diferentes investigadores. Incluso si asumimos que la pandemia puede haber reducido las reticencias a usar estos recursos, se necesita una regulación europea específica para proteger la práctica médica y eliminar las barreras legales existentes. La telemedicina pretende reorganizar (no reemplazar) los sistemas

sanitarios actuales, y los datos de eficacia y coste-efectividad presentados en este estudio podrían ayudar a los decisores sanitarios en la futura implantación de programas como TECCU.

7.4. FORTALEZAS DE ESTE TRABAJO

Este estudio presenta varias fortalezas en su diseño que dan soporte a la validez de sus resultados:

- Este estudio ha sido diseñado como un ensayo clínico aleatorizado, lo que permite evaluar el impacto que el sistema TECCU tiene sobre las variables de salud en comparación con las principales estrategias de seguimiento de pacientes con EII en la práctica diaria.
- Aunque por su diseño no puede ser ciego el tipo de intervención aplicada, la ocultación de la secuencia de aleatorización mediante un sistema computarizado impidió que los investigadores pudieran conocer o predecir el tipo de intervención que se iba a aplicar a cada paciente incluido.
- La selección de pacientes con EII compleja de un centro de referencia aporta datos relevantes sobre el efecto de la telemedicina en pacientes que iniciaron inmunosupresores y/o fármacos biológicos por actividad moderada-grave, un tipo de población que no ha sido específica ni suficientemente representada en estudios previos.
- Este estudio utiliza el SCCAI y el índice de Mayo, que son PROMs previamente validados para medir la actividad clínica en pacientes con CU.
- Si bien el índice de HB podría no reflejar completamente la actividad inflamatoria, la utilización de marcadores como la CF y la PCR proporcionaron un valor adicional a la telemonitorización.

- La medición de la calidad de vida también se ha realizado mediante índices validados. Se ha utilizado tanto el cuestionario IBDQ-9, específico de EII, como el cuestionario EQ-5D, empleado en la mayoría de estudios de coste-efectividad realizados con plataformas de telemedicina.
- La evaluación de coste-efectividad de esta tesis se basa en variables incluidas en el “*Model for Assessment of Telemedicine*”, una metodología de evaluación utilizada en varios proyectos europeos para orientar la toma de decisiones al realizar inversiones económicas en herramientas de telemedicina.
- Se han considerado listas de precios oficiales, nacionales y regionales, para el cálculo de los costes y se ha elegido la perspectiva social para realizar la evaluación económica. Se han evaluado los costes asociados con la atención sanitaria, incluyendo la inversión en el equipamiento técnico, así como los costes relacionados con la productividad laboral y las actividades sociales de los pacientes en los 3 grupos.
- Para analizar la incertidumbre en los cálculos de costes y efectos calculados, se han utilizado estimaciones no paramétricas mediante el método de “*bootstrapping*”. Además, se han llevado a cabo análisis de sensibilidad para examinar si los ratios de coste-efectividad incremental cambian en escenarios de costes alternativos.
- Para favorecer la reproducibilidad de los resultados obtenidos, el plan de seguimiento de las 3 ramas del ensayo clínico se diseñó de acuerdo a la práctica clínica habitual en nuestro centro y a las guías nacionales y europeas.

7.5. LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO

Por otra parte, es necesario tener en cuenta varias limitaciones de este estudio al considerar sus resultados:

- A pesar de la amplia población de pacientes atendidos en la unidad de EII del Hospital La Fe y el muestreo consecutivo, los criterios de selección no permitieron

obtener una muestra lo suficientemente amplia para obtener diferencias estadísticamente significativas en la actividad clínica. Esto se debió principalmente a que sólo se incluyeron pacientes con EII compleja que iniciaron inmunosupresores o biológicos, pero no aquellos que ya llevaban dicho tratamiento previamente.

- Por el tipo de intervención, ni los pacientes ni los investigadores fueron ciegos para el tipo de seguimiento evaluado. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron analizados por un estadístico independiente que sí era ciego para la identificación de los grupos.

- Es posible que las diferencias estimadas entre grupos con la escasa literatura disponible en el momento del diseño de este ensayo clínico piloto hayan interferido en el cálculo del tamaño muestral. Además, la falta de enmascaramiento para la intervención podría haber mejorado la atención habitual en los grupos control, lo que podría haber atenuado las diferencias en los resultados obtenidos entre grupos.

- La selección de pacientes con EII compleja en un hospital terciario limita la extrapolación de los resultados obtenidos a todos los pacientes con EII.

- La plataforma TECCU no permite realizar exploración física, por lo que se excluyeron pacientes con enfermedad perianal o en el postoperatorio inmediato. Además, la mayoría de pacientes eligieron utilizar la plataforma por ordenador en lugar de la app disponible para móvil, lo que limita la extrapolación de resultados a los nuevos sistemas mHealth.

- La actividad inflamatoria no se evaluó endoscópicamente en todos los pacientes, porque aumenta los costes, los riesgos y no se realiza rutinariamente en todos los pacientes durante la práctica clínica. En cualquier caso, se han utilizado marcadores biológicos que muestran una alta sensibilidad en comparación con la actividad endoscópica.

- El periodo de seguimiento de 24 semanas puede considerarse corto, porque tanto los pacientes como los profesionales necesitan tiempo para aprender a interactuar con la plataforma. Esto podría interferir con la eficacia y los costes

que se han medido para la telemonitorización vía web, y el impacto sobre la evolución de la enfermedad a largo plazo no se puede conocer con este estudio.

- La calidad de vida fue una variable secundaria que sólo se midió al inicio y al final del estudio para mejorar el cumplimiento con el seguimiento. Esta limitación, asociada al reducido tamaño muestral y las puntuaciones basales elevadas en la calidad de vida de los grupos TECCU y telefónico podría haber dificultado la posibilidad de detectar diferencias a las 24 semanas.

- En el análisis de coste-efectividad no se ha podido considerar el coste del transporte hasta las consultas externas ni el coste de los fármacos empleados.

- El análisis económico se ha limitado a las 24 semanas de duración del ensayo clínico, puesto que se estudiaron pacientes con EII compleja en el momento de iniciar el tratamiento con inmunosupresores y/o biológicos. En este sentido, no se han hecho estimaciones económicas a más largo plazo, porque los costes y los efectos podrían cambiar con periodos de seguimiento más prolongados durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

8. CONCLUSIONES

- TECCU es una herramienta segura para el control de la actividad inflamatoria y mejora la calidad de vida, el cumplimiento terapéutico y el desarrollo de las actividades sociales en pacientes con EII moderada-grave.
- La telemonitorización vía web con TECCU reduce el número de visitas a consultas externas y las consultas telefónicas.
- Es necesario seleccionar pacientes con capacidad y voluntad para utilizar estas plataformas, puesto que los resultados de este estudio sugieren una mayor eficacia en los resultados de salud en pacientes con buen cumplimiento del seguimiento telemático.
- La intervención TECCU es segura y factible en pacientes con EII moderada-grave.
- En comparación con el seguimiento presencial y telefónico, el programa de telemonitorización TECCU muestra una alta probabilidad de mejorar la actividad clínica con un coste social menor a corto plazo.
- Los datos de eficacia y coste-efectividad de este estudio podrían ayudar a los decisores sanitarios en la futura implantación de programas de telemonitorización para pacientes con EII, si bien es necesario afrontar las barreras tecnológicas, legales, de seguridad y de conocimiento todavía existentes.
- Futuros estudios de no inferioridad podrían demostrar que el impacto de la telemonitorización sobre las variables de salud puede resultar útil, si de forma adicional se obtienen ventajas en cuanto a la equidad y eficiencia en la prestación de servicios sanitarios.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: Results from the IBSEN study. *Gut*. 2013;62(3):368-375. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302311>. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302311.
2. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: Results from the IBSEN study. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(8):1540-1549. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21863>. doi: 10.1002/ibd.21863.
3. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: A systematic review. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):525-539. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.685>. doi: 10.1038/ajg.2009.685.
4. Logan D, Zelikovsky N, Labay L, Spergel J. The illness management survey: Identifying adolescents' perceptions of barriers to adherence. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28(6):383-392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904450>. doi: 10.1093/jpepsy/jsg028.
5. Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Objective versus subjective assessment of oral medication adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(4):589-593. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20798>. doi: 10.1002/ibd.20798.
6. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *The American journal of medicine*. 2003;114(1):39-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01383-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01383-9). doi: 10.1016/S0002-9343(02)01383-9.
7. Khan N, Abbas AM, Bazzano LA, Koleva YN, Krousel-Wood M. Long-term oral mesalazine adherence and the risk of disease flare in ulcerative colitis: Nationwide 10-year retrospective cohort from the veterans affairs healthcare system. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(8):755-764. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.12013>. doi: 10.1111/apt.12013.

8. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: A retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(5):531-538. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.12396>. doi: 10.1111/apt.12396.
9. Kawakami A, Tanaka M, Tanaka M, et al. Relationship between non-adherence to aminosalicylate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: A prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 2013;48(9):1006-1015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208019>. doi: 10.1007/s00535-012-0721-x.
10. van Deen WK, van Oijen, Martijn G H, Myers KD, et al. A nationwide 2010–2012 analysis of U.S. health care utilization in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory boweldiseases*. 2014;20(10):1747-1753. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137415>. doi:10.1097/MIB.0000000000000139
11. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(8):942-951. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2015.1014407>. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet (British edition)*. 2017;390(10114):2769-2778. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
13. Lopez Miguel C, Sicilia B, Sierra E, Lopez Zaborras J, Arribas F, Gomollon F. Incidence of inflammatory bowel disease in aragon: Outcome of a prospective population-based study. *Gastroenterología y hepatología*. 1999;22(7):323-328. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10535203>.
14. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A, et al. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica: Estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA). España. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 2003;20(1):9-17.

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000100002&lng=en&tlng=en. doi: 10.4321/S0212-71992003000100002.

15. Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, Guerrero FJ. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la zona norte de huelva. . 2004.

https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=dedup_wf_001::769ab09a067d8856e55bdf0ba22fbd87.

16. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in navarra (spain). results of a prospective, population-based study. *Gastroenterología y hepatología*. 2008;31(3):111-116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341841>.

17. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in madrid. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2009;101(11):768-772. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001154>. doi: 10.4321/S1130-01082009001100004.

18. Kappelman MD, Porter CQ, Galanko JA, et al. Utilization of healthcare resources by U.S. children and adults with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):62-68. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21371>. doi: 10.1002/ibd.21371.

19. Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, et al. eHealth: Individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in crohn's disease. . 2012. <https://portal.findresearcher.sdu.dk/da/publications/7072561b-e163-4e77-b4fb-682a05550a12>.

20. Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, et al. eHealth: Individualization of mesalazine treatment through a self-managed web-based solution in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(12):2276-2285. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248002>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000199.

21. Bartoli L, Zanaboni P, Masella C, Ursini N. Systematic review of telemedicine services for patients affected by chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Telemedicine journal and e-health*. 2009;15(9):877-883. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919194>. doi: 10.1089/tmj.2009.0044.
22. Weinstock RS, Teresi JA, Goland R, et al. Glycemic control and health disparities in older ethnically diverse underserved adults with diabetes five-year results from the informatics for diabetes education and telemedicine (IDEATel) study. *Diabetes care*. 2011;34(2):274-279. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270184>. doi: 10.2337/dc10-1346.
23. Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic review of studies on telemonitoring of patients with congestive heart failure: A meta-analysis. *Journal of telemedicine and telecare*. 2011;17(1):7-14. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/jtt.2010.100113>. doi:10.1258/jtt.2010.100113.
24. Aguas Peris M, Del Hoyo J, Bebia P, et al. Telemedicine in inflammatory bowel disease: Opportunities and approaches. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(2):392-399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437818>. doi:10.1097/MIB.0000000000000241.
25. Helsel B, Williams J, Lawson K, Liang J, Markowitz J. Telemedicine and mobile health technology are effective in the management of digestive diseases: A systematic review. *Dig Dis Sci*. 2018;63(6):1392-1408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29663265>. doi: 10.1007/s10620-018-5054-z.
26. Cross R, Arora M, Finkelstein J. Acceptance of telemanagement is high in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(3):200-208. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00004836-200603000-00006>. doi: 10.1097/00004836-200603000-00006.
27. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: A randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut*.

2010;59(12):1652-1661. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.220160>. doi:
10.1136/gut.2010.220160.

28. van Deen W, Spiro A, Burak Ozbay A, et al. The impact of value-based healthcare for inflammatory bowel diseases on healthcare utilization: A pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;29(3):331-337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926663>.doi:10.1097/MEG.0000000000000782.

29. de Jong MJ, van der Meulen-de Jong, A E, Romberg-Camps MJ, et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): A pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017.

30. Cross RK, Langenberg P, Regueiro M, et al. A randomized controlled trial of TELEmedicine for patients with inflammatory bowel disease (TELE-IBD). *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(3):472-482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30410041>. doi: 10.1038/s41395-018-0272-8.

31. Zhen J, Marshall JK, Nguyen GC, Atreja A, Narula N. Impact of digital health monitoring in the management of inflammatory bowel disease. *Journal of medical systems*. 2021;45(2):23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33449213>. doi: 10.1007/s10916-021-01706-x.

32. Johnson MW, Lithgo K, Price T. OC-080 Ibd-sshamp (supported, self help and management programme); UK'S first internet based remote management system for managing stable IBD. *Gut*. 2013;62(Suppl 1):A34-A35. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304907.079>. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304907.079.

33. Krier M, Kaltenbach T, McQuaid K, Soetikno R. Potential use of telemedicine to provide outpatient care for inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*.2011;106(12):2063-2067. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138934>. doi: 10.1038/ajg.2011.329.

34. Hommel K, Hente E, Herzer M, Ingerski L, Denson L. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: A pilot and feasibility study. *European journal*

of *gastroenterology & hepatology*. 2013;25(4):469-473.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325274>.doi:10.1097/MEG.0b013e32835c2a1b

35. Casey M, Hayes PS, Heaney D, et al. Implementing transnational telemedicine solutions: A connected health project in rural and remote areas of six northern periphery countries. *The European journal of general practice*. 2013;19(1):52-58.
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13814788.2012.761440>. doi:
10.3109/13814788.2012.761440.

36. Ruf B, Jenkinson P, Armour D, Fraser M, Watson AJ. Videoconference clinics improve efficiency of inflammatory bowel disease care in a remote and rural setting. *Journal of telemedicine and telecare*. 2020;26(9):545-551.
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1357633X19849280>. doi:
10.1177/1357633X19849280.

37. Louis E, Dotan I, Ghosh S, Mlynarsky L, Reenaers C, Schreiber S. Optimising the inflammatory bowel disease unit to improve quality of care: Expert recommendations. *Journal of Crohn's and colitis*. 2015;9(8):685-691.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987349>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv085.

38. Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, Nos P. Use of telemedicine in inflammatory bowel disease: A real monitoring option? *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016;10(8):879-881.
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474124.2016.1200464>. doi:
10.1080/17474124.2016.1200464.

39. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24(S170):2-6.
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365528909091339>. doi:
10.3109/00365528909091339.

40. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>. doi:
10.1136/gut.2005.082909.

41. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-1992. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154136>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
42. Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(3):452-457. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21058>. doi: 10.1002/ibd.21058.
43. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2011;141(1):90-97. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508511004318>. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.050.
44. Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, et al. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003–2011—A danish population-based cohort study. *Journal of Crohn's and colitis*. 2014;8(12):1675-1683. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.07.010>. doi: 10.1016/j.crohns.2014.07.010.
45. Jeurig SFG, van den Heuvel, Tim R. A, Liu LYL, et al. Improvements in the long-term outcome of crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: Results from the population-based IBDSL cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(2):325-336. https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publication_s%2F2e964b1f-ff1f-4804-9c1e-227e2306aa15. doi: 10.1038/ajg.2016.524.
46. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Cost analysis and cost determinants in a european inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2006;131(3):719-728. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.052>. doi: 10.1053/j.gastro.2006.05.052.
47. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(9):1858-1866.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660997>.

doi:

10.1097/MIB.0b013e31828c84c5.

48. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and colitis*. 2013;7(4):322-337.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010.

49. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: A focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *Journal of Crohn's and colitis*. 2016;10(2):216-225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520163>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv190.

50. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012;61(4):622-629. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301397>. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301397.

51. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-440.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365520802600961>.

doi:

10.1080/00365520802600961.

52. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gomborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(2):347-353.

Inflammatory bowel diseases. 2010;16(2):347-353.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21007>. doi: 10.1002/ibd.21007.

53. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sorensen TIA. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(3):609-617.

The American journal of gastroenterology. 2007;102(3):609-617.

<http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/ajg/2007/00000102/00000003/art00024>.

doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01000.x.

54. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-535.

<http://dx.doi.org/10.1136/gut.48.4.526>. doi: 10.1136/gut.48.4.526.

55. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2006;130(4):1030-1038. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.035>. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.035.
56. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2011;140(6):1807-1816.e1. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508511001703>. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.057.
57. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2012;143(2):382-389. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508512006890>. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.054.
58. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2012;10(6):639-645. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356512001097>. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.010.
59. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1480-1487. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.760>. doi: 10.1038/ajg.2009.760.
60. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn's and colitis*. 2015;9(11):945-965. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F152203>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141.
61. Jordan E Axelrad Simon Lichtiger Vijay Yajnik. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World journal of gastroenterology:WJG*. 2016;22(20):4794-4801.

<http://lib.cqvip.com/qk/84123X/201620/90888889504849545048484851.html>. doi: 10.3748/wjg.v22.i20.4794.

62. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2016;14(10):1385-1397.e10. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356516301975>. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.039.

63. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory bowel disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: A systematic review and network meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407755>. doi: 10.1186/s12876-017-0602-0.

64. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(5):402-412. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/01.MIB.0000218762.61217.4a>. doi: 10.1097/01.MIB.0000218762.61217.4a.

65. Büsch K, Sonnenberg A, Bansback N. Impact of inflammatory bowel disease on disability. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(10):1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25231757>. doi: 10.1007/s11894-014-0414-0.

66. Timmer A. How often and for how long are IBD patients expected to be sick, off work, or in hospital each year? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(S2):S48-S49. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20624>. doi: 10.1002/ibd.20624.

67. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Developing the world health organization disability assessment schedule 2.0. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(11):815-823. http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862010001100010&lng=en&tlng=en. doi: 10.1590/S0042-96862010001100010.

68. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut*. 2004;53(10):1471-1478. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.041616>. doi: 10.1136/gut.2004.041616.
69. van der Valk, Mirthe Emilie, Manges MJ, Leenders M, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: Results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-79. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303376>. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303376.
70. Casellas F, Alcalá M, Prieto L, Armengol Miro J, Malagelada J. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(3):457-461. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04071.x>. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04071.x.
71. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(4):554-565. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20301>. doi: 10.1002/ibd.20301.
72. van der Have M, van der Aalst, Karen S, Kaptein AA, et al. Determinants of health-related quality of life in crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2014;8(2):93-106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.007>. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.007.
73. Høivik ML, Bernklev T, Solberg IC, et al. Patients with crohn's disease experience reduced general health and vitality in the chronic stage: Ten-year results from the IBSEN study. *Journal of Crohn's and colitis*. 2012;6(4):441-453. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2011.10.001>. doi: 10.1016/j.crohns.2011.10.001.
74. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses-part I. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(4):742-751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562277>. doi: 10.1093/ibd/izx100.
75. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses-part II.

Inflammatory bowel diseases. 2018;24(5):966-976.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688466>. doi: 10.1093/ibd/izy015.

76. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the united states: Update 2018. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2019;156(1):254-272.e11. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.

77. Elbert N, Os-Medendorp H, Renselaar W, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of ehealth interventions in somatic diseases: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Journal of medical Internet research*. 2014;16(4):e110. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repub.eur.nl:61356>. doi: 10.2196/jmir.2790.

78. Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, Nos P. Telemedicine in inflammatory bowel disease: Opportunity ahead. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(2):E4-E5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752472>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000676.

79. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: An update on the population-based literature. *Journal of Crohn's and colitis*. 2014;8(11):1351-1361. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.006>. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.006.

80. Ondategui S. Informe sobre la enfermedad inflamatoria intestinal: Situacion actual y retos asistenciales en los últimos años. . <https://www.ey.com/es/es/home/ey-informe-sobre-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>. Updated 2016.

81. Juan J, Estiarte R, Colomé E, Artés M, Jiménez FJ, Alonso J. Burden of illness of crohn's disease in spain. *Digestive and liver disease*. 2003;35(12):853-861. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2003.07.002>. doi: 10.1016/j.dld.2003.07.002.

82. Park KT, Colletti RB, Rubin DT, Sharma BK, Thompson A, Krueger A. Health insurance paid costs and drivers of costs for patients with crohn's disease in the united states. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(1):15-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195179>. doi: 10.1038/ajg.2015.207.

83. Targownik LE, Kaplan GG, Witt J, et al. Longitudinal trends in the direct costs and health care utilization ascribable to inflammatory bowel disease in the biologic era: Results from a canadian population-based analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115(1):128-137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31895723>. doi: 10.14309/ajg.0000000000000503.
84. Dias CC, Santiago M, Correia L, et al. Hospitalization trends of the inflammatory bowel disease landscape: A nationwide overview of 16 years. *Digestive and liver disease*. 2019;51(7):952-960. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2019.01.016>. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.016.
85. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2016;152(2):313-321.e2. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508516352672>. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
86. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, et al. The impact of inflammatory bowel disease in canada 2018: Epidemiology. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2019;2(Supplement_1):S6-S16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31294381>. doi: 10.1093/jcag/gwy054.
87. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-597. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304636>. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636.
88. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2012;142(1):46-54.e42. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508511013783>. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
89. Lucendo A, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of spain. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(12):1399-1407.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341061>. doi:
10.1097/MEG.0000000000000226.

90. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Cabriada JL, et al. EpidemIBD: Rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2019;12:1756284819847034. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756284819847034>. doi:
10.1177/1756284819847034.

91. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: Current management. *Journal of Crohn's and colitis*. 2017;11(7):769-784. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513805>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.

92. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology and therapeutics. Supplement*. 2004;20(2):161-166. <http://www.ingentaconnect.com/content/bsc/apt/2004/00000020/00000002/art00004>. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02030.x.

93. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47-53. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.068809>. doi: 10.1136/gut.2005.068809.

94. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK, Chande N. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane library*. 2015;2016(5):CD000067. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000067.pub3>. doi:
10.1002/14651858.CD000067.pub3.

95. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune network*. 2017;17(1):25-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28261018>. doi: 10.4110/in.2017.17.1.25.

96. Camus M, Seksik P, Bourrier A, et al. Long-term outcome of patients with crohn's disease who respond to azathioprine. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2013;11(4):389-394. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S154235651201302X>. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.038.
97. Ben-Horin S. Loss of response to anti-tumor necrosis factors: What is the next step? *Digestive diseases (Basel)*. 2014;32(4):384-388. <https://www.karger.com/Article/Abstract/358142>. doi: 10.1159/000358142.
98. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline gastroenterology*. 2013;4(1):41-43. <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2012-100241>. doi: 10.1136/flgastro-2012-100241.
99. Click B, Regueiro M. A practical guide to the safety and monitoring of new IBD therapies. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(5):831-842. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312391>. doi: 10.1093/ibd/izy313.
100. Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Granulocitoaféresis en 2017. puesta al día. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2017;16(2):62-69. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1696780116300999>. doi: 10.1016/j.eii.2016.12.001.
101. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2017;11(10):1180-1199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486648>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.
102. Zhou YQ, Xu RY, Wan YP. The role of dietary factors in inflammatory bowel diseases: New perspectives. *Journal of digestive diseases*. 2019;20(1):11-17. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1751-2980.12686>. doi: 10.1111/1751-2980.12686.
103. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(9):1324-1338.

<https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.amc.nl:publications%2F611b6556-3760-448a-8fe0-b5d1ba4df0ba>. doi: 10.1038/ajg.2015.233.

104. Ruiz Ibáñez C, Zuluaga de Cadena, Angela Inés, Trujillo Zea A. Telemedicina: Introducción, aplicación y principios de desarrollo. *C.E.S. medicina*. 2007;21(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=4804693>.

105. van Oostrom SH, Gijzen R, Stirbu I, et al. Time trends in prevalence of chronic diseases and multimorbidity not only due to aging: Data from general practices and health surveys. *PloS one*. 2016;11(8):e0160264. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.atira.dk:publications%2F9fbdea83-95e0-47d0-bb48-f65f448807d3>. doi: 10.1371/journal.pone.0160264.

106. Einthoven W. Le telecardiogramme. *Arch Int de Physiol*. 1906;4:132–64.

107. Hillán García L, Setién Doderó F, Del Real Colomo A. El sistema de telemedicina militar en España: Una aproximación histórica. *Sanidad militar*. 2014;70(2):121-131. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712014000200010&lng=en&tlng=en. doi: 10.4321/S1887-85712014000200010.

108. Gracia Rivas M. *La sanidad naval española: Historia y evolución*. Barcelona: Bazán; 1995.

109. Bashshur RL, Reardon TG, Shannon GW. Telemedicine: A new health care delivery system. *Annual review of public health*. 2000;21(1):613-637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884967>. doi: 10.1146/annurev.publhealth.21.1.613.

110. Benschoter RA. V. television. multi-purpose television. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1967;142(2):471-478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5230948>. doi: 10.1111/j.1749-6632.1967.tb14360.x.

111. Murphy RL, Bird KT. Telediagnosis: A new community health resource. observations on the feasibility of telediagnosis based on 1000 patient transactions.

- American journal of public health* (1971). 1974;64(2):113-119.
<https://search.proquest.com/docview/1298320098>. doi: 10.2105/AJPH.64.2.113.
112. Foote DR. Satellite communication for rural health care in alaska. *Journal of communication*. 1977;27(4):173-182.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1460-2466.1977.tb01874.x>. doi:
10.1111/j.1460-2466.1977.tb01874.x.
113. Elford R. Telemedicine activities at memorial university of newfoundland: A historical review, 1975–1997. *Telemedicine journal*. 1998;4(3):27-224.
<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/tmj.1.1998.4.207>. doi:
10.1089/tmj.1.1998.4.207.
114. Monteagudo JL, Serrano L, Hernández Salvador C. La telemedicina: ¿ciencia o ficción? *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2005;28(3). doi: 10.4321/S1137-66272005000500002.
115. World Health Organization. Global diffusion of eHealth: Making universal health coverage achievable: Report of the third global survey on eHealth. .
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/252529>. Updated 2016. Accessed 08/03/, 2021.
116. Bashshur R, Shannon G, Krupinski E, Grigsby J. The taxonomy of telemedicine. *Telemedicine journal and e-health*. 2011;17(6):484-494.
<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/tmj.2011.0103>. doi:
10.1089/tmj.2011.0103.
117. Sood S, Mbarika V, Jugoo S, et al. What is telemedicine? a collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings. *Telemedicine journal and e-health*. 2007;13(5):573-590. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999619>. doi:
10.1089/tmj.2006.0073.
118. Bashshur R, Armstrong P, Youssef Z. *Telemedicine, explorations in the use of telecommunications in health care*. . Springfield: Charles Thomas; 1975.

119. World Health Organization. Telemedicine: Opportunities and developments in member states: Report on the second global survey on eHealth. . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>. Updated 2010. Accessed 08/03/, 2021.
120. American telemedicine association. <https://thesource.americantelemed.org/resources/telemedicine-glossary>. Accessed 21/03/20, .
121. HHS, health resources and services administration (HRSA). telehealth programs. . <https://www.hrsa.gov/rural-health/telehealth/index.html>. Accessed 05/03/21, .
122. Colucci M, Baldo V, Baldovin T, Bertoncetto C. A “matter of communication”: A new classification to compare and evaluate telehealth and telemedicine interventions and understand their effectiveness as a communication process. *Health informatics journal*. 2019;25(2):446-460. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1460458217747109>. doi: 10.1177/1460458217747109.
123. Eysenbach G. What is e-health? *Journal of medical Internet research*. 2001;3(2):E20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720962>. doi: 10.2196/jmir.3.2.e20.
124. Oh H, Rizo C, Enkin M, Jadad A. What is eHealth (3): A systematic review of published definitions. *Journal of medical Internet research*. 2005;7(1):e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829471>. doi: 10.2196/jmir.7.1.e1.
125. Maheu, Marlene M., Whitten, Pamela., Allen, Ace. *E-health, telehealth, and telemedicine: A guide to start-up and success*. Jossey-Bass; 2001. <http://www.vlebooks.com/vleweb/product/openreader?id=none&isbn=9780787959036&uid=none>.
126. Shaw T, McGregor D, Brunner M, Keep M, Janssen A, Barnet S. What is eHealth (6)? development of a conceptual model for eHealth: Qualitative study with key informants. *Journal of medical Internet research*. 2017;19(10):e324. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29066429>. doi: 10.2196/jmir.8106.

127. Sonnier P. *Theæ fourth wave: Digital health - a new era of human progress*. San Diego, California: www.StoryofDigitalHealth.com; 2020.
128. WHO Global Observatory for eHealth. (2011). mHealth: New horizons for health through mobile technologies: Second global survey on eHealth. world health organization. . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44607>. Accessed 08/03/, 2021.
129. Lee Y, Chang H. Ubiquitous health in korea: Progress, barriers, and prospects. *Healthcare informatics research*. 2012;18(4):242-251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346474>. doi: 10.4258/hir.2012.18.4.242.
130. Tulu B, Chatterjee S, Maheshwari M. Telemedicine taxonomy: A classification tool. *Telemedicine journal and e-health*. 2007;13(3):349-358. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/tmj.2006.0055>. doi: 10.1089/tmj.2006.0055.
131. Kidholm K, Ekeland AG, Jensen LK, et al. A model for assessment of telemedicine applications: Mast. *International journal of technology assessment in health care*. 2012;28(1):44-51. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462311000638>. doi: 10.1017/S0266462311000638.
132. Broens THF, Huis in 't Veld, M. H. A, Vollenbroek-Hutten MMR, Hermens HJ, van Halteren A, Nieuwenhuis LJM. Determinants of successful telemedicine implementations: A literature study. *Journal of telemedicine and telecare*. 2007;13(1/6):303-309. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:ris.utwente.nl:publications%2F996416b5-94ef-4ef3-bc6b-05c4395c4c90>. doi: 10.1258/135763307781644951.
133. Ekeland AG, Bowes A, Flottorp S. Effectiveness of telemedicine: A systematic review of reviews. . 2010. <http://hdl.handle.net/11250/2377962>. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006.
134. Avanesova AA, Shamliyan TA. Worldwide implementation of telemedicine programs in association with research performance and health policy. *Health policy and technology*. 2019;8(2):179-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlpt.2019.04.001>. doi: 10.1016/j.hlpt.2019.04.001.

135. Interstate medical licensure compact. The IMLC. <http://www.imlcc.org/>. Accessed 12/03/21.
136. H.R.6074, coronavirus preparedness and response supplemental appropriations act, 2020. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/6074>. Accessed 12/03/21.
137. Health 2020 : European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/health-2020-a-european-policy-framework-supporting-action-across-government-and-society-for-health-and-well-being>. 2012. Accessed 12/03/21.
138. eHealth action plan 2012-2020 - innovative healthcare for the 21st century. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ehealth-action-plan-2012-2020-innovative-healthcare-21st-century>. Accessed 12/03/21.
139. Estrategia española de ciencia y tecnología y de innovación 2013-2020. http://www3.gobiernodecanarias.org/aciisi/obidic/files/Estrategia_Esp__2013-2020.pdf.
140. Barnett K, PhD, Mercer SW, Prof, Norbury M, MBChB, Watt G, Prof, Wyke S, Prof, Guthrie B, Prof. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet (British edition)*. 2012;380(9836):37-43. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0140673612602402>. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
141. Eckefeldt P, Giamboni L, Laine V, et al. *The 2012 ageing report*. Vol 2012/02. Brüssel: ; 2012. http://www.fachportal-paedagogik.de/fis_bildung/suche/fis_set.html?FId=1017849. 10.2765/19991.
142. Eze ND, Mateus C, Cravo Oliveira Hashiguchi T. Telemedicine in the OECD: An umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation. *PloS one*. 2020;15(8):e0237585. <https://search.proquest.com/docview/2434078681>. doi: 10.1371/journal.pone.0237585.

143. Morton K, Dennison L, May C, et al. Using digital interventions for self-management of chronic physical health conditions: A meta-ethnography review of published studies. *Patient education and counseling*. 2016;100(4):616-635. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S073839911630489X>. doi: 10.1016/j.pec.2016.10.019.
144. Hanlon P, Daines L, Campbell C, McKinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth interventions to support self-management of long-term conditions: A systematic metareview of diabetes, heart failure, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer. *Journal of medical Internet research*. 2017;19(5):e172. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526671>. doi: 10.2196/jmir.6688.
145. Greenwood DA, Young HM, Quinn CC. Telehealth remote monitoring systematic review: Structured self-monitoring of blood glucose and impact on A1C. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2014;8(2):378-389.
146. Triantafyllidis A, Kondylakis H, Votis K, Tzovaras D, Maglaveras N, Rahimi K. Features, outcomes, and challenges in mobile health interventions for patients living with chronic diseases: A review of systematic reviews. *International journal of medical informatics (Shannon, Ireland)*. 2019;132:103984. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.103984>. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.103984.
147. Brath H, Morak J, Kästenbauer T, et al. Mobile health (mHealth) based medication adherence measurement – a pilot trial using electronic blisters in diabetes patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(S1):47-55. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.12184>. doi: 10.1111/bcp.12184.
148. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: An overview of systematic reviews. *Journal of medical Internet research*. 2015;17(3):e63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768664>. doi: 10.2196/jmir.4174.
149. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG, Inglis SC. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane library*. 2015;2015(10):CD007228.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007228.pub3>. doi:
10.1002/14651858.CD007228.pub3.

150. Jayakody A, Bryant J, Carey M, Hobden B, Dodd N, Sanson-Fisher R. Effectiveness of interventions utilising telephone follow up in reducing hospital readmission within 30 days for individuals with chronic disease: A systematic review. *BMC health services research*. 2016;16(1):403. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538884>. doi: 10.1186/s12913-016-1650-9.

151. Marcolino MS, Oliveira JAQ, D'Agostino M, Ribeiro AL, Alkmim MBM, Novillo-Ortiz D. The impact of mHealth interventions: Systematic review of systematic reviews. *JMIR mHealth and uHealth*. 2018;6(1):e23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29343463>. doi: 10.2196/mhealth.8873.

152. Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg AS. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: A systematic review. *Journal of medical Internet research*. 2015;17(2):e52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803266>. doi: 10.2196/jmir.3951.

153. Peretz D, Arnaert A, Ponzoni NN. Determining the cost of implementing and operating a remote patient monitoring programme for the elderly with chronic conditions: A systematic review of economic evaluations. *Journal of telemedicine and telecare*. 2018;24(1):13-21. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1357633X16669239>. doi: 10.1177/1357633X16669239.

154. Stefanopoulou E, Lewis D, Taylor M, Broscombe J, Ahmad J, Larkin J. Are digitally delivered psychological interventions for depression the way forward? A review. *Psychiatr Q*. 2018;89(4):779-794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29656348>. doi: 10.1007/s11126-018-9576-5.

155. Massoudi B, Holvast F, Bockting CLH, Burger H, Blanker MH. The effectiveness and cost-effectiveness of e-health interventions for depression and anxiety in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2019;245:728-743. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.050>. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.050.

156. Paganini S, Teigelkötter W, Buntrock C, Baumeister H. Economic evaluations of internet- and mobile-based interventions for the treatment and prevention of depression: A systematic review. *Journal of affective disorders*. 2018;225:733-755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.018>. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.018.
157. Linardon J, Fuller-Tyszkiewicz M. Attrition and adherence in smartphone-delivered interventions for mental health problems: A systematic and meta-analytic review. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2020;88(1):1-13. <http://psycnet.apa.org/journals/ccp/88/1/1>. doi: 10.1037/ccp0000459.
158. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2012(10):CD007717. https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publication_s%2F9de04904-7e74-4a2e-959a-345bb1810df3. doi: 10.1002/14651858.CD007717.pub2.
159. McLean S, Nurmatov U, Liu JL, et al. Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane library*. 2011;2012(8):CD007718. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007718.pub2>. doi: 10.1002/14651858.CD007718.pub2.
160. Lundell S, Holmner Å, Rehn B, Nyberg A, Wadell K. Telehealthcare in COPD: A systematic review and meta-analysis on physical outcomes and dyspnea. *Respiratory medicine*. 2014;109(1):11-26. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0954611114003588>. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.008.
161. Bourbeau J, Echevarria C. Models of care across the continuum of exacerbations for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2020;17:1479973119895457.
162. Kane CK, Gillis K. The use of telemedicine by physicians: Still the exception rather than the rule. *Health affairs (Project Hope)*. 2018;37(12):1923-1930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30633670>. doi: 10.1377/hlthaff.2018.05077.
163. Cuadrado A, Llerena S, Cobo C, et al. Microenvironment eradication of hepatitis C: A novel treatment paradigm. *The American journal of gastroenterology*.

2018;113(11):1639-1648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29946175>. doi: 10.1038/s41395-018-0157-x.

164. Del Hoyo J, Nos P, Bastida G, et al. Telemonitoring of crohn's disease and ulcerative colitis (TECCU): Cost-effectiveness analysis. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(9):e15505. <https://search.datacite.org/works/10.2196/15505>. doi: 10.2196/15505.

165. Del Hoyo J, Aguas M. Cost-effectiveness of telemedicine-directed specialized vs standard care for patients with inflammatory bowel diseases in a randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2021;19(1):206-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.016>. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.016.

166. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4(1):79. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034633>. doi: 10.1186/1477-7525-4-79.

167. de Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM, Jonkers DMAE, Pierik MJ. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018;16(5):648-663.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.10.019>. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.019.

168. Bennebroek Evertsz' F, Hoeks, Céline C. M. Q, Nieuwkerk PT, et al. Development of the patient harvey bradshaw index and a comparison with a clinician-based harvey bradshaw index assessment of crohn's disease activity. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(10):850-856. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.amc.nl:publications%2F19def3d9-7661-4f58-b629-d208ac07663c>. doi: 10.1097/MCG.0b013e31828b2196.

169. Bennebroek Evertsz' F, Nieuwkerk PT, Stokkers PCF, et al. The patient simple clinical colitis activity index (P-SCCAI) can detect ulcerative colitis (UC) disease activity in remission: A comparison of the P-SCCAI with clinician-based SCCAI and biological markers. *Journal of Crohn's and colitis*. 2013;7(11):890-900. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.11.007>. doi: 10.1016/j.crohns.2012.11.007.

170. Echarri A, Vera I, Ollero V, et al. The Harvey–Bradshaw index adapted to a mobile application compared with in-clinic assessment: The MediCrohn study. *Telemedicine journal and e-health*. 2020;26(1):78-86. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/tmj.2018.0264>. doi: 10.1089/tmj.2018.0264.
171. Marín-Jiménez I, Nos P, Domènech E, et al. Diagnostic performance of the simple clinical colitis activity index self-administered online at home by patients with ulcerative colitis: CRONICA-UC study. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(2):261-268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753886>. doi: 10.1038/ajg.2015.403.
172. Larsen L, Drewes AM, Fallingborg J, Jacobsen BA, Jess T. Touch screens as a tool in patient care in the IBD outpatient clinic. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(9):1106-1110. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2016.1174879>. doi: 10.1080/00365521.2016.1174879.
173. Turner D, Griffiths AM, Mack D, et al. Assessing disease activity in ulcerative colitis: Patients or their physicians? *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(4):651-656. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21088>. doi: 10.1002/ibd.21088.
174. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-1666. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20520>. doi: 10.1002/ibd.20520.
175. Jairath V, Khanna R, Zou GY, et al. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(10):1200-1210. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.amc.nl:publications%2Fd703ec87-66b7-405d-b73b-f854673d747c>. doi: 10.1111/apt.13408.
176. Van Deen WK, van der Meulen-de Jong, Andrea E, Parekh NK, et al. Development and validation of an inflammatory bowel Diseases Monitoring index for use with mobile health technologies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2016;14(12):1742-

1750.e7. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356515015463>. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.035.

177. Gracie DJ, Williams CJM, Sood R, et al. Poor correlation between clinical disease activity and mucosal inflammation, and the role of psychological comorbidity, in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(4):541-551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002800>. doi: 10.1038/ajg.2016.59.

178. de Jong MJ, Roosen D, Degens, Juliette H. R. J, et al. Development and validation of a patient-reported score to screen for mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and colitis*. 2019;13(5):555-563. https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publication_s%2F644bf86d-0c55-49e7-94a6-85a1a0163150. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy196.

179. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada J. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(4):383-391. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00054725-200407000-00009>. doi: 10.1097/00054725-200407000-00009.

180. Chen X, Zhong L, Wen Y, et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: A systematic review of measurement properties. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28915891>. doi: 10.1186/s12955-017-0753-2.

181. Yoon JY, Shin JE, Park SH, Park DI, Cha JM. Disability due to inflammatory bowel disease is correlated with drug compliance, disease activity, and quality of life. *Gut and liver*. 2017;11(3):370-376. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28208008>. doi: 10.5009/gnl16422.

182. Ehrmeyer SS, Laessig RH. Point-of-care testing, medical error, and patient safety: A 2007 assessment. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(6):766-773. <http://www.degruyter.com/doi/10.1515/CCLM.2007.164>. doi: 10.1515/CCLM.2007.164.

183. Otten CM, Kok L, Witteman BJM, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2008;46(9):1275-1280. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:repository.ubn.ru.nl:2066%2F70044>. doi: 10.1515/CCLM.2008.246.
184. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(6):524-534. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00054725-200606000-00013>. doi: 10.1097/00054725-200606000-00013.
185. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, c-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(12):1851-1858. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20986>. doi: 10.1002/ibd.20986.
186. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):332-341. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328771>. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810066.
187. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(1):40-46. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.20312>. doi: 10.1002/ibd.20312.
188. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. 2010. <https://www.zora.uzh.ch/23237>. doi: 10.1038/ajg.2009.545.

189. Aggarwal V, Day AS, Connor S, et al. Role of capsule endoscopy and fecal biomarkers in small-bowel crohn's disease to assess remission and predict relapse. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;86(6):1070-1078. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.09.011>. doi: 10.1016/j.gie.2017.09.011.
190. Louis E, Mary J, Vernier–Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)*. 2012;142(1):63-70.e5. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0016508511012935>. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034.
191. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, et al. Does fecal calprotectin predict short-term relapse after stopping TNF α -blocking agents in inflammatory bowel disease patients in deep remission? *Journal of Crohn's and colitis*. 2015;9(1):33-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.012>. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.012.
192. Vinding KK, Elsberg H, Thorkilgaard T, et al. Fecal calprotectin measured by patients at home using Smartphones—A new clinical tool in monitoring patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(2):336-344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535869>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000619.
193. Heida A, Knol M, Kobold AM, Bootsman J, Dijkstra G, van Rheeën PF. Agreement between home-based measurement of stool calprotectin and ELISA results for monitoring inflammatory bowel disease activity. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2017;15(11):1742-1749.e2. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356517307127>. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.007.
194. Haisma S, Galaurchi A, Almahwzi S, Balogun JAA, Kobold ACM, van Rheeën PF. Head-to-head comparison of three stool calprotectin tests for home use. *PloS one*. 2019;14(4):e0214751. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.rug.nl:publications%2Fa2875041-4f4a-453d-90e6-46d3b2368b82>. doi: 10.1371/journal.pone.0214751.
195. Bello C, Roseth A, Guardiola J, et al. Usability of a home-based test for the measurement of fecal calprotectin in asymptomatic IBD patients. *Digestive and liver*

disease. 2017;49(9):991-996. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1590865817308861>. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.009.

196. Östlund I, Werner M, Karling P. Self-monitoring with home based fecal calprotectin is associated with increased medical treatment. A randomized controlled trial on patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;56(1):38-45.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2020.1854342>. doi: 10.1080/00365521.2020.1854342.

197. Shimizu S, Ohtsuka T, Takahata S, Nagai E, Nakashima N, Tanaka M. Remote transmission of live endoscopy over the internet: Report from the 87th congress of the japan gastroenterological endoscopy society. *Digestive endoscopy*. 2016;28(1):92-97.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/den.12508>. doi: 10.1111/den.12508.

198. Huang EY, Knight S, Guetter CR, et al. Telemedicine and telementoring in the surgical specialties: A narrative review. *The American journal of surgery*. 2019;218(4):760-766. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.018>. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.07.018.

199. Anvari M, McKinley C, Stein H. Establishment of the world's first telerobotic remote surgical service : For provision of advanced laparoscopic surgery in a rural community.

Annals of surgery. 2005;241(3):460-464.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729068>. doi: 10.1097/01.sla.0000154456.69815.ee.

200. Nguan C, Miller B, Patel R, Luke PP, Schlachta CM. Pre-clinical remote telesurgery trial of a da vinci telesurgery prototype. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery*. 2008;4(4):304-309.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rcs.210>. doi: 10.1002/rcs.210.

201. Yin AL, Hachuel D, Pollak JP, Scherl EJ, Estrin D. Digital health apps in the clinical care of inflammatory bowel disease: Scoping review. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(8):e14630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31429410>. doi: 10.2196/14630.

202. George LA, Cross RK. Remote monitoring and telemedicine in IBD: Are we there yet? *Current gastroenterology reports.* 2020;22(3):12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32040650>. doi: 10.1007/s11894-020-0751-0.
203. Finkelstein J, O'Connor G, Friedmann RH. Development and implementation of the home asthma telemonitoring (HAT) system to facilitate asthma self-care. *Studies in health technology and informatics.* 2001;84(Pt 1):810-814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11604847>.
204. Castro HK, Cross RK, Finkelstein J. Using a home automated telemanagement (HAT) system: Experiences and perceptions of patients with inflammatory bowel disease. *AMIA ... Annual Symposium proceedings.* 2006;2006:872. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17238492>.
205. Cross RK, Finkelstein J. Feasibility and acceptance of a home telemanagement system in patients with inflammatory bowel disease: A 6-month pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):357-364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211702>. doi: 10.1007/s10620-006-9523-4.
206. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT). *Inflammatory bowel diseases.* 2012;18(6):1018-1025. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ibd.21795>. doi: 10.1002/ibd.21795.
207. Cross RK, Jambaulikar G, Langenberg P, et al. TELEmedicine for patients with inflammatory bowel disease (TELE-IBD): Design and implementation of randomized clinical trial. *Contemporary clinical trials.* 2015;42:132-144. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1551714415000610>. doi: 10.1016/j.cct.2015.03.006.
208. Carlsen K, Jakobsen C, Houen G, et al. Self-managed eHealth disease monitoring in children and adolescents with inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Inflammatory bowel diseases.* 2017;23(3):357-365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221247>. doi: 10.1097/MIB.0000000000001026.

209. Carlsen K, Houen G, Jakobsen C, et al. Individualized infliximab treatment guided by patient-managed eHealth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(9):1473-1482. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617758>. doi: 10.1097/MIB.0000000000001170.
210. Heida A, Dijkstra A, Kobold AM, et al. Efficacy of home telemonitoring versus conventional follow-up: A randomized controlled trial among teenagers with inflammatory bowel disease. . 2018. <https://research.vumc.nl/en/publications/aff3cbf5-ce96-4424-aa48-f276146e93f0>. doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJX169.
211. de Jong M, van der Meulen-de Jong, Anea, Romberg-Camps M, et al. Development and feasibility study of a telemedicine tool for all patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(4):485-493. https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:cris.maastrichtuniversity.nl:publication_s%2Fc6f1419e-6712-4e01-a1aa-29c582db26b1. doi: 10.1097/MIB.0000000000001034.
212. Sanromán Alvarez L, de Castro Parga, Maria Luisa, Hernández Ramírez V, Pineda Mariño JR, Salgado Alvarez C, Rodríguez Grégori JM. Telematic consultations by nursing staff for patients with inflammatory bowel disease: Evaluation of its capacity for resolving problems and its costs. *Enfermería clinica*. 2014;24(2):102-110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440551>. doi: 10.1016/j.enfcli.2013.12.006.
213. Bager P. The impact of nurse-led annual telephone follow-up of patients with inflammatory bowel disease. *BMJ quality improvement reports*. 2014;3(1):u206365.w2574-5. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjquality.u206365.w2574>. doi: 10.1136/bmjquality.u206365.w2574.
214. Navarro Correal E, Benítez Leiva O, Dosal Galguera A, et al. N008. reasons for consultation of patients with inflammatory bowel disease in telephone helplines attended by nurses. *Journal of Crohn's and colitis*. 2016;10(suppl_1):S498. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.885.
215. Torrejón Herrera A, Masachs Peracaula M, Borrueal Sainz N, et al. Aplicación de un modelo de asistencia continuada en la enfermedad inflamatoria intestinal: La unidad de atención crohn-colitis. *Gastroenterología y hepatología*. 2009;32(2):77-82.

<https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0210570508000368>. doi:
10.1016/j.gastrohep.2008.09.015.

216. Singh S, Brill JV, Proudfoot JA, et al. Project sonar: A community practice-based intensive Medical Home for patients with inflammatory bowel diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018;16(12):1847-1850.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.052>. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.052.

217. Casellas-Jordá F, Borrueal-Sainz N, Torrejón-Herrera A, Castells I. Effect upon hospital activity of the application of a continued care model centered on patients with inflammatory bowel disease. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2012;104(1):16-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300112>. doi: 10.4321/S1130-01082012000100004.

218. Atreja A, Khan S, Rogers JD, et al. Impact of the mobile HealthPROMISE platform on the quality of care and quality of life in patients with inflammatory bowel disease: Study protocol of a pragmatic randomized controlled trial. *JMIR research protocols*. 2015;4(1):e23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693610>. doi: 10.2196/resprot.4042.

219. Riaz MS, Atreja A. Personalized technologies in chronic gastrointestinal disorders: Self-monitoring and remote sensor technologies. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2016;14(12):1697-1705. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S154235651630194X>. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.009.

220. Jackson BD, Gray K, Knowles SR, De Cruz P. EHealth technologies in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Journal of Crohn's and colitis*. 2016;10(9):1103-1121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928960>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw059.

221. Miller EA. Solving the disjuncture between research and practice: Telehealth trends in the 21st century. *Health policy (Amsterdam)*. 2006;82(2):133-141. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0168851006002119>. doi: 10.1016/j.healthpol.2006.09.011.

222. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2010;4(1):7-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21122488>. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
223. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and colitis*. 2012;6(10):965-990. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
224. Donald E. Morisky, Lawrence W. Green, David M. Levine. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24(1):67-74. <https://www.jstor.org/stable/3764638>. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
225. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: Current management. *Journal of Crohn's and colitis*. 2012;6(10):991-1030. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
226. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterología y hepatología*. 2013;36(2):104-114. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S021057051200307X>. doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.09.006.
227. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of crohn's-disease activity. *The Lancet (British edition)*. 1980;1(8167):514. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6102236>.
228. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the crohn's disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing crohn's disease severity. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2010;8(4):357-363. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356510000418>. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.001.

229. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(10):1081-1088. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1542356509005977>. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.024.
230. 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. *Medicina clínica*. 1999;112 Suppl 1:79-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618804>.
231. Larsen DL, Attkisson CC, Hargreaves WA, Nguyen TD. Assessment of client/patient satisfaction: Development of a general scale. *Evaluation and program planning*. 1979;2(3):197-207. [http://dx.doi.org/10.1016/0149-7189\(79\)90094-6](http://dx.doi.org/10.1016/0149-7189(79)90094-6). doi: 10.1016/0149-7189(79)90094-6.
232. Vergara, Mercedes, MD, PhD, Montserrat A, MD, Casellas, Francesc, MD, PhD, et al. A new validation of the spanish work productivity and activity impairment Questionnaire—Crohn's disease version. *Value in health*. 2011;14(6):859-861. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S109830151101326X>. doi: 10.1016/j.jval.2011.02.1179.
233. Instituto nacional de estadística. cálculo de variaciones del índice de precios de consumo (sistema IPC base 2016) . <http://www.ine.es/varipc/>. Accessed 29/08/, 2019.
234. Disposiciones generales comunitat valenciana. boletín oficial del estado. <https://www.boe.es/boe/dias/2015/02/10/pdfs/BOE-A-2015-1236.pdf>. Updated 2015. Accessed 29/08/, 2019.
235. Instituto nacional de estadística. INE base salarios, ingresos, cohesión social. <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=10911>. Accessed 29/08/, 2019.
236. Instituto nacional de estadística. encuesta anual de estructura salarial. serie 2008-2016. . <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t22/p133/cno11/serie/10/&file=02005.px&L=0>. Accessed 29/08/, 2019.

237. Tan SS, Bouwmans CAM, Rutten FFH, Hakkaart-van Roijen L. Update of the dutch manual for costing in economic evaluations. *International journal of technology assessment in health care*. 2012;28(2):152-158. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462312000062>. doi: 10.1017/S0266462312000062.
238. Culyer AJ, Newhouse JP, Newhouse JP. *Handbook of health economics*. Vol 17. Jordan Hill: Elsevier Science & Technology; 2000. [https://ebookcentral.proquest.com/lib/\[SITE_ID\]/detail.action?docID=296643](https://ebookcentral.proquest.com/lib/[SITE_ID]/detail.action?docID=296643).
239. Honaker J, King G, Blackwell M. Amelia II: A program for missing data. R package version 1. <http://gking.harvard.edu/amelia/>. Updated 2011. Accessed 29/08/, 2019.
240. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health economics*. 2004;13(5):405-415. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hec.903>. doi: 10.1002/hec.903.
241. Valdivieso B, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G, et al. The effect of telehealth, telephone support or usual care on quality of life, mortality and healthcare utilization in elderly high-risk patients with multiple chronic conditions. A prospective study. *Medicina clínica*. 2018;151(8):308-314. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0025775318302136>. doi: 10.1016/j.medcli.2018.03.013.
242. Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, et al. A web-based telemanagement system for patients with complex inflammatory bowel disease: Protocol for a randomized controlled clinical trial. *JMIR research protocols*. 2018;7(12):e190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578197>. doi: 10.2196/resprot.9639.
243. Robotham D, Satkunanathan S, Reynolds J, Stahl D, Wykes T. Using digital notifications to improve attendance in clinic: Systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(10):e012116. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012116>. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012116.
244. Atreja A, Ootobo E, Szigethy E, et al. DOP069 improved quality of care and quality of life for IBD patients using mobile based remote monitoring platform: A randomised control trial. *Journal of Crohn's and colitis*. 2018;12(supplement_1):S077-S078. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.106.

245. Coenen S, Nijns E, Weyts E, et al. Development and feasibility of a telemonitoring tool with full integration in the electronic medical record: A proof of concept study for patients with inflammatory bowel disease in remission on biological therapy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2020;55(3):287-293. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2020.1735506>. doi: 10.1080/00365521.2020.1735506.
246. Fiorino G, Lytras T, Younge L, et al. Quality of care standards in inflammatory bowel diseases: A european crohn's and colitis organisation (ECCO) position paper. *Journal of Crohn's and colitis*. 2020;14(8):1037-1048. <https://www.narcis.nl/publication/RecordID/oai:pure.rug.nl:publications%2Fcd0aecdc-e096-4a03-b3a4-f7b532cc5ce2>. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa023.
247. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? . 2005. <http://hdl.handle.net/2027.42/74889>.
248. Lin J, Chen J, Zuo J, et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1407-1415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24983982>. doi: 10.1097/MIB.0000000000000057.
249. Robinson A, Thompson DG, Wilkin D, Roberts C. Guided self-management and patient-directed follow-up of ulcerative colitis: A randomised trial. *The Lancet (British edition)*. 2001;358(9286):976-981. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06105-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06105-0). doi: 10.1016/S0140-6736(01)06105-0.
250. Aguas M, Del Hoyo J, Faubel R, Valdivieso B, Nos P. Telemedicine in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y hepatología*. 2017;40(9):641-647. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797518>. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.001.
251. Del Hoyo J, Nos P, Faubel R, et al. A web-based telemanagement system for improving disease activity and quality of life in patients with complex inflammatory bowel disease: Pilot randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*.

2018;20(11):e11602. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482739>. doi:
10.2196/11602.

252. Bonnaud G, Haennig A, Altwegg R, et al. Real-life pilot study on the impact of the telemedicine platform EasyMICI-MaMICI® on quality of life and quality of care in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2021;ahead-of-print(ahead-of-print):1-7.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365521.2021.1894602>. doi:
10.1080/00365521.2021.1894602.

253. McCombie A, Gearry R, Andrews J, Mulder R, Mikocka-Walus A. Does computerized cognitive behavioral therapy help people with inflammatory bowel disease? A randomized controlled trial. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(1):171-181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360545>. doi:
10.1097/MIB.0000000000000567.

254. de Jong MJ, Boonen A, van der Meulen-de Jong, Andrea E, et al. Cost-effectiveness of telemedicine-directed specialized vs standard care for patients with inflammatory bowel diseases in a randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2020;18(8):1744-1752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.038>. doi:
10.1016/j.cgh.2020.04.038.

255. Lim MH, McMahon A, Radford-Smith GL. Telehealth in inflammatory bowel disease. *Internal medicine journal*. 2020. <https://search.proquest.com/docview/2446669650>. doi: 10.1111/imj.15068.

256. Lahat A, Shatz Z. Telemedicine in clinical gastroenterology practice: What do patients prefer? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2021;14:1756284821989178. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33633797>. doi: 10.1177/1756284821989178.

257. Taxonera C, Alba C, Olivares D, Martin M, Ventero A, Cañas M. Innovation in IBD care during the COVID-19 pandemic: Results of a cross-sectional survey on patient-reported experience measures. *Inflammatory bowel diseases*. 2020. <https://search.proquest.com/docview/2435211261>. doi: 10.1093/ibd/izaa223.

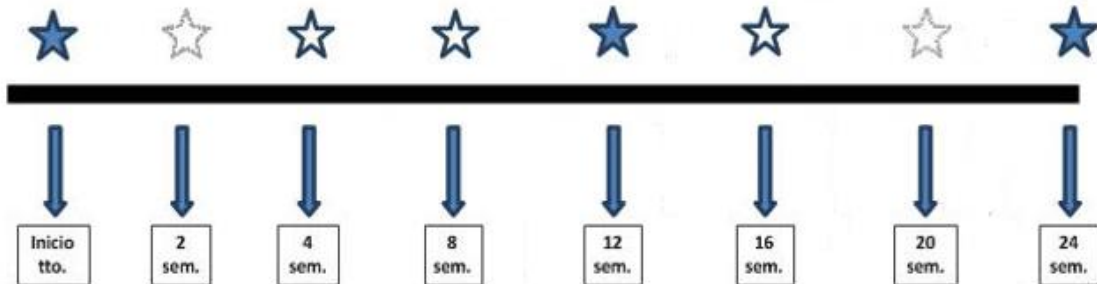
258. Atreja A, Otobo E, Chang H, et al. HealthPROMISE: Utilization of patient reported outcomes to measure quality of life in inflammatory bowel disease. *Iproceedings*. 2017;3(1):e28. doi: 10.2196/iproc.8452.
259. Bergmo TS. How to measure costs and benefits of eHealth interventions: An overview of methods and frameworks. *Journal of medical Internet research*. 2015;17(11):e254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552360>. doi: 10.2196/jmir.4521.
260. Boehler CEH, de Graaf G, Steuten L, Yang Y, Abadie F. Development of a web-based tool for the assessment of health and economic outcomes of the european innovation partnership on active and healthy ageing (EIP on AHA). *BMC medical informatics and decision making*. 2015;15 Suppl 3(S3):S4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391559>. doi: 10.1186/1472-6947-15-S3-S4.
261. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the spanish NHS. *Health economics*. 2018;27(4):746-761. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hec.3633>. doi: 10.1002/hec.3633.
262. Jiang X, Ming W, You JH. The cost-effectiveness of digital health interventions on the management of cardiovascular diseases: Systematic review. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(6):e13166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210136>. doi: 10.2196/13166.
263. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PloS one*. 2017;12(2):e0170581. <https://search.proquest.com/docview/1864395391>. doi: 10.1371/journal.pone.0170581.
264. Sundin P, Callan J, Mehta K. Why do entrepreneurial mHealth ventures in the developing world fail to scale? *Journal of medical engineering & technology*. 2016;40(7-8):444-457. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03091902.2016.1213901>. doi: 10.1080/03091902.2016.1213901.
265. Del Hoyo J, Aguas M. Implementing telemedicine in inflammatory bowel disease: Is COVID-19 the definitive trigger? *Gastroenterología y hepatología*. 2020;43(8):415-

417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.05.002>. doi:
10.1016/j.gastrohep.2020.05.002.
266. Navarro-Correal E, Borrueal N, Robles V, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the activity of advanced-practice nurses on a reference unit for inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y hepatología*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.11.018>. doi:
10.1016/j.gastrohep.2020.11.018.
267. El Hajra I, Calvo M, Santos Pérez E, et al. Consequences and management of COVID-19 on the care activity of an inflammatory bowel disease unit. *Revista española de enfermedades digestivas*. 2021;113(2):98-102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33342217>. doi: 10.17235/reed.2020.7543/2020.
268. Kennedy NA, Jones G, Lamb CA, et al. British society of gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(6):984-990. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244>. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321244.

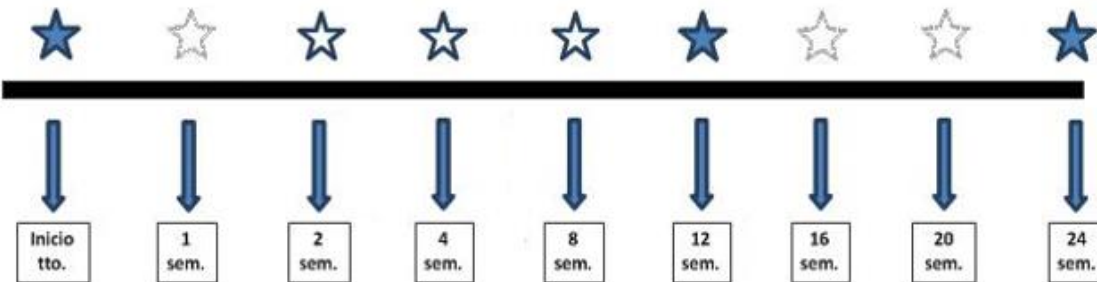
10. ANEXOS


Anexo 1. Ejemplo de seguimiento en pacientes del grupo TECCU.


Tratamiento con fármacos biológicos




Tratamiento con Inmunosupresores en monoterapia o combinados con fármacos biológicos



 **Visitas presenciales.** Control presencial de la actividad clínica de la enfermedad y efectos adversos. Control analítico (analítica de sangre y calprotectina fecal).

 **Telemonitorización.** Control telemático de la actividad clínica de la enfermedad y efectos adversos.

 **Telemonitorización.** Control telemático de la actividad clínica de la enfermedad y efectos adversos. Control analítico (analítica de sangre y calprotectina fecal).

Anexo 2. Esquema general de las intervenciones del personal sanitario en base a la actividad clínica en pacientes con enfermedad de Crohn.

Intervenciones según puntuación Harvey-Bradshaw	
Puntuación > 16	<p><u>Intervención 1:</u> Valoración urgente por el personal médico telefónicamente (en menos de 24 horas). En su defecto, si el médico no está disponible, acudir a puerta de urgencias.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con corticoides o modificar pauta de biológicos, así como nuevo control clínico a través de TECCU en 48-72 horas. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
Puntuación 8-16	<p><u>Intervención 1:</u> A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 48 horas.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con corticoides o modificar pauta de biológicos, así como nuevo control clínico a través de TECCU en 5-7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p>

	<p>Intervención 3: Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación 5-7</p>	<p>Intervención 1: A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 72 horas.</p> <p>Intervención 2: Valorar según contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con corticoides o modificar pauta de biológicos, así como nuevo control clínico a través de TECCU en 7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas.</p> <p>Intervención 3: Revalorar según resultados. Si mejoría, valorar necesidad de control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación < 5</p>	<p>Mantener el mismo plan de seguimiento y tratamiento.</p>

Anexo 3. Esquema general de las intervenciones del personal sanitario según la actividad medida con el índice de Mayo de 9 puntos en pacientes con colitis ulcerosa.

Intervenciones según puntuación índice de Mayo de 9 puntos	
Puntuación 7-9	<p><u>Intervención 1:</u> Valoración urgente por el personal médico telefónicamente (en menos de 24 horas). En su defecto, si el médico no está disponible, acudir a puerta de urgencias.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 48-72 horas. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate y/o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
Puntuación 5-6	<p><u>Intervención 1:</u> A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 48 horas.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o</p>

	<p>pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 5-7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación 3-4</p>	<p><u>Intervención 1:</u> A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 72 horas.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, valorar necesidad de control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación ≤ 2</p>	<p>Mantener el mismo plan de seguimiento y tratamiento.</p>

Anexo 4. Esquema general de las intervenciones del personal sanitario según la actividad medida con el SCCAI en pacientes con colitis ulcerosa.

Intervenciones según puntuación del SCCAI	
Puntuación > 8	<p><u>Intervención 1:</u> Valoración urgente por el personal médico telefónicamente (en menos de 24 horas). En su defecto, si el médico no está disponible, acudir a puerta de urgencias.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 48-72 horas. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate y/o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
Puntuación 5-8	<p><u>Intervención 1:</u> A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 48 horas.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o</p>

	<p>pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 5-7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas o puerta de urgencias según disponibilidad.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación 3-4</p>	<p><u>Intervención 1:</u> A través de TECCU, valoración por el personal médico en el plazo de 72 horas.</p> <p><u>Intervención 2:</u> Valorar según el contexto clínico y resultados analíticos/microbiológicos ajuste del tratamiento con salicilatos, corticoides o pauta de biológicos y control clínico a través de TECCU en 7 días. Si se considera necesaria valoración presencial, iniciar azatioprina/metotrexate o iniciar/cambiar biológicos, valorar presencialmente en consultas externas.</p> <p><u>Intervención 3:</u> Revalorar según resultados. Si mejoría, valorar necesidad de control clínico y analítico a la semana a través de TECCU.</p>
<p>Puntuación ≤ 2</p>	<p>Mantener el mismo plan de seguimiento y tratamiento.</p>

Anexo 5: Índice de Harvey-Bradshaw.

Información sobre la actividad de la EC	
Estado general	<input type="checkbox"/> 0. Muy bueno <input type="checkbox"/> 1. Regular <input type="checkbox"/> 2. Malo <input type="checkbox"/> 3. Muy malo <input type="checkbox"/> 4. "Terrible"
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Ligero <input type="checkbox"/> 2. Moderado <input type="checkbox"/> 3. Intenso
Número de deposiciones líquidas diarias	_____ deposiciones
Masa abdominal	<input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Dudosa <input type="checkbox"/> 2. Definida <input type="checkbox"/> 3. Definida y dolorosa
Complicaciones	<input type="checkbox"/> Artralgia <input type="checkbox"/> Uveítis <input type="checkbox"/> Eritema nodoso <input type="checkbox"/> Aftas <input type="checkbox"/> Pioderma gangrenoso <input type="checkbox"/> Fisura anal <input type="checkbox"/> Fístula anal <input type="checkbox"/> Absceso

Anexo 6. Índice de Walmsley o Simple Clinical Colitis Activity Index.

Información sobre actividad de la CU	
Número de deposiciones durante el día	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Número de deposiciones durante la noche	
Ninguna	0
1-3	1
4-6	2
¿Tiene sensación de urgencia en sus deposiciones?	
No	0
Sensación de premura (prisa)	1
Sin demora (inmediatez)	2
Incontinencia	3
Presencia de sangre en heces	
No	0
Trazas	1
Visible en ocasiones	2
Visible habitualmente	3
Señale cómo definiría su estado actual de salud	
Me siento muy bien	0
Me siento ligeramente peor de lo normal	1
Me siento Mal	2
Me siento muy mal	3

Me siento fatal	4
Señale si están presentes alguna de las siguientes manifestaciones extraintestinales: 1 por manifestación	
Artritis	
Pioderma gangrenoso	
Eritema nodoso	
Uveítis	

Anexo 7. Índice de Mayo parcial de 9 puntos.

Información sobre la actividad de la EII (Índice de Mayo)	
Frecuencia de las deposiciones	
<input type="checkbox"/> Normal para el paciente	0 puntos
<input type="checkbox"/> 1-2 más de lo habitual	1 puntos
<input type="checkbox"/> 3-4 más de lo habitual	2 puntos
<input type="checkbox"/> >5 más de lo habitual	3 puntos
Hemorragia rectal	
<input type="checkbox"/> Ninguna	0 puntos
<input type="checkbox"/> Algunas trazas de sangre	1 puntos
<input type="checkbox"/> Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2 puntos
<input type="checkbox"/> Sólo sangre	3 puntos
Evaluación global del médico	
<input type="checkbox"/> Normal	0 puntos
<input type="checkbox"/> Enfermedad leve	1 puntos
<input type="checkbox"/> Enfermedad moderada	2 puntos
<input type="checkbox"/> Enfermedad grave	3 puntos