

Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Clínica

Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante)



Tesis Doctoral

PREVALENCIA DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. EVALUACIÓN DEL IMPACTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.

Tesis presentada por Mariam Aguas Peris para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Directores:

Julio Ponce García

Vicente Garrigues Gil



A mis padres

Por su paciencia y comprensión

A mi hermano

Por su discreción y apoyo



Agradecimientos

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la colaboración y apoyo de varias personas a las que deseo expresar mi agradecimiento.

A mis directores de tesis, sin los cuales hubiese sido directamente imposible la realización de la misma. Al Dr. Julio Ponce, nuestro Jefe de servicio, por su continua ayuda, su valiosa dedicación y la confianza depositada en mí desde el primer día y al Dr. Vicente Garrigues, por su inestimable capacidad para transmitir sus conocimientos y por su generosa disponibilidad.

Un agradecimiento especial a dos personas, Pilar Nos y Guillermo Bastida por su colaboración en la recogida de datos de los pacientes y familiares, así como por su apoyo personal y profesional.

A todo el personal del servicio de Medicina Digestiva, en especial a los residentes por su esfuerzo y colaboración en el trabajo diario.

A mis compañeros y amigos Maru Agulló, Noelia Balibrea, Belén Beltrán, Marisa Calabuig, Inma Domínguez, Marisa Iborra, Paula Pérez, María Rodríguez, David Besalduch, Ángel Rubín y Alberto Villaverde por su paciencia y cariño.

Gracias también a todos los pacientes y familiares que han contribuido y participado en la realización de esta tesis doctoral, por el interés mostrado en la investigación.

Finalmente a mis padres que, junto a mi hermano, han sabido comprender la importancia que para mí ha representado el poder realizar este proyecto. Por su inmensa paciencia. Espero que disculpen el tiempo que les he robado, sin su apoyo, cariño y tolerancia hubiera sido imposible finalizar este proyecto.

A todos mi mayor reconocimiento y gratitud.



Abreviaturas y siglas

ABREVIATURAS Y SIGLAS

5-TH: 5-hidroxitriptamina o serotonina

AGA: Asociación Americana de Gastroenterología (*American Gastrointestinal Association*)

ATB: Antibióticos

CCVEFII: Cuestionario de calidad de vida de los familiares que viven con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

CMV: Citomegalovirus

CU: Colitis ulcerosa

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

EC: Enfermedad de Crohn

ECP: Proteína catiónica eosinofílica

EEUU: Estados Unidos

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

FDDQL: *Functional Digestive Disorder Quality of Life Questionnaire*

GEA: Gastroenteritis aguda

GHQ: General Health Questionnaire

HNL: Lipocalina neutrófila humana

IBDQ: *Inflammatory bowel disease Questionnaire*

IBS-QoL: *Irritable bowel syndrome Quality of Life Measure*

IBSQoL: *Irritable bowel syndrome Quality of Life Questionnaire*

IL: Interleuquina

IMIM: Instituto Municipal de Investigación Médica

IQOLA: *International Quality of Life Assessment*

MOS: *Medical Outcomes Study* o Estudio de los Resultados Médicos

MPO: Mieloperoxidasa

NO: Oxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PFL: Proctitis folicular linfoide

SII: Síndrome de intestino irritable

SII-like: Síntomas compatibles con síndrome de intestino irritable

SII-PI: Síndrome de intestino irritable postinfeccioso

SIP: *Sickness Impact Profile* o perfil de las consecuencias de la enfermedad

SNC: Sistema nervioso central

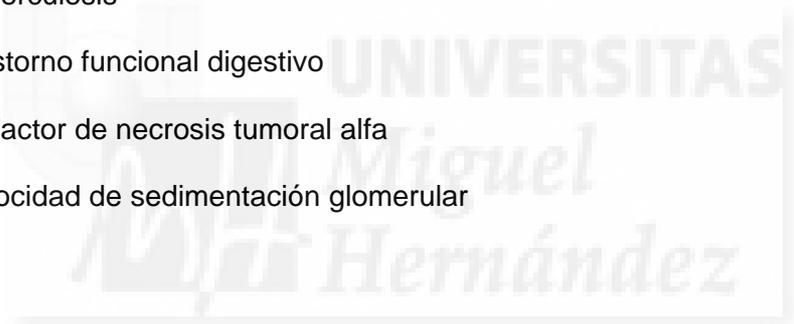
TAC: Tomografía axial computarizada

TBC: Tuberculosis

TFD: Trastorno funcional digestivo

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

VSG: Velocidad de sedimentación glomerular





Índice

	Página
<u>1.INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	11
2.1. SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII).....	13
DEFINICIÓN.....	13
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	14
Definición de los diferentes criterios diagnósticos.....	14
Utilidad de los criterios diagnósticos.....	22
EPIDEMIOLOGÍA.....	27
Prevalencia.....	27
Países occidentales	
Países orientales	
Factores demográficos que pueden influir en la prevalencia.....	33
Incidencia.....	35
Determinantes del patrón de consulta.....	35
FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.....	38
Alteraciones de la motilidad digestiva.....	39
Alteraciones de la percepción visceral.....	40
Factores genéticos o psicológico-ambientales.....	42
Mecanismos inflamatorios y postinfecciosos.....	46
Otros factores relacionados.....	51
REPERCUSIÓN SOCIOECONÓMICA.....	53
2.2. SII Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII):	
SIMILITUDES.....	55
SÍNTOMAS INTESTINALES.....	56
AGREGACIÓN FAMILIAR/PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.....	58
FACTORES PREDISPONENTES.....	59
Infecciones gastrointestinales.....	59
Factores psicosociales.....	60
MECANISMOS INFLAMATORIOS.....	61
2.3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS).....	63
DEFINICIÓN.....	63
MEDICIÓN Y TIPOS DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	64

Cuestionarios genéricos	65
Perfiles de salud	
Medidas de utilidad	
Cuestionarios específicos	68
Cuestionarios específicos del SII	
VALORACIÓN DE LA CVRS EN EL SII.....	70
COMPARACIÓN DE LA CVRS DE PACIENTES CON SII Y EII.....	72
VALORACIÓN DE LA CVRS DE FAMILIARES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS (EII).....	73
<u>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	75
3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	77
3.2. OBJETIVOS	78
<u>4. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	79
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	81
4.2. MATERIAL	82
PACIENTES CON EII.....	82
Criterios de inclusión	82
Criterios de exclusión	82
FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII.....	85
Criterios de inclusión	85
Criterios de exclusión	86
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	86
4.3. MÉTODOS	86
PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DE ESTUDIO.....	86
Variables asociadas a los pacientes afectados de EII	87
Variables asociadas a los familiares de primer grado	92
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.....	93
VALORACIÓN DE LA CVRS.....	93
Cuestionario de Salud SF-36	94
Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión	96

EVALUACIÓN ECONÓMICA: CONSUMO RECURSOS SANITARIOS.....	97
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	97
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	99
5. RESULTADOS	101
5.1. PACIENTES CON EII (Casos índice).....	103
5.2. FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE LOS PACIENTES CON EII.....	106
5.3. PREVALENCIA DE SII EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII.....	109
PREVALENCIA DE SII.....	109
PREVALENCIA DE SII SEGÚN CONVIVENCIA Y PARENTESCO CON EL CASO ÍNDICE.....	110
PREVALENCIA DE SII SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LA EII DEL CASO ÍNDICE.....	114
Tipo de EII.....	114
Actividad de la enfermedad.....	114
Evolución subjetiva de la enfermedad.....	115
Tipo y actividad de la EII.....	115
Patrón clínico y de comportamiento de la enfermedad.....	116
FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SII.....	116
COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SII EN LOS FAMILIARES DE PACIENTES CON EII Y EN LA POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA.....	117
5.4. EVALUACIÓN ECONÓMICA: GASTOS DIRECTOS SANITARIOS.....	121
CONSULTAS MÉDICAS.....	121
CONSUMO DE FÁRMACOS SIN PRESCRIPCIÓN MÉDICA.....	124
5.5. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.....	128
PERCEPCIÓN DE SALUD DE PACIENTES CON EII.....	128
Cuestionario de salud SF-36.....	128
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión.....	131
Relación entre el cuestionario SF-36 y la HADS.....	132
PERCEPCIÓN DE SALUD DE LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII.....	133

Cuestionario de salud SF-36.....	133
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión.....	150
Relación entre el cuestionario SF-36 y la HADS.....	153
5.6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS MÁS RELEVANTES.....	156
<u>6. DISCUSIÓN</u>	159
6.1. PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	164
6.2. FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.....	166
6.3. PREVALENCIA DE SII.....	167
6.4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.....	176
CUESTIONARIO DE SALUD SF-36.....	176
ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.....	182
RELACIÓN ENTRE EL CUESTIONARIO SF-36 Y LA ESCALA HADS.....	187
<u>7. CONCLUSIONES</u>	191
<u>8. RESUMEN</u>	195
<u>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	201
<u>10. ANEXOS</u>	235



Introducción

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo (TFD) muy prevalente, motivo de consulta médica frecuente. Ello, asociado al impacto que provoca sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y a los elevados costes económicos que representa para el sistema sanitario, condiciona que actualmente sea uno de los trastornos gastrointestinales que más atención está recibiendo por parte de los clínicos, los investigadores y las agencias de salud (1,2).

Se estima que entre el 3% y el 12% de las consultas realizadas en Atención Primaria se deben a esta entidad, siendo más frecuente que la hipertensión arterial (10%), el asma (4%) o la enfermedad coronaria (2%). En el ámbito de la Asistencia Especializada, según varias series publicadas en Estados Unidos (EEUU), el SII constituye entre el 16% y el 25% de las consultas de Gastroenterología (3, 4). En España, son escasos los datos disponibles al respecto; se conoce que el porcentaje de pacientes con SII que solicitan asistencia sanitaria, oscila entre un 41% y un 67% según los criterios diagnósticos empleados y que entre un 11% y un 21,5% presentan al menos un día al año de absentismo laboral por sintomatología derivada de su síndrome (5).

Se dispone de un gran caudal de información, resultado en su mayoría de estudios epidemiológicos, relativo a la prevalencia del SII, pero con mucha variación en las estimaciones. Las diferencias se explican principalmente por el tipo de muestra de la población estudiada y por los criterios diagnósticos aplicados para identificar a los individuos afectados de SII (6). La variabilidad entre series es tan amplia que, según los datos publicados más recientes, la prevalencia puede oscilar entre un 3% y un 33%. La mayoría de las estimaciones se han obtenido de estudios epidemiológicos sobre muestras poblacionales de EEUU y Gran Bretaña (tabla 1).

En España, la prevalencia de SII en la población general adulta varía entre un 3,3% y un 14%, en función de los criterios diagnósticos utilizados (7, 8).

A lo largo del tiempo, se han propuesto diversos criterios para establecer un diagnóstico positivo basado en la presencia de síntomas. Al igual que en cualquier otro trastorno funcional, todos estos criterios asumen la ausencia de marcadores bioquímicos y/o lesiones estructurales que puedan explicar la causa de los síntomas. Este hecho, junto con el que muchas patologías orgánicas comparten algunos síntomas del SII, explica la dificultad para establecer un consenso. Los primeros criterios diagnósticos formulados, fueron los criterios de Manning, publicados en 1978 (9); posteriormente se han creado diferentes propuestas, con el fin de mejorar la rentabilidad diagnóstica. Desde la década de los 90, la mayoría de los clínicos utilizan los denominados criterios de Roma, que han tenido varias revisiones a lo largo del tiempo obtenidas por consenso entre expertos. La primera propuesta, denominada genéricamente criterios de Roma y redenominada criterios de Roma I, incluía síntomas de posible estreñimiento, lo que es un elemento diferenciador de importancia respecto a los criterios de Manning (10), que sólo consideran la diarrea. Estos iniciales criterios de Roma fueron modificados, añadiendo la necesidad de una duración mínima de los síntomas de tres meses (criterios de Roma I modificados) (11). Después, en 1999, se acotó más la temporalidad del síndrome para establecer el diagnóstico y precisar así su definición, siendo necesaria la presencia de los síntomas al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) durante los últimos 12 meses (criterios de Roma II) (12, 13). Sin embargo, el tiempo y la aplicación fueron las principales limitaciones de estos últimos criterios. Finalmente, en el año 2006, se publicaron los actuales criterios de Roma III, en los que se exige que los síntomas deben haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico y estar actualmente activos durante al menos 3 meses (14, 15).

Se han relacionado diversos mecanismos etiopatogénicos en la aparición y desarrollo del SII; sin embargo, ninguno de ellos puede atribuirse como único responsable. Se considera que el SII es un trastorno multifactorial, en el que distintos factores, sin que necesariamente sean excluyentes, podrían favorecer su aparición. Se han propuesto alteraciones de la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral o factores psicológicos. Recientemente, se han invocado otros, como son los factores inflamatorios o genéticos.

Cada vez son más los indicios que apoyan la probable participación de mecanismos inflamatorios en la etiopatogenia del SII (16, 17), lo que ha sugerido la posibilidad de que exista una relación estrecha entre el SII y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se ha propuesto que ambas entidades podrían ser extremos opuestos del espectro de la inflamación intestinal, al haberse encontrado signos microscópicos de inflamación en la mucosa intestinal y la implicación del sistema inmune, en individuos que cumplen criterios diagnósticos de SII (18-21). Por otra parte, una amplia serie de estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que, determinados acontecimientos vitales estresantes (maltrato físico o psíquico), trastornos psiquiátricos (depresivo o por ansiedad generalizada) o procesos infecciosos (gastroenteritis aguda [GEA]), podrían ser factores desencadenantes del SII. En los últimos años se ha acumulado mucha información que da consistencia a la hipótesis de la GEA como factor desencadenante del SII a través de mecanismos inflamatorios (22-31). Al igual que en el SII, se ha considerado que el antecedente de una GEA y también, alteraciones psicosociales podrían ser factores predisponentes para el desarrollo de la EII (32-37).

Otra similitud entre ambas entidades es la probable existencia de una agregación familiar (predisposición genética), puesto que se dispone de información consistente sobre la mayor prevalencia de SII en familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de SII (38-41). Lo mismo sucede, pero con mucha mayor evidencia científica, en cuanto a la prevalencia de EII en familiares de primer grado

de los pacientes que sufren esta enfermedad (42-50). No obstante, la posible influencia de una predisposición genética, no excluye la participación de factores ambientales, ya que hasta el momento, ningún estudio ha aportado datos concluyentes de una asociación familiar determinada exclusivamente por factores genéticos o ambientales.

Tanto el SII como la EII se caracterizan por la presencia recurrente y crónica de síntomas gastrointestinales, principalmente alteración del ritmo defecatorio y dolor abdominal. Además, un importante número de pacientes con EII, son diagnosticados inicialmente de un trastorno funcional intestinal, siendo en la mayoría de los casos un SII (51, 52). Por otro lado, se ha observado que durante los periodos de remisión de la EII, estos pacientes pueden presentar síntomas compatibles con un SII (SII-like) (53-57).

Actualmente, se carece de información precisa sobre la prevalencia de SII en los familiares de primer grado de pacientes con EII y si ésta es mayor que la de la población general. Scott y cols. comunicaron en forma de resumen, que el SII (según los criterios de Roma I) era el trastorno funcional intestinal más frecuente entre los familiares de primer grado de pacientes con EII. Pero en este estudio sólo se incluyeron los familiares de primer grado que solicitaron valoración médica por presentar síntomas intestinales (58).

El impacto negativo sobre la CVRS, es otra similitud del SII y la EII. Diferentes estudios, que han utilizado cuestionarios validados, tanto genéricos como específicos, coinciden en señalar que la CVRS es significativamente peor en los pacientes con SII que en la población general (59-62). Además, se conoce que este deterioro es mayor que en otras enfermedades crónicas muy prevalentes como son la diabetes *mellitus*, la insuficiencia renal o el asma. El deterioro de la CVRS en los pacientes con otras enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o la EII, presentan un deterioro de la CVRS similar al del SII (59, 63, 64).

Los pacientes afectados de enfermedades crónicas, como la EII, pueden suponer un motivo de desorden en la vida de sus familiares y romper el equilibrio existente entre los miembros del núcleo familiar. Por ello, también es de interés, evaluar la CVRS de los familiares que conviven con pacientes que presentan estas enfermedades crónicas. A este respecto, son muy limitados los estudios sobre la percepción de salud de los familiares de pacientes con EII. Se ha sugerido que los individuos que conviven con los pacientes afectados de EII, presentan peor calidad de vida que la población general, como consecuencia de la presencia de la enfermedad en el ámbito familiar. Estos estudios únicamente reflejan la percepción que el propio paciente diagnosticado de EII, tiene sobre la enfermedad en su entorno familiar (58, 65-69); sin embargo, no ha sido estudiada la CVRS en los familiares de primer grado de pacientes con EII, afectados o no de SII.



Tabla 1. Estudios de prevalencia de SII, según diferentes criterios diagnósticos.

Autores	Características socio-demográficas	n (tasa de respuesta)	Edad media (IC o rango)	Criterios diagnósticos	SII (%)
Gaburri y cols. ⁷⁰	Italia (Umbria) Personal sanitario	533 (nd)	≥18	≥3 Manning	8,6
Talley y cols. ⁷¹	EEUU (Olmsted, Minnesota)	1.021 (82%)	50 (30–64)	≥2 Manning ≥3 Manning	17,0 12,8
Heaton y cols. ⁷²	Gran Bretaña Población urbana	1.896 (72%)	Mujeres 25–69 Hombres 40–69	≥3 Manning	9,5
Jones y Liderad ⁷³	Gran Bretaña (Hampshire)	2.280 (71%)	Por estratos (20–90)	≥2 Manning	21,6
Drossman y cols. ⁷⁴	EEUU Raza blanca (95%)	5.430 (66%)	49 ± 16	Roma I	9,4
Schlemper y cols. ⁷⁵	Holanda Japón	500(nd) 231(nd)	48 (22-71) 48,8 (22-71)	≥2 Manning	9 25
Kay y cols. ⁷⁶	Dinamarca (Copenague)	4.581 (79%)	Por estratos (30-60)	Criterios*	6,6
Olobuyide y cols. ⁷⁷	Nigeria Estudiantes Medicina	400 (84%)	(18-30)	≥2 Manning	30
Talley y cols. ⁷⁸	Australia (Penrith, Sidney)	1.500 (64%)	45,2 (≥18)	≥2 Manning Roma I	13 12
Osterberg y cols. ⁷⁹	Suecia (Estocolmo)	5.000 (54%)	31,5 (18-45)	Roma I	10,6
Boyce y cols. ⁸⁰	Australia (Penrith, Sidney)	4.500 (72%)	43,8 (≥18)	Manning Roma I Roma II	13,6 4,4 6,9
Mearin y cols. ⁷	España	2.000 (76%)	Por estratos (≥18)	≥3 Manning Roma I Roma II Drossman	10,3 12,1 3,3 4,9

* Criterios: Alteración del hábito defecatorio y mejoría del dolor abdominal tras la defecación
nd: no disponible

Autores	Características socio-demográficas	n (tasa de respuesta)	Edad media (IC o rango)	Criterios diagnósticos	SII (%)
Talley y cols. ⁸¹	Nueva Zelanda (Dunedin)	1.037 (86%)	(3-26)	≥2 Manning Roma II	12,7 4,3
Masud y cols. ⁸²	Bangladesh Población rural	2.426 (95,4%)	32,3 ± 14,2	Roma I Roma II	24,4 8,5
Kwan y cols. ⁸³	China (Hong Kong)	1.797 (56%)	44,9 (18-89)	Roma II	6,6
Thompson y cols. ⁸⁴	Canada	2.001 (57%)	Por estratos (≥18)	Roma I Roma II	13,5 12,1
Dapoigny y cols. ⁸⁵	Francia	20.000 (75,6%)	Por estratos (≥18)	Roma II	4,7
Kanazawa y cols. ⁸⁶	Japón	417 (nd)	33 ± 2	Roma II	14,2
Vandvik y cols. ⁸⁷	Noruega (Oppland)	11.078 (42%)	Por estratos (30-75)	Roma II	8,4
Dai y cols. ⁸⁸	China (Zhejiang) Universitarios	1.172 (97,8%)	21,8 ± 3,2 (18-27)	Roma II Roma III	4,7 10,4
Ladep y cols. ⁸⁹	Nigeria (Jos)	418 (95,6%)	32 (18-50)	Roma II	33
Sperber y cols. ⁹⁰	Israel	1.839 (54%)	45 (nd)	Roma II Roma III	2,9 11,4
Solhpour y cols. ⁹¹	Irán (Theran)	6.526 (87,8%)	35,6 (10-85)	Roma III	4

nd: no disponible



Revisión bibliográfica

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

DEFINICIÓN

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) son combinaciones variables de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, que por sus características se agrupan en síndromes a los que se atribuye origen en alguno de los segmentos del tracto digestivo (esófago, estómago o intestino) y que no tienen explicación estructural o bioquímica (11, 12).

En 1989, basándose en los hallazgos de las investigaciones realizadas hasta el momento sobre los síntomas gastrointestinales, un comité internacional de expertos, estableció la clasificación de Roma de los TFD, con definiciones y criterios diagnósticos para cada uno de los síndromes que la componían, incluido el SII (9, 11). Posteriormente, esta clasificación ha sido modificada en varias ocasiones y actualmente se utiliza la clasificación de Roma III, publicada en el año 2006 (tabla 2) (14). A diferencia de las anteriores clasificaciones, en ésta, para el diagnóstico de un TFD se requiere la presencia de los síntomas un mínimo de seis meses antes de su diagnóstico. Con esta aclaración podemos diferenciar también, los síntomas digestivos transitorios de los TFD.

Tabla 2. Clasificación de Roma III de los trastornos funcionales digestivos.

- | |
|------------------------------------------------------------------------|
| A. Trastornos funcionales esofágicos |
| B. Trastornos funcionales gastroduodenales |
| C. Trastornos funcionales intestinales |
| C.1. Síndrome de intestino irritable |
| C.2. Hinchazón funcional |
| C.3. Estreñimiento funcional |
| C.4. Diarrea funcional |
| C.5. Trastornos funcionales intestinales no específicos |
| D. Síndrome del dolor abdominal funcional |
| E. Trastornos funcionales de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi |
| F. Trastornos funcionales anorrectales |

El SII es el TFD más frecuente; se incluye dentro de los trastornos funcionales intestinales, junto con el hinchazón funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional y trastornos funcionales intestinales no específicos (11, 12).

La historia de este síndrome se remonta al siglo XIX, siendo la primera descripción científica la realizada por el inglés W. Grant Thompson en 1818; en ella ya se hacía mención a los tres aspectos clínicos fundamentales del síndrome: el dolor abdominal, las alteraciones del hábito defecatorio y la flatulencia. A partir de esta fecha, numerosas comunicaciones se han sucedido, como las de Howship (1830), que introducía el concepto de “espasmo colónico”, Cumming (1849), Osler (1892), Hurst (1921), que menciona la “colitis mucosa” y posteriormente Bockus (1928), con la “colitis mucosa neurogénica”. En 1966, Jordan y Kiefer, introducían por primera vez el término “colon irritable”, a continuación Chaudhary y Troulove lo denominaron “Síndrome de colon irritable” y finalmente Delor y cols. establecieron el término de “Síndrome de intestino irritable” (10, 92).

En la actualidad, el SII se define como la combinación de malestar o dolor abdominal y alteraciones en el hábito defecatorio (en número o consistencia) sin causa orgánica conocida. Esta descripción fue establecida en 1999 por Tompson y cols. (13).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Definición de los diferentes criterios diagnósticos

Durante mucho tiempo se consideró que el diagnóstico del SII debía hacerse por exclusión, sin embargo, a lo largo del tiempo, se han realizado numerosos esfuerzos para obtener un diagnóstico positivo basado en la presencia de síntomas. Con este objetivo se han descrito una serie de criterios que agrupan los diferentes síntomas considerados como fundamentales. Como cualquier otro trastorno funcional, todos estos criterios asumen la ausencia de marcadores bioquímicos y/o lesiones estructurales que puedan explicar la naturaleza de los síntomas. Este

hecho, unido a que muchas enfermedades orgánicas comparten algunos de estos síntomas, explica la dificultad para establecer un consenso a la hora de seleccionar qué síntoma o combinación de síntomas ofrece un mayor valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. Esta aproximación al diagnóstico no es nueva de la patología digestiva puesto que ya ha sido utilizada previamente, tanto para enfermedades reumatológicas como para trastornos psiquiátricos.

En el caso del SII, gran parte del mérito se le debe a Manning y cols., que en 1978 publicaron los primeros criterios para diagnosticar el SII (9) (tabla 3). Los aspectos fundamentales valorados por los **criterios de Manning** son: el dolor que se alivia con la defecación, un aumento de la frecuencia defecatoria o heces más blandas coincidiendo con la aparición del dolor, distensión abdominal, moco en las heces y la sensación de evacuación incompleta. En estudios posteriores se observó que de estos seis criterios, los tres primeros tenían un mayor valor predictivo diagnóstico, mientras que los tres últimos eran de menor utilidad (93). Cabe destacar que los criterios de Manning sólo consideran la diarrea asociada al SII, sin tener en cuenta el estreñimiento.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Manning del SII.

Más de 2 ó 3 de:

- Dolor abdominal que mejora con la defecación
- Deposiciones blandas en relación con el dolor
- Mayor número de deposiciones en relación con el dolor
- Distensión abdominal
- Presencia de moco en las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta

Posteriormente, en 1989, mediante un proceso de consenso entre comités de expertos reunidos en Roma, surgieron los nuevos criterios diagnósticos llamados **criterios de Roma**, ya referidos anteriormente (10). En estos criterios sí se incluían síntomas relacionados con el estreñimiento. Los primeros criterios de Roma, re-

denominados criterios de Roma I (tabla 4), derivados en buena parte de los de Manning, se han utilizado en muchos estudios epidemiológicos basados en encuestas poblacionales y como criterios de inclusión de pacientes en ensayos clínicos. Sin embargo, estos criterios son poco sensibles (aunque más precisos que los criterios de Manning) y difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria. En 1992, los iniciales criterios de Roma fueron modificados por Drossman y cols. (criterios de Roma I modificados) (tabla 5), añadiendo la necesidad de una duración mínima de los síntomas de 12 semanas (11).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Roma I del SII.

<p>Síntomas continuos o recurrentes de:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dolor abdominal que mejora con la defecación o se asocia a un cambio en la frecuencia o en la consistencia de las heces;- y/o 2 ó más de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">• Alteración de la frecuencia defecatoria• Alteración en la consistencia de las heces• Alteraciones de la defecación (esfuerzo, urgencia, sensación de evacuación incompleta)• Moco en las deposiciones• Hinchazón o distensión abdominal

Tabla 5. Criterios diagnósticos de Roma I modificados (Drossman) del SII.

<p>Al menos 12 semanas de forma continua o recurrente de:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dolor o malestar abdominal, que mejora con la defecación, o que se asocia a un cambio en la frecuencia o en la consistencia de las heces y alteraciones en la deposición al menos un 25% de las ocasiones;- y/o 2 ó más de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">• Alteración de la frecuencia defecatoria• Alteración en la consistencia de las heces (duras o líquidas)• Alteraciones de la defecación (esfuerzo, urgencia, sensación de evacuación incompleta)• Moco en las deposiciones• Hinchazón o distensión abdominal

De nuevo hubo una reunión de expertos, para acotar más la temporalidad del síndrome para establecer el diagnóstico. Concluyeron que los síntomas debían estar presentes al menos durante 12 semanas (no necesariamente consecutivas) durante los últimos 12 meses. De ahí surgieron, en 1999, los criterios de Roma II (tabla 6), en los que además se definieron los subtipos de SII, con predominio de diarrea, predominio de estreñimiento o subtipo alternante (tabla 7) (12). Aunque con los anteriores criterios no se establecieron específicamente los subtipos, en los distintos estudios publicados también se han asignado los diferentes subtipos según el predominio defecatorio (tabla 8). Los criterios de Roma II han sido muy útiles a la hora de seleccionar a los pacientes para estudios fisiopatológicos o incluirlos en ensayos clínicos; sin embargo, pronto demostraron que tenían importantes limitaciones. Al ser excesivamente estrictos en los aspectos de duración y frecuencia de los síntomas, se estima que su utilización ha infravalorado la verdadera prevalencia del SII y, lo que es clínicamente más relevante, los ha hecho poco útiles en la práctica diaria.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de Roma II del SII.

<p>Al menos 12 semanas, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses anteriores de:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dolor o malestar abdominal- y/o 2 ó más de las siguientes:<ul style="list-style-type: none">• Mejoría con la defecación• Asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones• Asociado a un cambio en la consistencia de las deposiciones <p>Los siguientes síntomas no son esenciales, pero apoyan el diagnóstico y ayudan a establecer los subtipos de SII:</p> <ul style="list-style-type: none">• Frecuencia anormal de las deposiciones (>3/día ó <3/semana)• Alteración de la consistencia de las deposiciones: excesivamente duras, muy blandas o acuosas• Alteración del patrón defecatorio: esfuerzo excesivo, sensación de urgencia o de evacuación incompleta en al menos el 25% de las deposiciones• Moco en las deposiciones• Hinchazón o distensión abdominal en más del 25% de los días

Tabla 7. Subtipos de SII según los criterios de Roma II.

Los criterios de Roma II definen los subtipos de SII mediante los siguientes síntomas:

1. Menos de 3 deposiciones por semana
2. Más de 3 deposiciones por día
3. Deposiciones duras o en bolas
4. Deposiciones blandas o líquidas
5. Esfuerzo excesivo durante la defecación
6. Urgencia defecatoria
7. Sensación de evacuación incompleta
8. Presencia de moco en las deposiciones
9. Sensación de hinchazón o distensión abdominal

Se considera como subtipo:

- Con predominio de diarrea cuando están presentes:
 - 1 ó más de los síntomas enumerados como 2, 4 ó 6 y ninguno de 1, 3 ó 5.
 - 2 ó más de los síntomas enumerados como 2, 4 ó 6 y uno de 1 ó 5.
- Con predominio de estreñimiento cuando:
 - 1 ó más de los síntomas enumerados como 1, 3 ó 5 y ninguno de 2, 4 ó 6.
 - 2 ó más de los síntomas enumerados como 1, 3 ó 5 y uno de 2, 4 ó 6.
- Alternante cuando no reúne ninguna de las combinaciones anteriores.

Tabla 8. Distribución de los subtipos de SII según los distintos criterios diagnósticos.

	Estreñimiento	Diarrea	Alternante
Manning (≥ 2) ^{73,94}	35%	38%	27%
Manning (≥ 3) ⁹⁵	46%	34%	20%
Roma I ⁹⁶	26%	36%	38%
Roma II ⁹⁷	44%	29%	27%

Con el fin de mejorar los criterios diagnósticos para ser aplicables tanto para estudios epidemiológicos, como para la práctica clínica o la selección de pacientes para ensayos clínicos, se creó el Comité Internacional de Trastornos Funcionales Intestinales, formado por 87 expertos en los distintos temas. De este comité, nacieron los últimos criterios de Roma III, que se publicaron en el año 2006 (tabla 9) (14, 15). Los principales cambios de los criterios de SII de Roma III con respecto a los criterios previos de Roma II fueron (98): a) la modificación del tiempo de evolución necesario para establecer el diagnóstico; siendo necesario que los síntomas hayan aparecido al menos 6 meses antes del diagnóstico y estén activos en los últimos 3 meses, lo que los hace menos restrictivos que los Roma II (12 semanas de síntomas en los últimos 12 meses); b) los subtipos de SII, diarrea, estreñimiento y alternante se determinarán fundamentalmente por la consistencia de las heces, evaluada según la escala de Bristol (*Bristol Stool Scale - Bristol Stool Chart*). Esta escala es una tabla visual diseñada para clasificar la forma de las heces en siete grupos. Fue desarrollada por Heaton y Lewis en la Universidad de Bristol y publicada en 1997 (tabla 10) (99); y finalmente c) el síndrome del dolor abdominal funcional se ha separado de los trastornos funcionales intestinales, siendo ahora una categoría independiente.

Tabla 9. Criterios diagnósticos de Roma III del SII.

- Dolor o molestia abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses
- y/o 2 ó más de los siguientes:
 - Mejora con la defecación
 - Comienzo asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
 - Comienzo asociado con un cambio en la consistencia de las deposiciones

Tabla 10. Clasificación de las deposiciones según su forma y consistencia: Escala de Bristol.

- Los siete tipos son:
- Tipo 1: Bolas duras y separadas (difíciles de evacuar)
 - Tipo 2: Bolas duras y unidas, heces caprinas
 - Tipo 3: Como una salchicha con superficie cuarteada
 - Tipo 4: Como una salchicha o una serpiente, lisa y suave
 - Tipo 5: Bolas blandas con los bordes definidos (fáciles de evacuar)
 - Tipo 6: Bolas blandas con los bordes desiguales
 - Tipo 7: Acuosas (líquidas)
- Interpretación:
- Los tipos 1 y 2 representan heces duras, tránsito lento (estreñimiento)
 - Los tipos 3 y 4 heces blandas, tránsito regular
 - Los tipos 5, 6 y 7 heces como puré o líquidas, tránsito muy rápido (diarrea)

Utilidad de los criterios diagnósticos

La aplicación de criterios diagnósticos en el SII podría ser útil para diferenciarlo, de una forma sencilla, de las enfermedades orgánicas que cursan con síntomas semejantes. Con ello, se conseguiría una reducción del número de exploraciones complementarias necesarias para excluir lesiones orgánicas cuando se sospecha un trastorno funcional, y por tanto, en aras de la eficiencia por la disminución del gasto sanitario. Por otro lado, la utilización de criterios específicos para el SII debería permitir diferenciar el SII de otros trastornos funcionales. Sin embargo, debido a la elevada prevalencia del SII, es frecuente que exista solapamiento con otros trastornos funcionales, como la dispepsia funcional, o la posibilidad de que se asocie con enfermedades orgánicas, como la ERGE (100-105).

La capacidad discriminadora de los criterios entre la patología orgánica y funcional, es discutible. En el primer estudio de Manning y cols., el 94% de los pacientes con SII cumplían dos o más de los criterios, frente al 46% en los pacientes con patología orgánica (9). Estudios posteriores demostraron que la probabilidad diagnóstica se incrementaba al aumentar el número de criterios que cumple un determinado paciente (93). Sin embargo, otros autores encontraron que la especificidad de los criterios de Manning para el diagnóstico de SII era baja (106, 107) y que ésta dependía del sexo y de la edad de los pacientes: menor en los hombres y en edades avanzadas (108). En 1984, Kruis y cols. a la vista de estos resultados, diseñaron una puntuación que tenía en cuenta no sólo la sintomatología, sino también la exploración física, los resultados de los parámetros sanguíneos y la determinación de sangre oculta en las heces (109). Posteriormente se vio que esta valoración era poco sensible en la diferenciación entre enfermedad orgánica y funcional, y que añadía pocas ventajas respecto a la simple valoración clínica según los criterios de Manning, ya que no aumentaban su sensibilidad (110). A este respecto, Cash y cols. (111) realizaron una amplia revisión en la que comprobaron que los hallazgos de diferentes exploraciones diagnósticas como,

parámetros bioquímicos (velocidad de sedimentación glomerular [VSG], proteína C reactiva [PCR]), hormonas tiroideas, determinación sérica de anticuerpos antigliadina y antiendomiso, estudios de las heces (coprocultivos, parásitos o sangre oculta en heces), pruebas de hidrógeno espirado (lactosa, fructosa o glucosa), tránsito gastrointestinal baritado, tomografía axial computarizada (TAC) o colonoscopia, eran semejantes en pacientes con SII que en la población general, a excepción de las exploraciones relacionadas con la enfermedad celiaca. El mismo autor recientemente (112), realizó un estudio prospectivo en el que evaluó el valor diagnóstico de las distintas exploraciones diagnósticas en 250 pacientes con sospecha de SII. De nuevo concluyó que, los resultados eran semejantes en pacientes con SII que en la población general, excepto cuando predominaba la diarrea, en el que la determinación sérica de anticuerpos antigliadina y antiendomiso era la única prueba con utilidad clínica (tabla 11). García Rodríguez y cols. (113) estimaron la tasa de incidencia del SII y de la dispepsia funcional en la población general. Además, recogieron los casos de EII o cáncer colorrectal que se diagnosticaron durante el estudio de los pacientes afectados de estos trastornos funcionales. Tras un año de seguimiento, el riesgo de detectar un caso de cáncer colorrectal entre los pacientes con SII era prácticamente similar al de la población general; sin embargo, se obtuvo un riesgo significativamente mayor de detectar EII entre los pacientes inicialmente diagnosticados de SII (RR: 16,3; IC 95%). No se encontró asociación entre la dispepsia funcional y la EII o el cáncer colorrectal. Los resultados obtenidos apoyaron la posible asociación entre el SII y la EII.

Tabla 11. Probabilidad de presentar diversas enfermedades orgánicas en pacientes que cumplen criterios de SII respecto a la población general (112).

	Pacientes con SII	Población general
EI/Colitis	0,51-0,98%	0,3-1,2%
Cáncer colorrectal	0-0,51%	4-6%
Infección gastrointestinal	0-1,7%	NE
Alteración tiroidea	6%	5-9%
Malabsorción lácteos	22-26%	25%
Enfermedad celíaca	4,7-11%	0,6-2%

NE: no evaluado

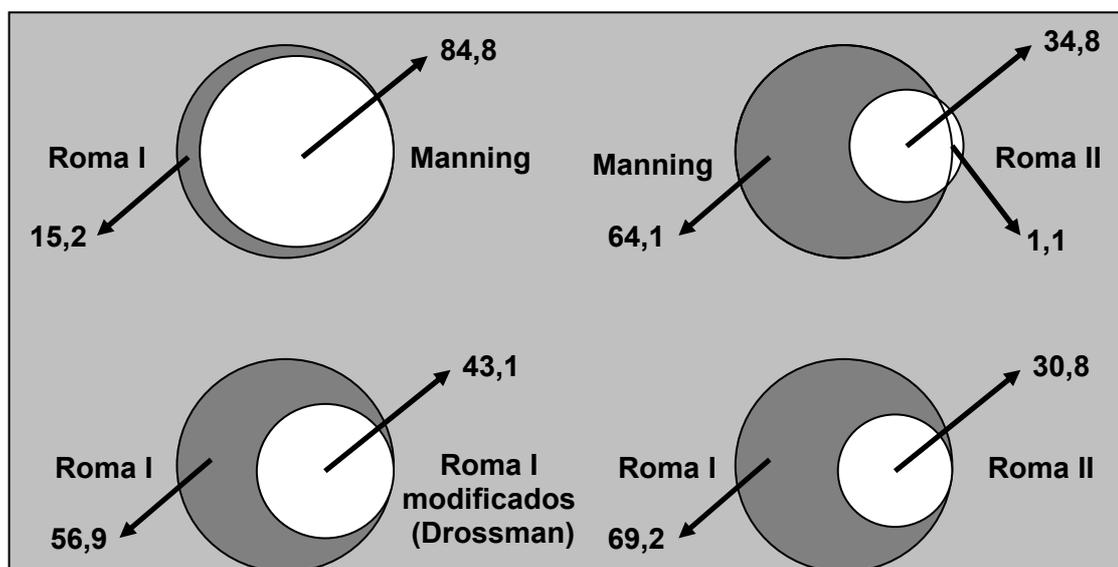
Actualmente, se ha optado por definir clínicamente el SII, dejando a criterio del clínico la necesidad de descartar patología orgánica. Por tanto, no existe un algoritmo de decisión estricto para excluir las posibles enfermedades digestivas o extradigestivas que semejan el SII, sino que las exploraciones complementarias se deben indicar de acuerdo con el grado de sospecha y las características individuales de cada paciente.

Además de la escasa capacidad discriminadora entre los procesos orgánicos y funcionales, la utilización de los criterios clínicos conlleva otros inconvenientes. Entre ellos, la disparidad en cuanto a la valoración de la intensidad y duración de los síntomas, siendo unos criterios excesivamente estrictos (criterios de Roma II) y otros, excesivamente laxos (criterios de Manning). Se sabe que los pacientes diagnosticados con criterios de Roma II, presentan estados más graves de su enfermedad con respecto a los pacientes diagnosticados con los de Manning.

Hay que tener en cuenta que muchos de los estudios publicados hasta el momento, no dejan claro la versión del cuestionario que se utiliza (114). Por otro lado, los estudios que comparan los criterios de Roma I y Roma II, se basan la mayoría de ellos, en los algoritmos de Roma II aplicados retrospectivamente a los pacientes a los que se les había administrado previamente un cuestionario de

Roma I. Se trata de cuestionarios diferentes, y el conjunto de criterios de uno no parece estar representado exactamente por el conjunto del otro. Así, más de dos tercios de los pacientes diagnosticados con criterios de Roma I, no cumplen los de Roma II, de forma que quedarán sin diagnóstico definitivo, e igualmente si utilizamos los criterios de Manning y los de Roma I o II, probablemente por la necesidad de la existencia de dolor abdominal en los criterios de Roma (115-118) (figura 1). Esta diferencia se debe, entre otros, a la duración de los síntomas que se precisa para hacer el diagnóstico según cada criterio diagnóstico. En el caso de los criterios de Roma II, deben cumplirse al menos durante 12 semanas, en los últimos 12 meses; sin embargo se ha visto que las preguntas diseñadas para conseguir que los pacientes determinen si ese es el tiempo en el que han presentado los síntomas, son largas y complicadas. En estudios piloto, este requerimiento de los criterios de Roma II, por sí mismo redujo la prevalencia de SII alrededor del 50%. Ello ha hecho que los últimos criterios de Roma publicados, los de Roma III, vuelvan al marco temporal de las 12 semanas, como se utilizó en los criterios de Roma I modificados.

Figura 1. Concordancia de prevalencias del SII, según distintos criterios diagnósticos.



Adaptada de Mearin y cols. *Med Clin (Barc)* 2007 10;128(9):335-43

Los criterios de Roma III han pretendido conseguir un equilibrio, no siendo demasiado estrictos ni excesivamente laxos, pero todavía existen pocos datos sobre cuál es la prevalencia del SII de acuerdo con los nuevos criterios de Roma III. Dado que son menos estrictos que los de Roma II, es de suponer que las cifras se acercarán más a las obtenidas previamente con los criterios de Roma I. De cualquier forma, la situación ideal sería disponer de instrumentos (criterios), que permitan identificar las diferentes prevalencias con las que los distintos síntomas compatibles con el SII (con mayor o menor intensidad y frecuencia), estén presentes en la población general.

Es importante conocer el motivo por el que se utilizan los criterios y los cuestionarios derivados de los mismos. Los criterios de Roma se han utilizado como criterios de inclusión en ensayos clínicos, donde la exclusión de síntomas o enfermedades coexistentes es muy importante. El uso de criterios de exclusión tiene como objetivo evitar síntomas de confusión que podrían interferir con la interpretación de los datos del ensayo. Por ejemplo, muchos de los tratamientos que se ensayan en el SII, tienden a producir diarrea o estreñimiento, y es obvio que los investigadores prefieran excluir a los pacientes con esta sintomatología. Sin embargo, tanto si hay auténticos subtipos de SII como si no, un cuestionario que pretende determinar la prevalencia de SII en una población debería evitar exclusiones. Por tanto, el diseño de cuestionarios basados en criterios para investigaciones epidemiológicas debe ser diferente al que se utiliza para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. De igual forma, un cuestionario que se va a administrar a un paciente en la práctica clínica debe de ser diferente al que se emplee en investigaciones o ensayos.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia del SII

El SII es el TFD más frecuente, lo que comporta una gran repercusión sanitaria, social y económica. Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos de prevalencia sobre amplias muestras aleatorias extraídas de la población general, la mayoría en EEUU y Gran Bretaña, con resultados que oscilan entre un 3 y un 22% (2, 3, 119). Esta diferencia se debe principalmente a los criterios diagnósticos empleados y al tamaño de la muestra de población estudiada. Se conoce que incluso partiendo de una misma población, se obtienen resultados diferentes en función del número de criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Si se utiliza un umbral muy sensible para definir el diagnóstico del SII, como cumplir dos de los criterios de Manning, las tasas de prevalencia se aproximan al 20%, en cambio si se utiliza una definición más estricta, como cumplir los criterios de Roma II, la tasa de prevalencia es mucho menor (inferior al 5%) (7). Pero independientemente de los criterios diagnósticos que se utilicen, todos los estudios demuestran que el SII es muy frecuente, con tasas de prevalencia muy superiores a las de enfermedades gastrointestinales orgánicas, como la EII.

Prevalencia de SII en países occidentales

La mayoría de los estudios de prevalencia de SII, se han realizado con muestras poblacionales de EEUU y Gran Bretaña (tabla 12). Los primeros estudios, publicados en los años 80, se realizaron en grupos de población limitados, principalmente estudiantes y personal sanitario, y en ellos ya se demostró la elevada prevalencia de SII (120-123). Posteriormente, se han publicado numerosos estudios con muestras más amplias, aleatorizadas y extraídas de la población general. El primer estudio sobre la prevalencia de SII en EEUU fue publicado por Talley y cols. (71), obteniendo una prevalencia del 17% y 12,8%, según se tomaran 2 ó 3 criterios de Manning. Posteriormente, utilizando los criterios de Roma I,

Drossman y cols. obtuvieron una prevalencia del 9,4% (74). En Canadá, Thompson y cols. (84) analizaron la prevalencia de los TFD, siendo los más frecuentes los trastornos funcionales intestinales con un 41,6%, y dentro de éstos el SII, seguidos de los trastornos funcionales esofágicos con un 28,9%. Se utilizaron los criterios de Roma I y II y se concluyó que la concordancia entre ambos criterios era alta, dado que no encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las prevalencias de SII del 13,5% y 12,1, respectivamente.

En Europa, la prevalencia varía entre un 9 y un 22% entre diferentes países. En el año 2003, Hungin y cols. (124) realizaron un estudio en el que participaron ocho países europeos, incluida España, con un tamaño muestral de más de 40.000 sujetos, a los que se les entrevistó telefónicamente. Se utilizaron los criterios de Manning, Roma I y Roma II, para identificar los pacientes con SII y las prevalencias obtenidas fueron de 6,5%, 4,2% y 2,9%, respectivamente (menos de la mitad habían sido formalmente diagnosticados de SII previamente). Se observó la diversidad en cuanto a la prevalencia de SII entre los diferentes países, oscilando entre el 6,2% en los Países Bajos y el 12% en Italia. En los individuos que cumplían criterios de SII, se obtuvo una mayor prevalencia de ERGE, dispepsia funcional, depresión o antecedentes de apendicectomía. Además, se evaluó la utilización de recursos sanitarios mediante las consultas médicas realizadas (90% en Atención Primaria y 17% a nivel hospitalario) y la prescripción de fármacos (69%).

La primera investigación poblacional de síntomas intestinales funcionales en Gran Bretaña, fue realizada por Thompson y cols. en 1980, y en ella se obtuvo una prevalencia de SII del 14% (92). Los mismos autores determinaron la prevalencia de SII en una muestra de 255 individuos que acudían a diferentes Centros de Atención Primaria de Bristol, para consultar por sus síntomas intestinales. Se utilizaron los criterios de Manning (≥ 2 criterios) y los de Roma I y se obtuvieron prevalencias del 29% y 22,7%, respectivamente. Se diagnosticaron enfermedades orgánicas digestivas en 6 de los pacientes (8%), dos de ellos de EII (2).

Posteriormente, se publicaron otros dos estudios, utilizando los criterios de Manning, siendo las prevalencias de SII de 21,6% (≥ 2 criterios) y 9,5% (≥ 3 criterios), respectivamente (72, 73). En Francia, el primer estudio epidemiológico del SII, publicado en 1986, estimó que el 20% de la población general tenía síntomas gastrointestinales sin causa orgánica: 13% con SII y 7% con estreñimiento crónico (107). Los mismos investigadores, aplicando los criterios de Manning (≥ 2 criterios) obtuvieron una prevalencia del 13,8% (96). Recientemente, se estimó la prevalencia e incidencia de SII según los criterios de Roma II, en una muestra representativa de la población francesa ($n=20.000$), siendo los resultados del 4,7% y 3,6%, respectivamente (85).

En nuestro medio se conocen dos estudios de prevalencia de SII sobre la población general. En el primero, se aplicaron los criterios de Roma I, en una muestra aleatorizada de 264 individuos de la población de Motril (Granada), y se obtuvo una prevalencia del 13,6% (8). En el segundo, publicado en el año 2001, se tomó una muestra representativa de la población general española de 2.000 individuos. Se utilizaron los distintos criterios diagnósticos más conocidos hasta el momento, criterios de Manning, de Roma I, de Roma I modificados o de Drossman y los criterios de Roma II, obteniendo prevalencias del 10,3%, 12,1%, 4,9% y 3,3%, respectivamente. Estos resultados confirmaron la gran disparidad en la prevalencia de SII, en función de los criterios diagnósticos utilizados (7).

Prevalencia de SII en países orientales

Los estudios epidemiológicos iniciales establecieron que el SII era un problema más frecuente de los países occidentales, sin embargo, estudios posteriores realizados en Asia y África determinaron que el SII era una entidad muy prevalente a nivel mundial (tabla 13).

Tabla 12. Estudios epidemiológicos de SII en diferentes países occidentales.

Autores	Características sociodemográficas	n (tasa de respuesta)	Edad media (IC o rango)	Criterios diagnósticos	Total	SII (%)	
						Mujeres	Hombres
Gaburri y cols. ⁷⁰	Italia (Umbria) Personal sanitario	533 (nd)	≥18	≥3 Manning	8,6	nd	nd
Talley y cols. ⁷¹	EEUU (Olmsted, Minnesota) Raza blanca 99%	1.021 (82%)	50 (30–64)	≥2 Manning ≥3 Manning	17,0 12,8	18,2 13,6	15,8 12,1
Heaton y cols. ⁷²	Gran Bretaña Población urbana	1.896 (72%)	Mujeres 25–69 Hombres 40–69	≥3 Manning	9,5	13,0	5,0
Jones y Liderad ⁷³	Gran Bretaña (Southampton y Andover, Hampshire)	2.280 (71%)	Por estratos (20–90)	≥2 Manning	21,6	24,3	18,7
Drossman y cols. ⁷⁴	EEUU Raza blanca 95%	5.430 (66%)	49 ± 16	Roma I	9,4	14,5	7,7
Schlemper y cols. ⁷⁵	Holanda Japón	500 (nd) 231 (nd)	48 (22-71) 48,8 (22-71)	≥2 Manning	9 25	21 31	7 23
Kay y cols. ⁷⁶	Dinamarca (Copenhague)	4.581 (79%)	Por estratos (30-60)	Criterios*	6,6	7,7	5,6
Taub y cols. ¹²⁵	EEUU Raza negra 26,9%	1.344 (87%)	21,2 ± 5,6	≥3 Manning	16,9 (r.negra) 15,0 (r.blanca)	19,1 18,0	9,7 9,1

*Criterios: Alteración del hábito defecatorio y mejoría del dolor abdominal tras la defecación; **nd**: no disponible

Autores	Características sociodemográficas	n (tasa de respuesta)	Edad media (IC o rango)	Criterios diagnósticos	Total	SII (%)	
						Mujeres	Hombres
Talley y cols. ⁷⁸	Australia (Penrith, Sidney)	1.500 (64%)	45,2 (≥18)	≥2 Manning Roma I	13% 12%	nd nd	nd nd
Zuckerman y cols. ¹²⁶	EEUU (El Paso, Texas) 36% vs 64%*	1.014 (98,6%)	30,5 ± 9,3	Drossman	21,8 (blancos) 16,9(hispanos)	nd nd	nd nd
Osterberg y cols. ⁷⁹	Suecia (Estocolmo)	5.000 (54%)	31,5 (18-45)	Roma I	10,6	13,3	7,4
Boyce y cols. ⁸⁰	Australia (Penrith, Sidney)	4.500 (72%)	43,8 (≥18)	Manning Roma I Roma II	13,6 4,4 6,9	17,2 6,4 9,2	9,8 2,2 4,6
Mearin y cols. ⁷	España	2.000 (76%)	Por estratos (≥18)	≥3 Manning Roma I Roma II Drossman	10,3 12,1 3,3 4,9	14,8 16,8 4,6 7,8	5,6 7,2 1,9 1,8
Talley y cols. ⁸¹	Nueva Zelanda (Dunedin)	1.037 (86%)	(3–26)	≥2 Manning Roma II	12,7 4,3	14,6 5,3	10,8 3,3
Thompson y cols. ⁸⁴	Canada	2.001 (57%)	Por estratos (≥18)	Roma I Roma II	13,5 12,1	18,1 15,2	8,5 8,7
Dapigny y cols. ⁸⁵	Francia	20.000 (75.6%)	Por estratos (≥18)	Roma II	4,7	5,7	3,7
Wigington y cols. ¹²⁷	EEUU (Jackson, Mississippi) 67.7% vs 32.3%**	1.303 (84%)	36,4 vs 40.4**	Roma II	Global 9,6 7,9 vs 13,1**	nd 8,2vs13,4	nd 6,9vs12,5
Vandvik y cols. ⁸⁷	Noruega (Oppland)	1.1078 (42%)	Por estratos (30-75)	Roma II	8,4	9,8	6,3

*Comparación individuos de raza blanca vs origen hispano; **Comparación individuos de raza negra (afroamericanos) vs raza blanca; **nd**: no disponible

Tabla 13. Estudios epidemiológicos de SII en diferentes países orientales.

Autores	Características sociodemográficas	n (tasa de respuesta)	Edad media (IC o rango)	Criterios diagnósticos	Total	SII (%)	
						Mujeres	Hombres
Olobuyide y cols. ⁷⁷	Nigeria Estudiantes Medicina	400 (84%)	(18-30)	≥2 Manning	30	48	24
Masud y cols. ⁸²	Bangladesh Población rural	2.426 (95,4%)	32,3 ± 14,2	Roma I Roma II	24,4 8,5	27,7 10,7	20,6 5,8
Kwan y cols. ⁸³	China (Hong Kong)	1.797 (56%)	44,9 (18-89)	Roma II	6,6	nd	nd
Kanazawa y cols. ⁸⁶	Japón	417 (nd)	33 ± 2	Roma II	14,2	15,5	12,9
Dai y cols. ⁸⁸	China (Zhejiang) Universitarios	1.172 (97,8%)	21,8 ± 3,2 (18-27)	Roma II Roma III	4,7 10,4	5,5 13,9	4,1 7,5
Ladep y cols. ⁸⁹	Nigeria (Jos)	418 (95,6%)	32 (18-50)	Roma II	33	31,5	34,2
Sperber y cols. ⁹⁰	Israel	1.839 (54%)	45 (nd)	Roma II Roma III	2,9 11,4	3,7 13,0	1,8 9,5
Solhpour y cols. ⁹¹	Irán (Theran)	6.526 (87,8%)	35,6 (10-85)	Roma III	4	nd	nd

nd: no disponible

Factores demográficos que pueden influir en la prevalencia del SII

Sexo

En la mayoría de los estudios epidemiológicos se observa una mayor prevalencia de SII en el sexo femenino, con independencia del criterio diagnóstico utilizado (tablas 12 y 13). Así, en el estudio epidemiológico realizado en la población general española, se observó que la prevalencia era entre 2 y 4 veces mayor en mujeres que en hombres (7). En EEUU, la prevalencia de SII aplicando al menos dos de los criterios de Manning es del 20% en mujeres y 15,5% en hombres, (94). Utilizando los criterios de Roma I la prevalencia por sexos se reduce a 14,5% y 7,7%, respectivamente (74). En Gran Bretaña, cuando se utilizan al menos 2 ó 3 de los criterios de Manning para el diagnóstico de SII, la prevalencia es del 24,3% (2 criterios) y 13,1% (3 criterios) en mujeres y del 18,7% (2 criterios) y 5% (3 criterios) en hombres (72, 73).

La variable sexo, además de influir sobre la prevalencia de SII, también ha mostrado tener relación con la sintomatología. Se han descrito algunos síntomas más frecuentes en las mujeres, como la emisión de moco rectal, la sensación de evacuación incompleta, la distensión abdominal o la presencia de heces caprinas (128). El sexo influye también en el subtipo de SII, siendo los subtipos con predominio de estreñimiento y alternante, más frecuentes en las mujeres (80%), mientras que el subtipo con predominio de diarrea se distribuye por igual entre ambos sexos (97).

Recientemente, se publicó un estudio en el que se evaluaba si la prevalencia del SII en función del sexo, podía verse influenciada por el tipo de criterios diagnósticos utilizados (criterios de Manning, Roma I o Roma II). Las diferencias que se encontraron (no significativas), no se atribuyeron a la presencia de la enfermedad según el sexo (129).

Edad

Existen datos contradictorios acerca de si el SII aumenta o disminuye con la edad. Algunos estudios indican que la prevalencia de SII tiende a disminuir con la edad (74, 76), mientras que otros, concretamente los realizados en poblaciones británicas, la prevalencia es mayor en edad avanzada (72, 73). Sin embargo los datos obtenidos del análisis específico de grupos de mayor edad (>65 años), muestran que la prevalencia de SII es inferior a la de la población general (130, 131).

Raza

La raza podría influir en la aparición del SII, tanto por motivos genéticos como por motivos culturales o relacionados con los hábitos higiénico-dietéticos. Para obtener estas respuestas, se han realizado estudios con grupos de diferentes razas, dentro de una misma comunidad. En EEUU se publicaron varios estudios, uno de ellos comparando estudiantes de raza blanca con estudiantes de raza negra, sin encontraron diferencias (15% vs 16,9%) (124). En otro se compararon individuos de raza blanca hispanos y no hispanos, y se obtuvo una prevalencia significativamente menor en los primeros (16,9% vs 21,8%) (125). En Minnesota con una muestra representativa (n=990), se comparó la población americana africana de la blanca, y se obtuvo una prevalencia global del 9,6%, utilizando los criterios de Roma II, siendo menor en los americanos africanos que en los blancos (7,9% vs 13,1%) (126). Posteriormente, otro grupo de autores realizaron un estudio en Singapur, y no encontraron diferencias entre las distintas etnias que incluyeron en su investigación: indios, chinos y malayos (132). En una investigación realizada en Oriente Medio, que comparó la prevalencia del SII entre judíos y palestinos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (133). Sin embargo, se ha visto que en una misma población, los cambios en las formas básicas de vida pueden influir en la prevalencia del SII. Por ejemplo, se observó que los beduinos de Israel que llevan una vida rural y nómada presentan SII con

menos frecuencia que aquellos que viven en las ciudades (ambiente urbano), con prevalencias del 5,8 y 9,4%, respectivamente (134).

Estatus social

La facilidad de acceso a la asistencia y gratuidad del sistema sanitario podría jugar un papel en la prevalencia del SII. Sin embargo, los pocos estudios realizados al respecto, no han permitido determinar si los aspectos socioeconómicos afectan a la tasa de prevalencia del SII, en comparación con otras enfermedades (123). Talley y cols. publicaron dos estudios sobre la prevalencia de SII en la población general de EEUU y Australia (101, 152). De los pacientes con SII, un 25% y 73%, respectivamente, consultaron con su médico por este motivo. Esta amplia diferencia de porcentajes podría explicarse por la facilidad que tienen los individuos de Australia al acceso a la asistencia sanitaria.

Incidencia del SII

No existen estudios prospectivos que evalúen la tasa de incidencia del SII, sin embargo, a partir de estudios de prevalencia en la población general se ha podido estimar reinterrogando tras un periodo de tiempo establecido a los individuos que participaron inicialmente en estos estudios. Se conocen varios estudios europeos, concretamente en poblaciones danesa, sueca e inglesa, en los que la tasa de incidencia de SII oscila entre 0,5 y 2,1 por 1.000 individuos/año (3, 76, 135). En EEUU se han publicado varios estudios retrospectivos en los que establecen una tasa de incidencia de síntomas compatibles con el SII de entre 2 y 6,7 por 1.000 individuos por año (120, 136, 137).

Determinantes del patrón de consulta

Se sabe que no todas las personas que cumplen criterios diagnósticos de SII acuden a la consulta médica. Los datos obtenidos de la población española muestran que más de las dos terceras partes de los pacientes con SII solicitan

asistencia médica (5). Los motivos por los que unas personas la solicitan y otras no lo hacen, no está del todo aclarado. Algunos estudios indican que la razón principal se debe a la intensidad de los síntomas, mientras que otros apoyan los factores psicosociales como principales factores responsables. Talley y cols. concluyeron que la presencia de dolor abdominal frecuente e intenso era el factor que con más frecuencia se asociaba con la demanda de visitas médicas (138). Estos mismos resultados, ya se habían obtenido anteriormente en otros estudios (72, 139).

Por otro lado, una extensa literatura relaciona la búsqueda de asistencia sanitaria con los aspectos psicológicos. La mayoría de los estudios a éste respecto, han mostrado asociaciones entre el patrón de consulta y la existencia de somatizaciones, acontecimientos vitales estresantes o una peor percepción del estado de salud (74, 138, 140). Se conoce que los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los pacientes con SII son los trastornos depresivos, por ansiedad o por somatización y la cancerofobia. Estos trastornos son más frecuentes en los pacientes que consultan al médico, ya que entre los que no consultan, la prevalencia de los trastornos psiquiátricos es similar a la de la población general. En un estudio noruego (n=11.078), los individuos que cumplieron criterios de Roma II (8,4%), mostraron entre 2 y 3 veces más frecuentes, entidades como la fibromialgia o trastornos psiquiátricos, que en los sujetos sin SII. Además, presentaron peor calidad de vida, siendo la severidad de los síntomas el mayor predictor de la misma (87).

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática (1983-2008), sobre la principal comorbilidad digestiva y extradigestiva descrita en el SII (tabla 14) y sus posibles mecanismos psicopatológicos comunes. La principal conclusión que aporta es que los pacientes con SII y con elevado número de comorbilidad somática asociada, presentan mayores niveles de síntomas de ansiedad y depresión, así como peor calidad de vida (141).

Tabla 14. Comorbilidad digestiva y extradigestiva asociada al SII.

Comorbilidad digestiva	Comorbilidad extradigestiva
Dispepsia funcional	Dolor pélvico crónico
EII	Fibromialgia
ERGE	Hiperreactividad bronquial
Estreñimiento funcional	Migrañas
Incontinencia anal	Palpitaciones
Intolerancia HdC	Síndrome de fatiga crónica
	Síndrome premenstrual

HdC: hidratos de carbono

La educación durante la infancia también juega un papel importante en el desarrollo del SII y en la búsqueda de asistencia sanitaria. Estudios sobre el comportamiento de los hijos de padres con SII, muestran que el enfoque que los padres adoptan cuando los hijos expresan molestias gastrointestinales, influye en el futuro comportamiento del niño (142). A unos, se les enseña que las molestias disminuirán a lo largo del tiempo, mientras que a otros se les recompensa de manera directa o indirecta cuando tienen síntomas, lo que refuerza la expresión de los síntomas gastrointestinales. También, se ha descrito que el maltrato en sus diversas formas (físico, sexual o psicológico) y momentos de la vida, puede influir en la presencia de SII. Longstrech y cols. (143) detectaron que los pacientes con SII presentaban mayores tasas de maltrato que los controles asintomáticos, y que a su vez, los que buscaban asistencia sanitaria tenían tasas incluso más elevadas. También, los antecedentes de abuso físico o sexual, se asociaron con síntomas más graves de SII.

Finalmente, otro de los factores que influyen en la decisión de consultar al médico, es la facilidad de acceso y gratuidad del sistema sanitario. Talley y cols. en dos de sus estudios de prevalencia del SII en EEUU y Australia, determinaron que un 25% y 73% de los pacientes con SII respectivamente, había consultado con su

médico por este motivo (78, 94). Como se refiere anteriormente, esta amplia diferencia de porcentajes podría explicarse por la facilidad que tienen los individuos de esta última población al acceso a la atención sanitaria (prácticamente la totalidad de los australianos).

FISIOPATOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

Una de las características definitorias del SII, compartida con el resto de trastornos funcionales, es el desconocimiento de su etiología y en gran medida de sus mecanismos fisiopatológicos. El SII se considera un trastorno multifactorial, en el que en la mayoría de los casos no existe una causa conocida que lo origine, aunque puede estar relacionado con el antecedente de acontecimientos estresantes previos, como por ejemplo, una GEA. Los factores etiopatogénicos más estudiados, son los relacionados con la función digestiva, como alteraciones de la motilidad o de la sensibilidad visceral y también, los factores psicológicos o ambientales. Recientemente, se han incorporado nuevas teorías, como la existencia de una agregación familiar que apoyaría la influencia de factores genéticos o de fenómenos inflamatorios, que podrían ser el origen de la hipersensibilidad de las terminaciones nerviosas de la pared intestinal, contribuyendo a inducir o perpetuar los síntomas (tabla 15) (144-151).

Tabla 15. Principales mecanismos fisiopatogénicos descritos del SII.

- Alteraciones de la motilidad digestiva
- Hipersensibilidad visceral
- Factores genéticos
- Factores ambientales
- Mecanismos inflamatorios y postinfecciosos
- Morbilidad psicológica
- Abuso físico y sexual

Alteraciones de la motilidad digestiva

Durante muchos años se han considerado las alteraciones de la motilidad digestiva, el principal factor fisiopatológico del SII. Se ha descrito que algunos pacientes afectados de SII del subtipo con predominio de diarrea, presentan un tránsito intestinal y colónico rápido, mientras que los pacientes con SII subtipo estreñimiento, tienen enlentecido el tránsito (152). Sin embargo, otros estudios mostraron que estas alteraciones son poco relevantes y que no se correlacionan bien con los síntomas percibidos. Los pacientes con SII tienen patrones motores en el tracto intestinal similares cualitativamente a los observados en controles sanos, aunque su respuesta a distintos estímulos, como la ingesta, el estrés o la inyección de colecistoquinina, es en muchos casos, cuantitativamente diferente (153).

Por otro lado, la distensión abdominal y el meteorismo son quejas frecuentes, y a menudo relacionadas con el SII. Algunos estudios han intentado estimar el perímetro abdominal o la cantidad de gas del tracto intestinal, para poder interpretar los síntomas de estos pacientes, con resultados controvertidos. Mediante técnicas radiológicas (radiografía simple o volumetría mediante TAC) se han determinado las dimensiones abdominales y los volúmenes de gas que contiene el intestino en un momento determinado, sugiriendo que el gas intestinal está aumentado en el SII (154). Lewis y cols. (155) utilizaron la tomografía de potenciales para obtener una medida dinámica del perímetro abdominal en voluntarios sanos, y observaron fluctuaciones relevantes a lo largo de un período de 24 horas, aumentando tras la ingesta y reduciéndose durante el sueño. Sin embargo, a excepción del período postprandial, no hubo correlación entre la percepción subjetiva de un cambio del perímetro abdominal y el cambio real medido. Hay que tener en cuenta, que los cambios del contenido o volumen de gas no implican necesariamente un aumento de la producción de gas. Por el contrario, Serra y cols. (156) observaron que los pacientes con SII retenían gas y ello se correlacionaba con la intensidad de los síntomas de malestar y distensión

abdominal (incluso con retenciones mínimas de gas). Esta retención está favorecida de forma fisiológica por la ingesta de lípidos, ya que se ha visto en los pacientes con SII que a menor ingesta de lípidos mayor es la retención de gas (157).

En principio se asumió que la distensión abdominal relacionada con el gas, que con frecuencia es el síntoma más molesto en el SII, representaba un trastorno de la percepción puesto que los métodos aparentemente objetivos que evalúan el volumen abdominal no detectaron ningún aumento en el SII. Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda esta afirmación, ya que la distensión puede ser reflejo de los efectos de la retención del gas, y sí se trate de una auténtica distensión. Por todo ello, la fisiopatología de los síntomas no queda del todo aclarada por las alteraciones de la motilidad digestiva. Estudios más detallados y dinámicos sobre los cambios de la distensión a lo largo del tiempo, junto con las observaciones de la producción, tránsito o evacuación del gas, puede que finalmente revelen el origen de estos síntomas del SII.

Alteraciones de la percepción visceral

La falta de correlación entre los síntomas y las alteraciones de la motilidad hizo crecer el interés en los trastornos de la sensibilidad visceral como mecanismos fisiopatológicos responsables del SII. Se consideran uno de los factores que mejor explican la sintomatología del SII, de ahí que la mayor parte del desarrollo de nuevos fármacos se haya dirigido a corregir este tipo de alteración.

Antes de abordar las alteraciones de la percepción visceral, existen diferentes términos que deben ser aclarados como son, la hipersensibilidad, que es la excesiva percepción de estímulos que habitualmente no son dolorosos; la hiperalgesia, sensación aumentada de dolor en respuesta a determinados estímulos; la alodinia, que se define como la sensación dolorosa provocada por un determinado estímulo que previamente no había producido ninguna sensación; y finalmente, la hipervigilancia, que consiste en una continua atención del entorno

exterior y especial alerta a las amenazas, muy característica de los trastornos por estrés.

En 1973, Ritchie y cols. describieron por primera vez, que al distender el recto con un balón, los pacientes con SII presentaban mayores niveles de dolor que los controles sanos, (158). Desde entonces, numerosos estudios han confirmado estas observaciones en el colon y recto, incluso al comparar la respuesta de estos pacientes con la de los pacientes afectados de EII (159). Mertz y cols. propusieron en 1995, que la hipersensibilidad rectal podría ser un marcador biológico del SII (160). Mediante estudios de distensión intraluminal, se observó que los síntomas (dolor) se desencadenaban con grados de distensión significativamente menores en los pacientes con SII que en los controles sanos, lo que implica que los pacientes con SII perciben con mayor intensidad los estímulos que los sujetos sanos (hiperalgesia), o que perciben como dolorosos, estímulos que los controles sanos no llegan a sentir (alodinia) (161, 162).

A finales de los años 90, Whitehead y Palsson, se decantaron a favor de una interpretación psicológica de la hipersensibilidad visceral (163); sin embargo, la mayoría de los estudios descritos en la literatura apoyan la existencia de una causa fisiológica por diferentes motivos. En primer lugar, se sabe que los pacientes afectados de SII, con frecuencia perciben sensaciones rectales no dolorosas (tenesmo o urgencia rectal), es decir, aquellas que se esperaría que tuvieran poca influencia psicológica, a umbrales anormalmente bajos de distensión rectal (164, 165). En segundo lugar, la mayoría de los estudios han mostrado que los pacientes con SII tienen una tolerancia al dolor somático normal o elevada (166, 167). Por otro lado, la distribución somática del dolor referido inducido por distensión tanto en el intestino delgado como en el colon y recto, parece ser mayor en pacientes con SII que en voluntarios sanos, y esto tiende a ser más relevante en pacientes con umbrales sensitivos bajos más que en los que los presentan altos (168, 169). Y por último, los estudios no han podido demostrar ninguna relación entre los umbrales

sensitivos y los rasgos psicológicos como la ansiedad, la depresión o la neurosis (160, 163, 164, 170, 171).

El aumento de la sensibilidad visceral no sólo se limita a estímulos provocados como la distensión, sino que incluso algunos pacientes con SII pueden percibir como molestos, fenómenos fisiológicos, como pueden ser los movimientos intestinales (162). Además, este aumento de la sensibilidad podría generalizarse, ya que también parece relacionarse con un aumento de la sensibilidad cutánea a estímulos térmicos (172).

Factores genéticos o psicológico-ambientales

Recientes estudios han mostrado una mayor prevalencia de los TFD en determinadas familias, lo que ha hecho pensar en la posible participación de una agregación familiar en el SII e incluso la existencia de una predisposición genética.

En 1998, Morris-Yates y cols. (173) publicaron el primer estudio sobre la posible contribución genética en la etiopatogenia de los TFD. Incluyeron 698 pares de gemelos voluntarios, tomados del registro de gemelos de Australia (1984-1986), siendo aproximadamente la mitad univitelinos y la otra mitad bivitelinos. Concluyeron que la probabilidad de presentar TFD atribuidos a factores genéticos era de un 56,9% (concordancia entre gemelos univitelinos del 33,3% frente al 13,3% en bivitelinos) y a factores ambientales de un 43,1%. Complementario a este estudio, Levy y cols. (174) publicaron otro de similares características, en el que compararon el grado de concordancia entre gemelos uni y bivitelinos frente a la concordancia entre las madres y sus hijos gemelos. Se tomaron del registro de gemelos de Virginia (1915-1980) un total de 6.060 pares de gemelos, a los que se les autoadministró un cuestionario sobre diferentes problemas de salud (incluido el SII). Se observó que la probabilidad de que ambos hermanos tuviesen el SII era el doble entre gemelos univitelinos (17,2%), que entre bivitelinos (8,4%), lo que apoyaba la teoría de la contribución genética. Sin embargo, también se obtuvo una

mayor probabilidad de SII en los gemelos bivitelinos cuyos padres presentaban dicho trastorno, que en los que en uno de los gemelos (bivitelinos) también lo tuviera, lo que implicaría que el aprendizaje social (ambiente familiar), jugaría un papel igual o superior al de la carga genética. Comparando los resultados de éstos dos estudios, el grado de concordancia obtenido en el estudio australiano fue prácticamente el doble que en el americano de Levy. Esta diferencia podría explicarse por los distintos criterios de inclusión (trastornos funcionales intestinales en general en el estudio australiano o exclusivamente SII en el estudio americano) y el tamaño de la muestra, entre otros. No obstante la tasa de prevalencia de SII en el estudio de Levy fue de 2,6%, consistente con el 2,9% estimado para la muestra de Morry-Yates. Hay que recordar que en ninguno de los dos estudios se utilizaron los criterios de Manning o Roma para el diagnóstico de SII.

Otros dos estudios con gemelos, publicados en los años 2005 y 2006 respectivamente, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la concordancia del SII entre gemelos univitelinos y gemelos bivitelinos, apoyando la teoría del factor ambiental. En el primero (175), se incluyeron un total de 4.480 pares de gemelos de Gran Bretaña, y se obtuvieron prevalencias de SII del 17% y 16% en gemelos univitelinos y bivitelinos, respectivamente. En el segundo (176), se incluyeron 12.700 pares de gemelos del registro nacional de Noruega, y se obtuvo una prevalencia de SII del 5,4%; porcentaje más acorde con los obtenidos en los estudios anteriormente referidos. Además se observó, que el retraso del crecimiento fetal y el bajo peso al nacer (<1.500 gramos), eran condiciones que se asociaban con la aparición más temprana de síntomas y con la susceptibilidad para desarrollar SII en un futuro. Únicamente en el estudio inglés, se utilizaron criterios diagnósticos de SII (criterios de Roma II), de ahí la diferencia en cuanto a la prevalencia obtenida en este estudio con respecto a la de los otros tres (177).

Recientemente, se determinó la contribución de los factores genéticos, no solo del SII, sino también, de la ERGE y de la dispepsia funcional (178). En este

caso se utilizaron los criterios de Manning (≥ 2 criterios) y los de Roma I para el diagnóstico del SII. Se incluyeron un total de 986 pares de gemelos del registro de Minnesota y se obtuvo una prevalencia de SII del 12%. La concordancia de SII en los gemelos univitelinos fue significativamente mayor (0,47), en los gemelos bivitelinos (0,17), con lo que de nuevo los resultados apoyaron la posible contribución genética en el SII. Similares resultados se obtuvieron con la ERGE, pero no con la dispepsia funcional. Sin embargo, al ajustar mediante una escala de síntomas de ansiedad y depresión y la presencia o severidad de estos trastornos, no se observaron los mismos resultados en el SII y en la ERGE. A este respecto, Wojczynski y cols. (179), se preguntaron si existía algún factor genético que influyera en la aparición conjunta de SII y depresión mayor. Se incluyeron 29.616 pares de gemelos del registro nacional de Suecia, de los cuales el 2,1% cumplieron criterios de Roma II. Se encontró una mayor prevalencia trastornos depresivos mayores en estos pacientes, pero no se encontró ningún factor genético que pudiese explicar la asociación.

El papel fundamental del aprendizaje social también se ha visto reforzado por diversos estudios. Locke y cols. (40, 41) fueron los primeros que evaluaron la posible existencia de una agregación familiar en los TFD. Tomaron una muestra representativa de una población de Minnesota ($n=892$), a la cual se les autoadministró un cuestionario sobre antecedentes de síntomas gastrointestinales e historia de dolor abdominal o problemas intestinales en familiares de primer grado. Los resultados obtenidos confirmaron que el hecho de tener un familiar de primer grado consanguíneo con dolor abdominal o problemas intestinales, se asociaba de forma significativa con el desarrollo, sobre todo, de SII y en menor medida, de dispepsia funcional. Sin embargo, esta asociación no se encontró cuando eran familiares de primer grado afines (cónyuges), lo que iría a favor de la susceptibilidad genética en estos trastornos. Datos similares a estos últimos han sido documentados en otros dos estudios (38, 39), en los que el tener un familiar de

primer grado con dolor abdominal u otros síntomas intestinales se asoció con una mayor probabilidad de presentar SII. Levy y cols. (142) estudiaron a los hijos de padres con SII y los resultados mostraron un mayor porcentaje de consultas médicas (por problemas digestivos u otros) en estos niños con respecto a la muestra control (hijos de padres sin SII), lo que reforzaba la teoría del aprendizaje social (patrón de conducta aprendida ante la enfermedad). Estos resultados ya se habían constatado en anteriores estudios, y en otros publicados más recientemente, en los que se concluye que el enfoque que los padres adoptan cuando los hijos expresan molestias gastrointestinales influye en el futuro comportamiento del niño (180-184).

Finalmente, recientes estudios han evaluado diferentes genes “candidatos” en el SII, siendo el que mayor interés ha recibido el gen transportador de la serotonina (*SLC6A4*) (tabla 16) (151). Sin embargo, la evidencia disponible en la actualidad es escasa, siendo necesarios más estudios, para poder identificar genes específicos del SII.

Tabla 16. Genes candidatos en el SII.

Receptores:

- Receptor adrenérgico alpha (α) 2A (*ADRA2A*)
- Receptor adrenérgico α 2C (*ADRA2C*)
- Receptor 5H_{2A} (*5-HT2A*)

Transportadores de neurotransmisión:

- Transportador de la serotonina (*SLC6A4*)
- Transportador de la norepinefrina (*NET*)

Marcadores de inflamación:

- Interleuquina 10 (*IL-10*)
- Factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1)
- Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)

Mecanismos inflamatorios y postinfecciosos

En la actualidad comenzamos a ver datos reales que apoyan directamente el concepto del SII postinfeccioso (SII-PI) y postdisentérico. En general, las GEA de etiología bacteriana (por *Campylobacter*, *Salmonella* o *Shigella*) son infecciones más severas y prolongadas que las gastroenteritis víricas. Son éstas las que se han visto relacionadas con la aparición posterior de un SII-PI.

En 1950, el término “colitis postdisentérica” fue acuñado por JT. Stewart (185), cuando investigó un grupo de tropas británicas que procedían del Oriente Medio al finalizar la segunda Guerra Mundial. La mayoría de estos individuos habían presentado una disentería amebiana aguda, pero tras la desaparición de las amebas en las heces, continuaban con síntomas intestinales. Una década después, Truelove y Chaudary realizaron un estudio con 130 pacientes diagnosticados de SII, de los cuales 34 relacionaron el comienzo de sus síntomas con una disentería bacteriana o amebiana (186). Todos estos estudios retrospectivos, dependen del recuerdo de los pacientes y carecen de pruebas objetivas de la naturaleza de la infección. Estas deficiencias se corrigieron mediante estudios prospectivos en los cuales se recogían los síntomas del paciente durante su seguimiento y la presencia de un coprocultivo positivo. Esto último es un aspecto metodológico importante, puesto que es esencial documentar el hábito intestinal previo a la gastroenteritis para excluir la posible existencia del SII antes de la infección.

El subgrupo de pacientes con SII-PI, constituye un modelo atractivo para estudiar la fisiopatología del SII por ser más homogéneo que la población global de pacientes con SII. El primer estudio prospectivo (187) de seguimiento de individuos sin SII previo a un episodio de GEA confirmada a nivel bacteriológico, no se llevó a cabo hasta 1994, cuando McKendrick y cols. mostraron una incidencia sorprendentemente elevada (31%) de SII (criterios de Roma I), a los 6 meses de un brote de salmonelosis que habían requerido hospitalización. Sin embargo, poco después una investigación llevada a cabo en Nottingham con pacientes que

presentaban coprocultivos positivos para patógenos bacterianos, reveló una incidencia de SII de tan sólo un 7% (188). Estas discrepancias podrían ser el reflejo de una enfermedad de menor gravedad (no hospitalizados). La falta de un grupo control en estos estudios, es una limitación a tener en cuenta para estimar la importancia relativa de la infección en comparación con otras causas de desarrollo de SII. Ilnyckyj y cols. realizaron un estudio prospectivo (189), con un grupo de turistas canadienses que visitaron México y un grupo control. Más del 50% presentó diarrea del viajero y la incidencia de SII a los 3 meses del viaje, fue del 2,7% en los que no habían tenido diarrea del viajero y del 17,5% en los que sí la tuvieron (RR=6,6). A partir de aquí, numerosos estudios epidemiológicos han confirmado estas observaciones, oscilando la prevalencia de SII-PI entre un 4 y un 32% (22-31) (tabla 17).

Tabla 17. Estudios sobre la incidencia del SII-PI.

Autores	Ambiente	Infección	Seguimiento (meses)	Incidencia SII n (%)
Mckendrick y cols. ¹⁸⁷	Hospital	<i>Salmonella</i>	6	38 (31)
Gwee y cols. ¹⁹⁰	Hospital	GEA	3	75 (29)
Neal y cols. ¹⁸⁸	Comunidad	Bacteriana	6	390 (7)
Ilnyckyj y cols. ¹⁸⁹	Comunidad	Diarrea del viajero	3	nd (17,5)
Rodríguez y cols. ¹⁹¹	Comunidad	Bacteriana	12	318 (4,4)
Thornley y cols. ¹⁹²	Comunidad	<i>Campylobacter</i>	6	188 (9)
Parry y cols. ²⁸	Comunidad	Bacteriana	6	90 (16,7)
Dunlop y cols. ¹⁹³	Comunidad	<i>Campylobacter</i>	3	747 (13,8)
Mearin y cols. ²³	Comunidad	<i>Salmonella</i>	3 6 12	367 (9,2) 341 (10,2) 271 (10)
Ji y cols. ³⁰	Comunidad	<i>Shigella</i>	12	101 (14,9)

nd: no disponible

Se han identificado algunos factores que influyen en el pronóstico del SII-PI, unos dependientes del germen patógeno o de la evolución de la enfermedad, y otros atribuibles al huésped. La duración prolongada y severidad de la gastroenteritis, el sexo femenino o la edad menor de 60 años, son algunos de los factores que aumentan el riesgo para padecer un trastorno funcional intestinal. Los acontecimientos estresantes temporalmente cercanos a la infección aguda, también se han visto asociados al desarrollo de SII-PI. Así, los pacientes con SII-PI presentan mayor grado de ansiedad, depresión o somatización en el momento de la infección aguda que los que no lo desarrollan (193); el número de eventos estresantes también es un factor predictivo de la aparición de SII-PI (27). En relación con el tipo de patógeno, se ha visto que el riesgo de desarrollar un SII-PI es 10 veces mayor cuando la infección se produce por *Campylobacter* o *Shigella* que cuando es por *Salmonella* (190, 194, 195).

No se conocen con exactitud los mecanismos que provocan la permanencia de estos síntomas tras una GEA y como consecuencia el desarrollo del SII-PI en algunos individuos de una población previamente sana, aunque se afirma que serían básicamente inflamatorios. Varios estudios, han mostrado un aumento de células inflamatorias (mastocitos, linfocitos T o macrófagos) en la mucosa yeyunal, ileal o rectocólica de pacientes con SII (16, 17). Estas células inflamatorias, al activarse, liberan mediadores de la inflamación como interleuquinas (IL), óxido nítrico, histamina o proteasas, que son capaces de alterar el funcionamiento de las terminaciones nerviosas intestinales, tanto motoras como sensitivas, con lo que originarían alteraciones en la motilidad intestinal, apareciendo dolor o malestar abdominal. En los últimos años, la constatación de que la presencia y/o actividad de estas células inflamatorias en la mucosa de los pacientes con SII puede ser diferente a la de los individuos sanos ha llevado a postular que la inflamación de bajo grado y la activación inmunitaria tengan un papel patogénico en el SII (tabla 18).

Tabla 18. Hallazgos inflamatorios en el SII.

Autores	n	Tejido	Tipo celular	Hallazgos
Salzmann y cols. ¹⁹⁶	62	Colon	Células inflamatorias	Aumento global de celularidad
Weston y cols. ¹⁹⁷	20	Íleon terminal	Mastocitos	Aumento de mastocitos
O'Sullivan y cols. ¹⁹⁸	14	Colon	PMN, mastocitos y células mononucleares	Aumento de mastocitos en ciego
Törnblom y cols. ¹⁵⁰	10	Yeyuno proximal	Global. LIES	Infiltración del plexo mientérico con degeneración neuronal
Chadwick y cols. ¹⁷	69	Colon	LIES, CD3, CD8, CD25, PMN, NK y mastocitos	Aumento de LIES, CD3, CD25, mastocitos y PMN
Dunlop y cols. ¹⁹³	23	Recto	Linfocitos y mastocitos	Aumento de mastocitos y linfocitos de la lámina propia
Wang y cols. ²⁹	56	Íleon y recto	Mastocitos	Aumento de mastocitos
Barbara y cols. ¹⁹⁹	44	Colon izquierdo	Mastocitos	Aumento de mastocitos
Ohman y cols. ²⁰⁰	33	Colon derecho	Linfocitos	Aumento de linfocitos CD8

PMN: leucocitos polimorfonucleares; LIES: linfocitos intraepiteliales

El primer estudio acerca de los fenómenos inflamatorios en el SII lo realizaron Salzmann y cols. en 1989 (196), y en él cuantificaron la celularidad de la lámina propia de la mucosa intestinal en pacientes con SII. De forma global, los pacientes con SII presentaban un aumento significativo de la celularidad en la mucosa en comparación con individuos sanos, sin especificar el tipo de células implicadas. Posteriormente, dos grupos de investigadores coincidieron en el hallazgo de un incremento del número de mastocitos en la mucosa ileal y cecal en pacientes con SII (197, 198). Chadwick y cols. (17) realizaron el análisis sistemático de la mucosa del colon en el SII, tomando biopsias de las cuatro regiones del colon (ascendente, transversa, descendente y recto). Utilizaron un marcaje inmunohistoquímico para la cuantificación de las diferentes células del sistema inmune (neutrófilos, mastocitos, linfocitos CD3, CD8, CD25 y NK1) y se observaron dos patrones diferentes: pacientes con un estudio histológico normal y pacientes

con un aumento inespecífico de la celularidad en la lámina propia. En ambos grupos la cuantificación de las células inflamatorias demostró diferencias significativas con respecto a la población control. Spiller y cols. (201) también realizaron varios estudios relevantes en este campo. En uno de sus primeros trabajos, describieron los hallazgos encontrados en la mucosa rectal de los pacientes con SII-PI, que consistían en un incremento de células enterocromafines y de linfocitos intraepiteliales hasta seis veces superior a los niveles de los controles sanos. Estas alteraciones son similares a los hallazgos inmunohistoquímicos encontrados en las biopsias de la mucosa rectal, a las dos semanas de una GEA por *Campylobacter*. Los mismos autores comprobaron que a los cuatro meses de la infección aguda, sólo se observaba la hiperplasia de células enterocromafines en los casos con SII-PI y no en los pacientes que tras la gastroenteritis quedaron asintomáticos (27).

Partiendo de que los procesos inflamatorios son modulados por la presencia de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, se ha observado en pacientes con SII que la producción *in vitro* de citoquinas es mayor que en controles sanos. Estos resultados han sido constatados en los diferentes subtipos de SII (diarrea, estreñimiento o alternante), mostrando niveles más elevados tanto de IL proinflamatoria-1 β e IL-6, como de TNF- α , en el subtipo diarrea, con respecto a los controles (202-204). O'Mahony y cols. (205) demostraron que la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 estaba disminuida respecto a la proinflamatoria IL-12, de forma que el coeficiente IL-10/IL-12 mostraba una reducción de más del 50% respecto a los controles sanos. En este mismo trabajo, se puso de manifiesto que una cepa de organismos probióticos (*Bifidobacterium infantis*) conseguía la normalización de dicho perfil proinflamatorio y también una mejoría clínica significativa. La persistencia de actividad inflamatoria y/o cambios neuroinmunes podría estar genéticamente determinada. Los escasos estudios realizados a este respecto, ponen de manifiesto que los genotipos relacionados con la alta

producción de la citoquina proinflamatoria TNF- α y la baja producción de la IL-10, son más frecuentes en el SII, que en la población general, pudiendo contribuir al perfil proinflamatorio que se ha observado en la expresión de citoquinas en los pacientes con SII (204, 206-208).

Recientemente, se ha planteado la posibilidad de que exista una relación causal entre los factores estresantes psicológicos y los fenómenos inflamatorios. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el sistema autonómico simpático son los efectores de la respuesta al estrés y podrían ser los mediadores de dicha relación. La escasa evidencia disponible hasta la actualidad, coincide en que los pacientes con SII tienen una respuesta exagerada a la infusión de la hormona liberadora de corticotropina con un incremento superior a lo esperado de la ACTH y el cortisol, y que estos fenómenos se correlacionan positivamente con un nivel también aumentado de IL-6 (209, 210).

Otros factores relacionados

El sobrecrecimiento bacteriano ha sido descrito como otro de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SII (211-213). Pimentel y cols. realizaron un ensayo clínico (214), en el que incluyeron más de 100 pacientes con SII, de los cuales el 84% presentó una prueba patológica de hidrógeno espirado con lactulosa. Estos pacientes se aleatorizaron con neomicina o placebo y mostraron una mejoría de los síntomas en el 75%, en los que también se conseguía normalizar la prueba del aliento con lactulosa. Sin embargo, este ensayo presentó una serie de limitaciones, ya que se utilizó una población previamente seleccionada y no se comparó con un grupo control para determinar si fueron los antibióticos los que consiguieron reducir los síntomas.

El consumo de antibióticos también se ha visto implicado en el SII. En un estudio con 421 individuos realizado en el ámbito de la Atención Primaria (Gran Bretaña), el uso de antibióticos se relacionó con un incremento del riesgo de

desarrollar un SII (OR=3,7) (215). Otro estudio de casos y controles mostró que los pacientes que habían tomado antibióticos, tenían un riesgo 3 veces mayor de presentar trastornos funcionales intestinales que los controles, a los cuatro meses de la toma (216).

Finalmente, el papel que juega la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-TH) en la fisiología normal del tracto digestivo sugiere que incluso mínimas alteraciones de la función serotoninérgica podrían tener repercusión en la motilidad y secreción intestinal. La 5-TH participa en el inicio de los reflejos de motilidad y secreción, neurotransmisión entérica y en la señalización hacia el sistema nervioso central (SNC). Se especula que alguna alteración de la 5-TH entérica podría estar detrás de un subgrupo de pacientes con SII (217-219). A este respecto, numerosos estudios han mostrado que el alosetrón, un antagonista potente y selectivo del receptor 5-TH², es claramente eficaz en el tratamiento del SII con predominio de diarrea, al normalizar la frecuencia defecatoria, aliviar el dolor abdominal y reducir la urgencia rectal (220-224). Los beneficios del alosetrón en el SII, pueden deberse a su capacidad de interferir en las señales enviadas desde la mucosa intestinal al SNC, inhibiendo las respuestas de los nervios aferentes sensitivos. Por otro lado, cabría esperar que los receptores agonistas 5-TH fueran útiles para tratar el estreñimiento debido a su capacidad para potenciar la liberación de neurotransmisores excitadores y para estimular el reflejo peristáltico (225). De hecho el tegaserod, un agonista parcial de los receptores 5-TH, ha demostrado su eficacia en el SII con predominio de estreñimiento (226, 227). Actualmente, se están ensayando otros agentes serotoninérgicos, por sus acciones periféricas, para el desarrollo de tratamientos que permitan un control de los síntomas del SII de forma más global.

REPERCUSIÓN SOCIOECONÓMICA

El impacto económico del SII es un tema complejo, en el que deben entrar a formar parte en el análisis muchos conceptos. La elevada prevalencia del SII conlleva un importante gasto de recursos sanitarios y sociales (4, 5).

Los costes de una enfermedad se pueden clasificar en directos e indirectos, y a su vez, en sanitarios y no sanitarios. Entre los **costes directos sanitarios** se incluyen: consultas médicas, gastos farmacéuticos, ingresos hospitalarios, intervenciones quirúrgicas o exploraciones. Los **costes indirectos sanitarios** son los que se relacionan con el consumo de servicios sanitarios a lo largo de los años, como consecuencia de la intervención sanitaria. Entre los **costes directos no sanitarios** hay que valorar los gastos que conllevan los desplazamientos del paciente o los cuidados no sanitarios en el domicilio del paciente. Y finalmente, los **costes indirectos no sanitarios** que incluirían, la pérdida de productividad (absentismo laboral, minusvalías), los gastos de los servicios sociales, las pérdidas de escolarización, etc.

La mayoría de los estudios descritos en la literatura evalúan el impacto económico del SII y la EII en términos de costes directos sanitarios, sobre todo farmacéuticos y hospitalarios y de costes indirectos no sanitarios, es decir, el efecto de la enfermedad sobre la capacidad productiva (228).

En 1990, se publicó un estudio americano en el que se determinó el número de individuos que estaban afectos de uno o más TFD y se estimó la magnitud de sus costes anuales. Fueron un total de 90 millones de americanos los que presentaban al menos un TFD, de los cuales 39 millones estaban afectos de más de un TFD. Los costes anuales ascendieron a 425 billones de dólares, en relación a los costes directos y a 234 billones de dólares en cuanto a los costes indirectos (230). Posteriormente, se estimó el impacto económico de los TFD en los países más industrializados, siendo de aproximadamente 41 billones/anuales, entre los costes directos e indirectos. Por países, EEUU fue el que obtuvo mayores gastos,

con 26,4 billones de dólares al año, seguido de Japón con 4,5 billones de dólares y de Alemania con 4,1 billones (229).

En uno de los primeros estudios sobre la evaluación económica del SII, publicado por Talley y cols. (138), se analizaron los costes directos anuales de 536 pacientes con SII y los compararon con los de un grupo de individuos con síntomas gastrointestinales que no cumplían criterios de SII (1.711 casos) y con los de un grupo control sano (775 individuos). La media de los costes en estos tres grupos fue de 742, 614 y 429 dólares, respectivamente. Se observó también, que los costes aumentaban con la edad. En otro estudio de características similares (231), se determinaron tanto los costes directos como los indirectos del SII (1.509 casos), tomando como grupo control una muestra de trabajadores (504 individuos). Los costes totales (directos e indirectos) ascendieron a 4,5 billones de dólares en los pacientes afectados de SII y a 3,2 billones en el grupo control, siendo los correspondientes a los costes relacionados con el absentismo laboral de 901 y 528 millones de dólares, respectivamente.

Finalmente, en el año 2003 se realizó una revisión sistemática sobre el impacto económico del SII (232), en la que cumplieron criterios de inclusión 11 estudios. De forma global todos ellos concluyeron que el SII estaba asociado a un elevado gasto sanitario y social. La media de los costes directos del manejo de esta enfermedad fue de 90 libras en Gran Bretaña, de 259 dólares en Canadá y de 619 dólares en EEUU, por paciente y año, con un total de costes directos sanitarios anuales de 45,6 millones de libras en Gran Bretaña y de 1,3 billones de dólares en EEUU. Los gastos relativos al consumo de recursos por los pacientes, oscilaron entre 742 y 3.166 dólares, mientras que los gastos por pérdida de productividad fueron de entre 335 y 748 dólares, con un coste total anual de 205 millones de dólares en EEUU. Por otro lado, los gastos farmacéuticos constituyeron solo un 6% de los gastos directos sanitarios, probablemente por la falta de tratamientos efectivos; sin embargo, los gastos relativos al ingreso del paciente para la

evaluación, el diagnóstico y el tratamiento fueron muy superiores, 63% de los gastos directos.

Se dispone de un solo estudio sobre el impacto socioeconómico del SII en España, que fue publicado por Badía y cols. (5). Con una muestra representativa de la población (2.000 individuos), determinaron los gastos en términos de consultas médicas realizadas en el último año por síntomas intestinales (Asistencia Primaria y Asistencia Especializada), necesidad de pruebas diagnósticas, prescripción de fármacos y disminución del rendimiento de las actividades habituales principales. Se utilizaron los criterios de Roma I y Roma II para el diagnóstico del SII, siendo los resultados los representados en la tabla 19.

Tabla 19. Evaluación económica del SII en España.

	Roma I	Roma II	p
Consultas médicas	41,8%	67,7%	<0,001
Pruebas diagnósticas	17,1%	35,4%	<0,05
Prescripción fármacos	45,2%	70,8%	<0,05
Disminución rendimiento actividades	27,4%	60%	<0,05

2.2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE: SIMILITUDES

Desde principios de los años 90, se especula la posibilidad de que exista una relación estrecha entre la EII y el SII, incluso se investiga si la causa de ambas enfermedades es común. Entre los datos que apoyarían esta hipótesis se encuentra la sintomatología gastrointestinal similar que comparten la EII y el SII. En segundo lugar, se ha descrito la existencia de una agregación familiar en ambas patologías (38-40, 174, 175, 233). Los estudios epidemiológicos publicados, muestran una mayor prevalencia de SII y de EII, entre los familiares de primer grado de pacientes con estas enfermedades, aunque no ha quedado bien definido si estos patrones

familiares vienen determinados por factores genéticos o ambientales. En tercer lugar, se han barajado distintos factores predisponentes similares para las dos enfermedades, como son el antecedente de una GEA o los factores psicosociales. Y por último y más reciente, se ha especulado que la EII y el SII podrían ser los extremos opuestos del espectro de la inflamación intestinal, al haberse encontrado signos inflamatorios en la mucosa intestinal de pacientes con SII (18-21, 234).

SÍNTOMAS INTESTINALES

Tanto la EII como el SII son dos entidades caracterizadas por la recurrencia crónica de síntomas digestivos, como el dolor abdominal, la urgencia rectal o la alteración del hábito defecatorio. Se sabe que un gran porcentaje de los pacientes con EII, previamente a su diagnóstico definitivo, sus síntomas son atribuidos a un trastorno funcional intestinal, en su mayoría al SII. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la EII, puede ser de hasta 20 años (51, 52). Un estudio mostró que el período de pródromos en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) era de 7,7 y 1,2 años, respectivamente. La mayoría de los pacientes referían diarrea, flatulencia, dolor y distensión abdominal, entre los síntomas iniciales. Cuando se aplicaron los criterios de Roma I, los pacientes con EC que se presentaron con síntomas de SII, tuvieron un período de pródromos de 6,8 años, mientras que en los pacientes con CU fue de 2,7 años (235).

Por otro lado, se conoce que en los periodos de remisión de la EII, los pacientes pueden presentar síntomas compatibles con un SII (*SII-like*). El primer estudio a este respecto, publicado por Isgar y cols. en 1983 (54), mostró que de 98 pacientes con CU en remisión, el 33% presentaba síntomas compatibles con SII (aplicando los criterios de Manning), frente al 7% de los controles sanos. Otro estudio (56) mostró que el 57% de 40 pacientes con EC y un 33% de 43 pacientes afectos de CU en remisión (clínica, analítica y endoscópica), presentaban síntomas

SII-like. Estos datos no se relacionaron con la edad, tratamientos administrados o extensión de la EII, pero sí con la duración de la enfermedad. En este mismo estudio, se evaluó la calidad de vida de los pacientes, utilizando una escala de síntomas gastrointestinales GRSS (*Gastrointestinal symptom rating scale*), un índice de bienestar general psicológico PGWB (*Psychological general well-being index*) y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión HADS (*Hospital anxiety and depression scale*). Se comprobó que los pacientes afectos de EII en remisión con síntomas de SII-like, presentaban más sintomatología de ansiedad y depresión y un empeoramiento de su bienestar general. El elevado porcentaje de pacientes con EII en remisión con síntomas SII-like, se constató en otro estudio en el que utilizando los criterios de Manning y Roma II, el 41,7% y 31,5% de los pacientes con EC y CU, respectivamente, presentaron síntomas de SII-like, frente al 7,6% de los controles sanos (55). Farrokhyar y cols. (53) analizaron la prevalencia de TFD (aplicando los criterios de Roma II) y su impacto sobre la calidad de vida utilizando un cuestionario genérico de calidad de vida (*EuroQol*) y la escala HADS, en los pacientes afectos de EII en remisión. El 82% de los pacientes cumplían criterios de uno o más TFD, siendo la prevalencia de SII del 20,9% (mayor en los pacientes con EC que en los de CU) frente al 12,1% de la población control. El análisis mostró que la presencia de síntomas de ansiedad, el cumplimiento de los criterios de un TFD, la actividad de la enfermedad y el tabaquismo se asociaban con una peor calidad de vida. Recientemente, otro estudio determinó la prevalencia de síntomas de SII-like en pacientes con CU en remisión (57). De acuerdo con los criterios de Roma II, la prevalencia de SII fue del 46% en los pacientes CU inactiva, frente al 13% en los controles. Además, evaluaron la CVRS utilizando un cuestionario genérico (SF-36) y los resultados mostraron que los pacientes con CU activa y CU en remisión con síntomas de SII-like tenían peor calidad de vida en comparación con los pacientes afectos de CU inactiva sin síntomas de SII-like.

AGREGACIÓN FAMILIAR/PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Como se describe anteriormente, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una mayor prevalencia de SII entre los familiares de primer grado de este trastorno funcional, con respecto a la de la población general. De igual modo, en la EII se han realizado muchos estudios para investigar su patrón genético. Por un lado, los estudios con gemelos, para identificar el papel etiológico de la contribución genética y los factores ambientales, en los que se describe una concordancia entre un 20% y un 50% para gemelos univitelinos con EC, frente al 10% en los gemelos bivitelinos con los mismos factores ambientales. En los pacientes con CU también existe concordancia pero más débil, estimándose en un 16% para los gemelos univitelinos y un 4% para los bivitelinos (236-239). Aunque existe una mayor concordancia en los gemelos univitelinos, como ocurre con los gemelos afectos de SII, en el mejor de los casos no alcanza el 50%, por lo que los factores ambientales jugarían un papel importante. Por otro lado, en los estudios con familias se ha estimado que la prevalencia de EII en los familiares de primer grado de individuos con EII oscila entre un 9% y un 20% (42, 43, 240). Según el tipo de enfermedad, entre un 2% y un 14% de los pacientes con EC tiene antecedentes familiares de dicha enfermedad y en el caso de pacientes afectos de CU, entre un 7% y un 11% (44-50). Lee y Lennard-Jones (241) realizaron un estudio con 67 familias con tres o más miembros afectos de EII (25 con EC y 42 con CU). En él concluyeron que los intervalos de tiempo entre los diagnósticos de sucesivos casos familiares eran tan variables, que un único factor etiológico (genético o ambiental) y un periodo de latencia constante eran prácticamente improbables. Posteriormente, se publicaron tres estudios sobre muestras poblacionales de familias de pacientes con EC, en los que se mostraron que los pacientes con familiares afectos de EC desarrollaban estas enfermedades a edades más tempranas que los casos esporádicos, siendo la edad media de inicio, de entre 22 y 24 años (242-244).

Finalmente, se han realizado estudios genéticos, en los que se han encontrado múltiples regiones genómicas de interés. Entre ellas, la más conocida y estudiada, es la localizada en un *locus* del cromosoma 16, que llevó a la identificación del gen NOD2, también denominado CARD15, cuya mutación es responsable de un aumento de susceptibilidad para desarrollar una EC (50% de los pacientes con EC son portadores de al menos una mutación de este gen) (247-245).

FACTORES PREDISPONENTES

Infecciones gastrointestinales

Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado las infecciones gastrointestinales, como uno de los factores ambientales predisponentes más relevantes en el desarrollo tanto de la EII como del SII. Los estudios que apoyan esta hipótesis en el SII, ya han sido descritos en apartados anteriores (22-31).

La etiología infecciosa de la EII ha sido ampliamente estudiada y discutida, ya que un gran número de infecciones gastrointestinales semejan en su comportamiento clínico a la EII, y datos tanto epidemiológicos como genéticos apoyan esta hipótesis etiológica (32-37). Estudios en modelos animales y el hecho de la buena respuesta clínica al tratamiento antibiótico en estos pacientes, han hecho investigar cada vez más en esta línea. No obstante, hasta el momento existe escasa evidencia clínica que demuestre una causa etiológica infecciosa, aunque sí parecen existir múltiples mecanismos mediante los cuales diferentes agentes infecciosos contribuyen en la patogénesis de estas enfermedades. Se han descrito diversos gérmenes que podrían estar implicados, siendo las micobacterias las que mayor interés han recibido (*Mycobacterium paratuberculosis*, *avium* o *kansaii*) (248, 249).

Recientemente, un grupo de autores españoles, constataron la posible relación entre las infecciones gastrointestinales y el desarrollo posterior de una EII,

al estimar una tasa de incidencia de EII tras un episodio de GEA de 68,4 por cada cien mil personas al año frente a la de 29,7 en la cohorte control. El riesgo relativo para desarrollar una EC en la cohorte con GEA previa, fue mayor que en la de CU, sobre todo durante el primer año posterior al episodio de infección aguda (250).

Factores psicosociales

Actualmente, existe un elevado interés por investigar la posible implicación de los factores psicológicos tanto en la EII como en el SII, ya que se han mostrado que podrían contribuir en la predisposición, precipitación o perpetuación de los síntomas. A menudo la EII y el SII, coexisten junto con trastornos psiquiátricos en mayor medida que en la población general. Como ya se ha referido, el trastorno depresivo se considera un factor predictivo para el desarrollo de un SII-PI (193).

Diversos estudios han abordado la comorbilidad de trastornos psiquiátricos en pacientes con EII y coinciden en que, el trastorno depresivo y el trastorno por ansiedad generalizada son los trastornos psiquiátricos más frecuentes asociados a la EII (251-254). El sentido de esta relación de la comorbilidad ansioso-depresiva y la EII, etiológica o reactiva, no está aclarada. Se ha sugerido que la sintomatología psiquiátrica puede ser causada o exacerbada por los déficits nutricionales o el consumo de algunos fármacos empleados para el tratamiento de la enfermedad y del dolor crónico (corticosteroides, inmunosupresores y analgésicos).

Otra cuestión importante a tener en cuenta, es el papel que juega el estrés, los acontecimientos vitales y los trastornos psiquiátricos, en la precipitación de las exacerbaciones de la EII. Un estudio reciente, mostró que el estrés inducido experimentalmente, producía un incremento en células proinflamatorias, que podría contribuir a precipitar una recidiva de la CU (255). Referente a la relación entre los acontecimientos vitales y las recidivas o la actividad de la EII, aunque algunos trabajos han encontrado una asociación positiva (256, 257), la mayoría de estudios sugiere que los acontecimientos vitales no están relacionados con las recidivas ni

con el inicio de la enfermedad (258-260). Por último, existe una serie de estudios que han intentado averiguar si los trastornos psiquiátricos (sobre todo, el trastorno depresivo y de ansiedad generalizada), aumentan el riesgo de recidiva en la EII. Los estudios iniciales no encontraron relación entre el riesgo de recidiva y la sintomatología depresiva (259, 261), sin embargo, estudios más recientes mostraron una asociación positiva entre la presencia de sintomatología depresiva y el número de recaídas o la actividad de la EII (262, 263). Se especula la posible asociación entre la depresión y la activación del sistema inmune, documentada recientemente con la presencia de una elevada PCR en los pacientes con un trastorno depresivo (264, 265). También se ha visto que el trastorno depresivo mayor podría ser un factor de riesgo para desarrollar de forma más precoz una recidiva en pacientes de EC tratados con infliximab (266).

Existen algunos estudios que evalúan la relación de los trastornos psiquiátricos con ambas enfermedades, SII y EII, siendo el trastorno depresivo, el más prevalente, sobre todo entre los pacientes afectados de SII (267, 268). Recientemente, otros dos estudios mostraron que los pacientes con SII o EII presentaban con más frecuencia estados de estrés, trastornos depresivos o por ansiedad y peor calidad de vida que la población general de control (269, 270).

MECANISMOS INFLAMATORIOS

La constatación de signos inflamatorios en la mucosa intestinal de pacientes con SII, es otra de las bases fundamentales en las que podría sustentarse la relación entre la EII y el SII. Durante mucho tiempo, se ha considerado que no existían hallazgos inflamatorios en la mucosa intestinal de pacientes afectados de SII, y que su presencia descartaba por completo su diagnóstico. Sin embargo, en los últimos años, la confirmación de la actividad de células inmunitarias de la mucosa intestinal de pacientes con SII en numerosos estudios, ha reforzado la hipótesis de que la inflamación de bajo grado juegue un papel importante en el SII (tabla 18).

Con lo que respecta a la EII, actualmente, una de sus teorías etiopatogénicas más aceptadas, es la que se relaciona con los mecanismos inmunes. La disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente, tendría un papel clave en la patogenia del daño tisular de los pacientes. Existen varios estudios recientes en los que, utilizando técnicas sencillas, se han comparado los hallazgos inflamatorios obtenidos en pacientes con SII y EII. Los primeros estudios datan del año 2004, en los que se buscaba el desarrollo de un nuevo instrumento de medida de la inflamación en la mucosa rectal poco invasivo. Kristjansson y cols. (271) utilizaron un material de celulosa, que en contacto con la mucosa rectal tenía capacidad para absorber y permitir analizar diferentes moléculas de interés. Los grupos de estudio fueron pacientes afectos de CU (activa y en remisión), enfermedad celiaca, colitis colágena y SII, y un grupo control sano. Para valorar la inflamación, se utilizaron mediadores de la inflamación de los neutrófilos (mieloperoxidasa [MPO] y lipocalina neutrófila humana [HNL]) y de los eosinófilos (proteína catiónica eosinofílica [ECP]). Se obtuvieron concentraciones de los tres mediadores, significativamente mayores en la CU activa con respecto a la CU en remisión y los controles sanos (niveles entre 100 y 200 veces los valores normales). Además, los pacientes afectos de CU en remisión, colitis colágena, enfermedad celiaca o SII, presentaron niveles de MPO y HNL entre 4 y 7 veces por encima de los niveles de los controles sanos. En algunos estudios, se ha utilizado el óxido nítrico (NO) para medir los niveles de inflamación. El NO es una molécula que actúa como neurotransmisor en muchos tejidos, pero también está implicado en los procesos inflamatorios, ya que la mucosa libera grandes cantidades de esta molécula en situaciones de inflamación. Reinders y cols. (272) analizaron los niveles de NO en pacientes afectos de EII, colitis colágena, SII y los compararon con un grupo control sano. Se obtuvieron niveles bajos de NO en el grupo de los controles sanos con respecto al resto de los pacientes. Entre las

distintas patologías, los niveles de NO fueron mayores en la EII activa y colitis colágena que en los pacientes con SII. Otros estudios, comentados anteriormente, han mostrado un incremento del número de mastocitos en la mucosa intestinal, tanto en los pacientes con EII como en los pacientes con SII (273, 274). Además de la cuantificación de los diferentes tipos de células inmunes, también se ha visto que la expresión de la molécula de adhesión intestinal, integrina $\beta 7$, o su ligando, es superior en los linfocitos T de los pacientes con SII que en los controles sanos, circunstancia que ocurre de manera similar en la CU (200).

La presencia de marcadores de inflamación en el SII, también se ha evaluado en las heces. A este respecto, se ha visto que los valores de proteína eosinofílica X, MPO, triptasa, IL 1- β y TNF- α en el SII no son diferentes a los de los controles, pero si se encuentran elevados en la colitis colágena (275). De la misma forma, en otro estudio se vio que la calprotectina no está elevada en los pacientes con SII como en la EII, y por ello su determinación se ha propuesto como una técnica sencilla y no invasiva, para el diagnóstico diferencial entre la EII y los trastornos funcionales intestinales (276).

2.3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

DEFINICIÓN

El concepto de calidad de vida está presente desde la época de la civilización griega, estando totalmente integrada en el ámbito de la salud, con un auge evidente en la década de los 90, que se mantiene creciente hasta nuestros días.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) fue pionera en el desarrollo de la CVRS, definiendo la salud, en 1948, como “un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no meramente la ausencia de la enfermedad”. Años después retomaría el tema, y en 1994 la define como “la percepción del individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y sistema de valores en los

que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”.

La CVRS es un concepto multidimensional y dinámico, que varía entre individuos. Se basa en la percepción subjetiva que tiene un paciente, de los efectos de su enfermedad o de la aplicación de un tratamiento, en diversos ámbitos de su vida, en especial, de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional o social. Comprende muchas dimensiones, que van desde los aspectos valorados más negativos, como la muerte, hasta los más positivos, como la felicidad o el máximo bienestar (277).

MEDICIÓN Y TIPOS DE INSTRUMENTOS DE MEDIDA

El instrumento para medir la CVRS es el cuestionario, que consta de una serie de preguntas (ítems) que se responden mediante escalas visuales analógicas o bien de forma categórica, mediante una escala numérica. Todas estas preguntas hacen referencia a las diferentes dimensiones o áreas del individuo (función física, psicológica y social, estatus económico y bienestar general).

Para que los cuestionarios de medida de la CVRS puedan ser aplicados de forma fiable, deben cumplir unos criterios de multidimensionalidad (que incluyan diferentes dimensiones que permitan medir de forma integral la CVRS), estandarización de las preguntas en categorías de respuesta ordinal, cumplir unas características psicométricas adecuadas (fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio) y ser aceptables por los pacientes, profesionales sanitarios e investigadores (tabla 20). Existen básicamente dos tipos de cuestionarios de medida de la calidad de vida, los cuestionarios genéricos y los específicos.

Tabla 20. Proceso de validación de un cuestionario de calidad de vida.

Características psicométricas	Contenido
Validez - De aspecto - De contenido - Concurrente - Divergente - Convergente	Mide lo que tiene que analizar Cubre todos los aspectos de interés Mide igual que otros marcadores de enfermedad Discrimina distintos grupos de pacientes Mide lo mismo que otros instrumentos aceptados
Fiabilidad en su reproducibilidad	Mide lo mismo en mediciones repetidas
Sensibilidad al cambio de salud	Capacidad para detectar cambios en lo que se pretende medir, después de una intervención

Cuestionarios genéricos

Los cuestionarios genéricos tienen como objetivo principal evaluar la CVRS tanto en la población general, como en grupos específicos de pacientes. Se emplean para estudios poblacionales, siendo su principal ventaja el poder comparar la afectación de la calidad de vida entre distintas enfermedades. Como inconveniente presentan que al ser aplicados a un grupo específico de pacientes, pierden especificidad, siendo difícil valorar el peso específico que la enfermedad representa en la afectación de la CVRS.

Según su estructura existen dos grupos de cuestionarios genéricos, los perfiles de salud y las medidas de utilidad. Los primeros son cuestionarios que están diseñados para medir las dimensiones más importantes de la CVRS. Las respuestas a los cuestionarios sirven para indicar la frecuencia, intensidad de los síntomas, comportamientos o sentimientos de los individuos. El otro grupo de cuestionarios, las medidas de utilidad, son cuestionarios basados en las preferencias reveladas o utilidades que los individuos asignan a diferentes estados de salud. En ellos, la medida se establece mediante una escala que va desde el 0

(peor estado de salud imaginable o muerte) a 1 (mejor estado de salud imaginable), que refleja el valor del estado de salud del paciente.

Perfiles de salud

- *Sickness Impact Profile* (SIP) o perfil de las consecuencias de la enfermedad. Se creó en 1976 por Bergner y cols., para medir la disfunción provocada por la enfermedad. Está basada en los cambios de la conducta de los individuos. Consta de 12 categorías (dimensión física: desplazamiento, movilidad corporal y cuidado; dimensión psicosocial: relaciones sociales, actividad intelectual, actividad emocional y comunicación; dimensiones independientes: nutrición, trabajo, tareas domésticas, sueño/descanso y ocio) y 136 ítems (278). Ha sido validado para la población española, mostrando su equivalencia con la versión original americana (279).

- *Nottingham Health Profile* o perfil de salud de Nottingham. Es un cuestionario diseñado en Gran Bretaña, que consta de dos partes. La primera parte incluye 6 dimensiones (energía, dolor, movilidad física, reacciones emocionales, sueño y aislamiento social) y 36 ítems y la segunda parte consta de 7 dimensiones que interrogan sobre la existencia de limitaciones a causa de la salud en diferentes actividades funcionales de la vida diaria (trabajo, tareas domésticas, vida social, vida sexual, aficiones, vacaciones y vida familiar) (280). Este cuestionario también ha sido validado a nuestro idioma, mostrando su equivalencia con la versión original (281).

- *Sf-36 Health Survey* o cuestionario de Salud SF-36. Ha sido desarrollado en EEUU a partir de una extensa batería de cuestionarios utilizada en el Estudio de los Resultados Médicos (*Medical Outcomes Study* [MOS]), que incluía 40 conceptos relacionados con la salud. Consta de 36 ítems distribuidos en 8 dimensiones: función física y social, actividad/rol físico y emocional, dolor corporal, salud mental,

percepciones generales de salud y vitalidad. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición sobre los cambios en el estado de salud general respecto al año anterior (282). Este perfil de salud fue validado en 1995 (283), y traducido y adaptado convenientemente para ser utilizado de manera internacional a través del proyecto de evaluación de la calidad de vida (*International Quality of Life Assessment* [IQOLA]). La traducción al español, fue publicada por Alonso J. y cols. en 1998 (284), y se elaboró siguiendo un protocolo común para todos los países participantes en el proyecto IQOLA, basado en el método de traducción y retro-traducción para profesionales y la realización de estudios pilotos con pacientes. Actualmente, también disponemos de valores normalizados de referencia en población general española adulta de edad mayor a 60 años (285). Además, el cuestionario SF-36 ha sido utilizado como referencia en la validación de nuevos instrumentos de medición.

Medidas de utilidad

- *Matriz de Rosser y kind*. Constituida por dos dimensiones con 8 niveles de incapacidad y 4 niveles de sufrimiento o dolor, que configuran un conjunto de 24 estados de salud (286).

- *Quality of Well-Being Scale* o escala de la calidad del bienestar. Es un indicador de incapacidad y requerimiento de asistencia sanitaria, que puede ser aplicado a poblaciones con cualquier tipo de afectación. Valora 4 dimensiones: movilidad, actividad física, actividad mental y síntomas o problemas complejos. Este índice junto a los años de vida, forma el índice de años de bienestar debidos a un tratamiento o tecnología sanitaria (287).

- *EuroQol* o Cuestionario de calidad de vida europeo. Fue diseñado por un grupo de investigadores de varios países europeos, con el objetivo de poder ser utilizado en la investigación clínica y permitir realizar comparaciones entre distintos

países. Consta también de dos partes, la primera, que describe el estado de salud, está constituida por 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), que a su vez están formadas por 3 ítems con tres niveles de gravedad cada uno. En la segunda parte el individuo puntúa su estado de salud en una escala visual analógica que va de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). Este instrumento no sólo permite describir el estado de salud y calidad de vida del individuo, sino también detectar y cuantificar cambios en el estado de salud (288). En 1995, el cuestionario fue validado para nuestra población española de referencia (289).

Cuestionarios específicos

Los instrumentos específicos de calidad de vida se diseñan pensando en la medida de aspectos concretos de una determinada enfermedad (asma, cáncer, epilepsia, EII, SII), de una población (ancianos), de una cierta función del organismo (sueño, actividad sexual), de un aspecto clínico (dolor, disnea) o para valorar un tratamiento específico (quimioterapia, radioterapia, hemodiálisis). La ventaja de estos cuestionarios con respecto a los genéricos, es su elevada especificidad para una patología concreta; sin embargo, no permiten comparar el impacto en la calidad de vida de dos enfermedades diferentes, dado que deberían utilizarse instrumentos de medida distintos.

En las últimas dos décadas se han diseñado múltiples instrumentos de medida específicos para valorar la CVRS en diferentes enfermedades o condiciones, tanto en el ámbito no digestivo (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, asma, disnea, cáncer, DM, epilepsia, artritis, osteoporosis, migrañas, etc) como digestivo (dispepsia, esofagitis, hepatopatía crónica, EII, SII, etc). A nivel nacional, la mayoría de los instrumentos de medida específicos han sido adaptados y validados al español.

Cuestionarios específicos para valorar la CVRS en el SII

- *IBSQOL (Irritable bowel Syndrome Quality of Life Questionnaire)* o Cuestionario de calidad de vida del SII. Fue diseñado por Hahn y cols. en 1997 (290) y consta de 30 ítems que abarcan 9 dimensiones: función emocional, salud mental, sueño, energía, funcionamiento físico, dieta, función social, función física y relaciones sexuales. También ha sido validado y adaptado a nuestro idioma (291).

- *IBS-QOL (Irritable bowel Syndrome Quality of Life Measure)* o Medida de la calidad de vida del SII. Publicado en 1998 por Patrick y cols., consta de 34 preguntas basadas en 8 dimensiones: disforia, interferencia con las actividades habituales, imagen corporal, preocupación por la salud, limitaciones dietéticas, reacciones sociales, funcionamiento y relaciones sexuales (292).

- *FDDQL (Functional Digestive Disorder Quality of Life Questionnaire)* o Cuestionario de calidad de vida de los TFD. Es un instrumento específico de medida para valorar la CVRS en los TFD, aunque más específicamente del SII y de la dispepsia funcional. Tiene 43 ítems distribuidos en 8 dimensiones: actividades diarias, ansiedad, sueño, dieta, malestar, tolerancia de la enfermedad, control de la enfermedad y estrés (293).

- *IBSQ (Irritable bowel Syndrome Questionnaire)* o Cuestionario del SII. Diseñado por un grupo canadiense en 1998. Consta de 26 ítems agrupados en 4 áreas: síntomas intestinales, fatiga, limitaciones en la actividad y función emocional (294).

- *IBS-36 (Irritable bowel Syndrome-36)* o SII-36. Cuestionario específico publicado en el año 2002, que consta de 36 preguntas que se valoran con una puntuación del 1 al 7 de acuerdo con una escala de Likert. Aunque parece un buen

instrumento y fácil de autoadministrar, sólo se puede obtener un único valor global sin que se hayan definido dominios específicos (295).

Otros cuestionarios que evalúan distintos aspectos de la repercusión personal del SII, han sido los desarrollados por Francis y cols. en Manchester (1997) o por Poitras y cols. en Canadá (2002) (296, 297). Recientemente se ha diseñado y validado otro cuestionario específico para valorar los síntomas del SII, que se correlaciona de forma adecuada con los valores de la CVRS y parece ser un buen instrumento ya que cumple las propiedades psicométricas necesarias. Incluye 13 ítems que se relacionan con la saciedad, el dolor abdominal, la diarrea, el estreñimiento y la distensión abdominal (298).

VALORACIÓN DE LA CVRS EN EL SII

El estudio de la CVRS es especialmente importante en el SII debido a su carácter crónico, que comporta un cambio en la percepción de la salud del individuo que lo padece, y también, a la presencia de alteraciones funcionales en ausencia de lesiones orgánicas.

Para analizar la CVRS del SII, se han empleado cuestionarios tanto genéricos como específicos con el fin de evaluar el impacto del síndrome y el efecto de los diversos tratamientos en la calidad de vida. La mayoría de los estudios realizados a este respecto, han mostrado que los pacientes con SII presentan peor calidad de vida que la población general, tanto a nivel de atención primaria como en el ámbito hospitalario. En todos los estudios se ha utilizado el cuestionario genérico de salud SF-36 para valorar la CVRS (59-62).

En el subanálisis del perfil de salud en los diferentes grupos de edad, se ha visto que la CVRS se afecta de forma similar en las personas mayores que en los jóvenes con SII (299). También, se ha observado que a mayor intensidad de los síntomas del SII, mayor es el grado de deterioro de la CVRS (300). Estos

resultados se confirmaron en otros estudios, en los que se concluyó que tanto la intensidad de los síntomas intestinales como el estado psicológico del paciente influyen sobre la CVRS (301-304). Por otro lado, los individuos que consultan al médico por sus síntomas, presentan peor calidad de vida que las que no lo hacen (305), y los que acuden a un centro hospitalario peor que los que consultan en un centro de atención primaria (306).

Cuando se evalúa la calidad de vida en los diferentes subtipos del SII (estreñimiento, diarrea o alternante), se ha observado que la CVRS está disminuida de forma similar en los tres subtipos, aunque en el subtipo con hábito defecatorio alternante la frecuencia del síntoma del dolor es mayor, al igual que el número de consultas médicas (97).

Se han constatado diferencias en la CVRS en función de los criterios diagnósticos utilizados para el definir el SII. El perfil de salud es peor en los pacientes que cumplen los criterios de Roma II, que en los que sólo cumplen los criterios de Roma I (7). Aplicando el cuestionario genérico SF-36, un trabajo español mostró que, los pacientes con SII diagnosticados con criterios de Roma II, presentaban peores puntuaciones en cuatro de los dominios de la CVRS (dolor corporal, vitalidad, función social y rol emocional), en comparación con los pacientes que cumplían criterios de Roma I (5). También se han encontrado diferencias en la afectación de la CVRS entre diferentes países. Por ejemplo, utilizando los mismos criterios diagnósticos y cuestionarios de medida (SF-36 como instrumento genérico y IBSQOL como cuestionario específico), se observó que el efecto del SII sobre la CVRS era mayor en Gran Bretaña que en EEUU (307). Igualmente, cuando se comparó la CVRS en dos países europeos, se observó que los pacientes griegos con SII presentaban peor calidad de vida que los pacientes suecos; en este caso, también se utilizaron los mismos criterios diagnósticos de SII y medidas de calidad de vida (308).

COMPARACIÓN DE LA CVRS DE PACIENTES CON SII Y EII

Como se comenta con anterioridad, se ha evidenciado en numerosos estudios el impacto negativo sobre la CVRS en los pacientes afectos de SII. Al comparar los resultados del perfil de salud con otras enfermedades, el SII presenta peor calidad de vida que la ERGE, el asma o la migraña, pero mejor que los que padecen trastornos de pánico o artritis reumatoidea (63, 64). Datos similares a éstos últimos obtuvieron Gralnek y cols. (59), que observaron que los pacientes con SII que habían consultado en un centro hospitalario, tenían peor calidad de vida que los pacientes con ERGE, DM o insuficiencia renal.

Se disponen de pocos estudios comparativos de la CVRS de la EII y del SII, pero en todos ellos la calidad de vida se muestra afectada de manera similar en ambas entidades. En uno de los primeros estudios publicados, se observó que el índice de bienestar general era peor en los pacientes afectos de SII que en los pacientes con EII en remisión (309). Pace y cols. compararon el perfil de salud de ambas patologías con el de un grupo control sano, utilizando el cuestionario genérico de Salud SF-36. Los resultados mostraron un deterioro en la CVRS similar en ambos grupos con respecto a la población general (310). Recientemente, se ha comparado los resultados de cuestionarios de calidad de vida recogidos en consulta médica o a través de internet (páginas webs de Gastroenterología), utilizando el cuestionario genérico SF-36 y el específico IBS-QOL. Curiosamente, tanto los pacientes con SII como los de EII que cumplimentaron los cuestionarios a través de internet, presentaron peor calidad de vida que los detectados por el médico. Estudios futuros serán necesarios para determinar si estas diferencias reflejan características psicosociales de los pacientes respondedores por internet o simplemente son comportamientos propios de un ambiente anónimo (311).

VALORACIÓN DE LA CVRS DE FAMILIARES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS (EII)

Los pacientes afectados de enfermedades crónicas pueden desorganizar la vida de sus familiares y romper el equilibrio existente entre los miembros de la misma. Por este motivo, existe un interés creciente en relación con la calidad de vida de los familiares que conviven con pacientes que presentan enfermedades crónicas.

En la actualidad, se disponen de pocos estudios que evalúen específicamente la CVRS de los individuos que conviven con pacientes afectados de enfermedades crónicas. La mayoría de los trabajos publicados se centran en los cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas invalidantes, como la demencia senil o la enfermedad de Parkinson, y con una dependencia total para las actividades de la vida diaria (312, 313). Entre los cuestionarios elaborados para esta finalidad se encuentran, el que analiza la CVRS de los familiares de pacientes con patología oncológica (314) o los cuestionarios específicos para los padres de niños con cáncer (315) o con asma (316).

El conocimiento de la afectación de la calidad de vida de los familiares de pacientes con EII es muy limitado debido a la ausencia de instrumentos para medirla. Se ha sugerido que las personas que conviven con los pacientes con EII, presentan peor calidad de vida que la población general, como consecuencia de la presencia de la enfermedad en el seno familiar. La mayoría de los estudios realizados sobre este tema, únicamente reflejan la percepción que el propio paciente afecto de EII tiene sobre la alteración de su entorno familiar. Así, en un estudio realizado por Eckardt y cols. (65) un 20% de los pacientes y un 8% de sus respectivos cónyuges, opinaron que la EC había producido una alteración en su ámbito familiar. Otro grupo de autores mostró que el 54% de los pacientes consideraban que la EII ejercía una influencia negativa en su vida familiar y profesional (66). Dos estudios en adolescentes afectados de EII, indicaron que estos

pacientes presentaban una mayor dependencia respecto a sus padres que los adolescentes sanos. Además, se observó que mientras los pacientes se preocupaban por los problemas que la EII les depara en el presente, sus padres lo hacían en los posibles problemas futuros que presentarán a causa de su enfermedad (67, 68). Akobeng y cols. (69) también analizaron algunos de los problemas que afectan a la calidad de vida de los padres y hermanos de pacientes con EII, mediante entrevista personal a los familiares, sin utilizar ningún cuestionario de medida específico. El 65% de los padres mostraban preocupación por el efecto de la enfermedad en el futuro profesional de sus hijos.

Todos estos datos referidos, muestran como la calidad de vida en el entorno familiar de los pacientes con EII se encuentra alterada, siendo múltiples las implicaciones de esta afectación. Se trata de una información indirecta, ya que únicamente se tiene en cuenta la percepción que el propio paciente tiene sobre la afectación en su entorno familiar, sin haber sido estudiada la percepción de los propios miembros de la familia, es decir, la CVRS en los familiares de pacientes con EII.

Actualmente, existe un cuestionario específico de calidad de vida para los familiares que viven con pacientes afectos de EII (CCVEFII), que fue objeto de tesis y posteriormente publicado por Vergara y cols. (317). Se trata de un cuestionario fiable y válido para su utilización por su adecuada consistencia interna y validez convergente y por su capacidad discriminante para los familiares que viven con pacientes afectos de CU, pero se ha de utilizar con precaución en los que viven con pacientes con EC.



Hipótesis y objetivos

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal y de síndrome de intestino irritable es mayor en los familiares de primer grado de los pacientes que padecen respectivamente estas enfermedades, que en la población general.

La **hipótesis general** es que los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, cumplen criterios diagnósticos de síndrome de intestino irritable con mayor frecuencia a la esperable (población general), y ello tiene impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud y en el consumo de recursos sanitarios.

Las **hipótesis concretas** son:

1. El síndrome de intestino irritable es frecuente en los familiares de primer grado, consanguíneos o afines, de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
2. El uso de recursos sanitarios en los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es elevado.
3. La calidad de vida relacionada con la salud está alterada en los familiares de primer grado de pacientes con EII.

3.2. OBJETIVOS

El **objetivo general** de este estudio es conocer la prevalencia e impacto de los síntomas intestinales compatibles con síndrome de intestino irritable, en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Los **objetivos específicos** de este estudio son:

1. Determinar la prevalencia de síndrome de intestino irritable en los familiares de primer grado consanguíneos (padres, hermanos e hijos) y afines (cónyuges) de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y compararla con la de la población española de referencia.
2. Analizar el consumo de recursos sanitarios por los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, valorando las consultas médicas realizadas en el último año y en su ausencia, el consumo de fármacos sin prescripción médica.
3. Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la prevalencia de síntomas de ansiedad y de depresión en los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
 - a. Valorar el impacto de la presencia de síndrome de intestino irritable.
 - b. Establecer comparaciones con los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.



Material y métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio epidemiológico observacional y transversal, para analizar la prevalencia de SII en familiares de primer grado de pacientes afectos de EII y evaluar su impacto sobre la CVRS. El estudio se llevó a cabo en la Sección de Gastroenterología del Servicio de Medicina Digestiva, del Hospital Universitario La Fe de Valencia. La adquisición de datos se inició en Enero de 2005 y finalizó en Septiembre de 2007.

El procesamiento de datos se ha realizado diferenciando dos fases, una descriptiva y otra analítica. En la fase descriptiva se calculó la prevalencia de SII en los familiares de primer grado de pacientes afectos de EII, utilizando los criterios diagnósticos de Roma I y Roma II. Asimismo, se evaluó la CVRS mediante el cuestionario genérico SF-36 y la presencia de sintomatología de ansiedad y depresión con la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). En los casos índice (pacientes con EII) también se valoró la CVRS y síntomas de ansiedad y depresión con los mismos cuestionarios. En la fase analítica, se compararon los resultados encontrados en la cohorte de familiares en cuanto a prevalencia de SII con los estimados para la población general española, los de CVRS con los de la población referencial española y con los obtenidos en la cohorte de pacientes con EII (casos índice) y finalmente, los resultados sobre los síntomas de ansiedad y depresión se compararon con los de la cohorte de pacientes con EII.

4.2. MATERIAL

PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La muestra del estudio (familiares de primer grado de pacientes afectados de EII), se recogió tomando como casos índice una cohorte de pacientes diagnosticados previamente de EII asistidos en el Servicio de Medicina Digestiva del Hospital Universitario La Fe. De forma intencionada se tuvo el propósito de constituir la muestra de estudio a partir de un número similar de pacientes con CU y con EC.

Criterios de inclusión

Fueron: a) edad igual o mayor de 18 años; b) tener el diagnóstico de certeza de EII, para lo que se aplicaron los criterios diagnósticos de Lennard-Jones (318), que definen la presencia de EII evaluando datos clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos (tablas 21 y 22). Se considera diagnóstico definitivo de EC, la presencia de granulomas junto con otro criterio o, la existencia de tres criterios en ausencia de granulomas. Para el diagnóstico de certeza de CU los pacientes deben cumplir unos criterios de inclusión y de exclusión que se resumen en la tabla 23.

Criterios de exclusión

Fueron: a) Colitis ulcerosa de afectación exclusivamente distal (proctitis ulcerosa); b) antecedentes personales de cirugía gastrointestinal (excepto apendicectomía) o de cualquier otra enfermedad orgánica intestinal; c) incapacidad intelectual para cumplimentar los cuestionarios; d) negativa a la participación en el estudio.

Tabla 21. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para enfermedad de Crohn.

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal recurrente - Diarrea - Pérdida de peso - Masa abdominal - Fiebre/febrícula - Enfermedad perianal - Fístulas - Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios mucosos: úlceras aftoides, o lineales, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema válvulas conniventes. - Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> - Íleon: aftas, úlceras y/o estenosis. - Colon: aftas, úlceras lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, pólipos y pseudopólipos; lesiones segmentarias, de extensión variable y con el recto frecuentemente indemne.
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal). - Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Tabla 22. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para colitis ulcerosa.

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> - Rectorragia - Diarrea crónica - Dolor abdominal - Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos. - Cambios de calibre: estenosis (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de la haustración.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable - Exudado o ulceraciones - Hemorragia al roce o espontánea - Pseudopólipos y pólipos - Lesiones característicamente continuas y con afectación casi constante del recto
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes. - Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.

Tabla 23. Criterios de inclusión y exclusión de Lennard-Jones para el diagnóstico de colitis ulcerosa.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Afectación de la mucosa, sin granulomas (histología)	- Colitis infecciosa (microbiología)
- Afectación del recto (endoscopia)	- Colitis isquémica (factores de riesgo, localización, histología)
- Afectación, en continuidad a partir del recto, de una porción del colon (endoscopia)	- Proctitis o colitis actínica (antecedente de radioterapia) - Úlcera rectal solitaria (localización, histología) - Enfermedad de Crohn (afectación del intestino delgado) - Lesión anal compleja (exploración física). - Granulomas (histología)

FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII

La invitación para participar en el estudio se hizo a través de los casos índice (pacientes con EII) que actuaron de intermediarios de sus respectivos familiares de primer grado. Se les aleccionó sobre los criterios que debían cumplir.

Criterios de inclusión

Familiares de primer grado, tanto consanguíneos (padres, hermanos e hijos), como afines (cónyuges) con edad igual o mayor a 18 años que aceptasen participar y tuvieran capacidad para cumplimentar los cuestionarios.

Criterios de exclusión

Fueron: a) estar diagnosticado de EII (EC o CU); b) incapacidad intelectual para cumplimentar los cuestionarios; c) imposibilidad para contactar con el familiar (por domicilio lejano o falta de relación personal con el mismo); d) negativa a la participación en el estudio.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para calcular el tamaño muestral necesario para el análisis de la prevalencia de SII en los familiares de primer grado de pacientes con EII, se tomó como referencia la prevalencia estimada de SII en la población general española, evaluada mediante los criterios diagnósticos de Roma I y Roma II, 12,2% y 3,3%, respectivamente (7). Estimando una prevalencia de SII en los familiares de pacientes con EII 2 veces superior a la de la población general; para un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, el número de familiares a evaluar sería de 65, al aplicar los criterios de Roma I, y de 288, al aplicar los criterios de Roma II. Se previó que por cada paciente índice con EII se incluirían por término medio, hasta 4 familiares. Estimando una pérdida de familiares del 20%, se consideró que sería suficiente la inclusión de los familiares de 100 pacientes con EII.

4.3. MÉTODOS

PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DE ESTUDIO

La invitación para participar voluntariamente en el estudio se hizo a pacientes diagnosticados de EII con ocasión de una consulta ambulatoria programada. Los pacientes eran informados sobre los objetivos de la investigación, la conveniencia de su colaboración expresa y los aspectos éticos del mismo, solicitándoles el consentimiento para su participación.

Inmediatamente después de obtener la aceptación formal del paciente para colaborar en el estudio, se procedió a la adquisición de los datos mediante una encuesta clínica estructurada administrada por el médico, incluyendo el árbol genealógico de sus familiares de primer grado (anexo 1). Todos los datos relacionados con la enfermedad (fecha del diagnóstico, tipo de enfermedad [CU o EC], patrón de localización y de comportamiento de la enfermedad, etc) fueron recogidos a partir de la información aportada por el paciente en la entrevista clínica y confirmado con los datos existentes en la historia clínica y la base de datos de EII de nuestro Servicio (Registro de la Propiedad Intelectual: V-11028). La CVRS se valoró mediante el cuestionario genérico autoadministrado SF-36 y la existencia de síntomas de ansiedad y depresión mediante la escala autoadministrada HADS.

Los datos de los familiares se consiguieron a través de los pacientes con EII que entregaron a los que aceptaron participar en el estudio un cuestionario autoadministrado para registrar las variables generales y clínicas, otro para investigar si cumplían criterios diagnósticos de SII y otro para investigar el consumo de recursos sanitarios. Además recibieron el cuestionario SF-36 para evaluar la CVRS y la escala HADS para investigar la existencia de síntomas de ansiedad y depresión. Todos estos cuestionarios, una vez cumplimentados, debían ser enviados por correo con sobres franqueados que se les proporcionó en la misma consulta o entregados por el propio paciente en la siguiente consulta programada.

VARIABLES ASOCIADAS A LOS PACIENTES AFECTOS DE EII

Se registró la edad, el sexo, la fecha de diagnóstico de la EII, el tipo de enfermedad (CU o EC) y los patrones de localización y de extensión.

En las tablas 24 y 25, se detallan las clasificaciones utilizadas para definir estos patrones, tanto para la CU como para la EC. En la EC, los datos recogidos se basaron en la Clasificación de Viena (344), que considera tres variables: edad al

diagnóstico (A), localización de las lesiones en el tracto digestivo (L) y el patrón evolutivo (B).

Para la valoración de la gravedad clínica de la EII, se utilizaron los índices más difundidos y aplicados en la práctica clínica: el índice de Truelove-Witts modificado para la CU (349) y el índice de Best o índice de actividad de la EC o CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) para la EC (350, 351). Ambos, son índices cuantitativos que diferencian entre la enfermedad activa y en remisión.

En el índice de Truelove-Witts modificado, con la suma de nueve parámetros, tanto clínicos como analíticos, se obtiene una puntuación que cataloga la enfermedad en inactiva, cuando la puntuación es menor de 11, brote leve si la suma de los parámetros se encuentra entre 11 y 15, brote moderado si oscila entre 16 y 21 y, finalmente, brote grave, si la puntuación es mayor de 21 (tabla 26).

En la EC, la suma de ocho parámetros (siete clínicos y uno analítico) del índice de Best o CDAI, clasifica la enfermedad en inactiva, cuando la suma es inferior a 150 puntos, brote leve, si la puntuación oscila entre 150 y 249, brote moderado, si se encuentra entre 250 y 350, y brote grave, cuando la suma es superior a 350 (tabla 27). Al ser un índice que valora datos objetivos y subjetivos de los siete días previos, para su correcto cálculo, a todos los pacientes afectados de EC se les entregó un diario que recogía de forma prospectiva los síntomas evaluados a partir del día de la inclusión en el estudio, siendo previamente instruidos para que fuese cumplimentado de forma adecuada (anexo 2). El diario lo entregaba el paciente en el siguiente control clínico programado o lo remitía por correo junto con el resto de los cuestionarios autoadministrados.

Cuando el resultado de la aplicación de los índices de actividad indicaba que el paciente se encontraba en remisión (enfermedad inactiva), se registró el tiempo en que se mantenía en esta situación. En los pacientes con CU, se recogió el dato en el momento de la inclusión de los casos índices y en el caso de los pacientes con EC, en el siguiente control clínico a la inclusión, tras haber cumplimentado el

diario. Finalmente, se preguntó a los pacientes sobre la valoración subjetiva que hacían de la evolución de su enfermedad, respondiendo a la cuestión eligiendo una de tres opciones: buena, regular o mala.

Tabla 24. Clasificación de la colitis ulcerosa según la extensión y el comportamiento de la enfermedad.

Extensión	Localización
Proctitis ulcerosa	Afectación exclusiva de la mucosa rectal
Proctosigmoiditis ulcerosa	Afectación del recto y sigma
Colitis ulcerosa izquierda	Afectación hasta el ángulo esplénico
Colitis ulcerosa extensa	Afectación hasta el ángulo hepático
Colitis total o pancolitis	Afectación de todo el colon
Comportamiento	Definición
Forma recidivante-remitente	Brotos (recidivas) que alternan con periodos de quiescencia (remisión) más o menos prolongados.
Forma crónica continua	Persistencia de actividad inflamatoria pese al tratamiento durante un periodo mayor de 6 meses.
Forma aguda fulminante	Inicio o recidiva, habitualmente de una pancolitis, en forma de rectorragia masiva o complicaciones como el megacolon tóxico o la perforación cólica.

Tabla 25. Clasificación de Viena de la enfermedad de Crohn.

Edad del diagnóstico	<p>A1 ≤ 40 años</p> <p>A2 > 40 años</p>
Localización	<p>L1 Ileal: enfermedad limitada al íleon terminal, con o sin afectación del polo cecal en continuidad.</p> <p>L2 Cólica: afectación de cualquier localización entre el recto y el ciego sin participación del intestino delgado ni del tracto gastrointestinal superior.</p> <p>L3 Ileocólica: enfermedad que afecta al íleon terminal, con o sin participación del ciego, y a cualquier localización cólica entre el colon ascendente y el recto.</p> <p>L4 Gastrointestinal alta: enfermedad que afecta a cualquier localización proximal al íleon distal independientemente de que exista o no afectación del íleon terminal o del colon asociada.</p>
Comportamiento	<p>B1 Patrón inflamatorio (no estenosante, no fistulizante, no penetrante): cursa típicamente en forma de brotes de actividad con lesiones endoscópicas inflamatorias. Patrón más frecuente en el momento del diagnóstico, pero evoluciona con frecuencia hacia cualquiera de los otros dos patrones con el tiempo. En este patrón la cirugía sólo está indicada ante la resistencia al tratamiento médico.</p> <p>B2 Patrón fibroestenósante (obstructivo): se caracteriza por la reducción del calibre de la luz, sin evidencia de fístulas y en ausencia de actividad. Suele cursar de forma más indolente salvo por el desarrollo de cuadros suboclusivos. En estos casos, aunque también requiere tratamiento quirúrgico, lo hace de forma más tardía.</p> <p>B3 Patrón fistulizante o penetrante: se asocia con el desarrollo de fístulas, masas abdominales inflamatorias o abscesos intraabdominales. Se considera la forma fenotípica más agresiva, con mayor necesidad de cirugía precoz y mayores tasas de recurrencia postquirúrgica.</p>

Tabla 26. Índice de Truelove-Witts modificado para la colitis ulcerosa.

Puntuación	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones	++,+++/>+++	+/>+++	-
Hemoglobina (g/l): - hombres	<10	10-14	>14
- mujeres	<10	10-12	>12
Albúmina (g/l)	<30	30-32	>33
Temperatura (C°)	>38	37-38	<37
Frecuencia (lpm)	>100	80-100	<80
VSG (mm/hora)	>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1.000)	>13	10-13	<10
Potasio (mEq/l)	<3	3-3,8	>3,8
TOTAL			

Tabla 27. Índice de Best o índice de la actividad de la enfermedad de Crohn (CAI).

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma	x	Factor =
Subtotal											
Nº heces líquidas o muy blandas	—	—	—	—	—	—	—	—		x 2 =	—
Dolor abdominal (0=no; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	—	—	—	—	—	—	—	—		x 5 =	—
Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	—	—	—	—	—	—	—	—		x 7 =	—
Nº de las siguientes manifestaciones clínicas: Artritis/artralgia, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales, iritis/uveítis, fisura anal, fístula/absceso anal, otras fístulas, fiebre>38°C en la última semana.										x 20 =	—
Toma de antidiarreicos (0=no; 1=si)										x 30 =	—
Masa abdominal (0=no; 1=si)										x 10 =	—
Hematocrito: Hombre (47%); Mujer (42%)										Valor referencia – Valor actual x 6 =	—
Porcentaje por debajo del peso estándar Peso corporal __ kg. Peso estándar __ kg.										x 1 =	—
										CAI =	—

Con la ayuda del paciente se elaboró su árbol genealógico con todos los familiares de primer grado. Respecto a esta representación gráfica, con un cuadrado relleno de color negro se identificó al paciente (caso índice), con cuadrados sin relleno a los familiares de primer grado consanguíneos y con un círculo sin relleno, a los cónyuges. Debajo de cada una de estas figuras se anotó el sexo y la edad del familiar y en caso de no ser incluidos se resaltó con un sobrecírculo, añadiendo el motivo de la exclusión (fallecimiento, residencia lejana, etc). Además se marcó con una flecha, los familiares que convivían en el mismo domicilio que el caso índice en el momento de la inclusión (anexo 1).

Variables asociadas a los familiares de primer grado

Los datos que se recogieron de los familiares de los pacientes con EII, se detallan en la tabla 28.

Tabla 28. Variables asociadas al familiar de primer grado.

1.- Fecha de cumplimentación del cuestionario		
2.- Datos demográficos: edad (fecha de nacimiento) y sexo		
3.- Antecedentes personales:		
- Enfermedad de Crohn		
- Colitis ulcerosa		
- Enfermedad celiaca		
- Cáncer de colon		
4.- Parentesco con el caso índice (paciente con EII)		
Familiar por consanguinidad:		
- Padres		
- Hermanos		
- Hijos		
Familiar por afinidad:		
-Cónyuges		
5.- Convivencia con el caso índice:	SI	NO

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Para identificar a los familiares de los pacientes con EII que cumplieran criterios diagnósticos de SII se diseñó un cuestionario que contenía las preguntas necesarias para evaluarlo según criterios de Roma I y de Roma II. También se incluyeron las cuestiones necesarias para clasificar a los familiares que cumplieran criterios de Roma II en los subtipos con predominio de estreñimiento, predominio de diarrea o subtipo alternante (anexo 3).

Se consideró que los pacientes cumplieran criterios diagnósticos de Roma I, cuando respondían de forma afirmativa a las preguntas 2.1 y 3 (3.1, 3.2, 3.3: una de ellas o más) y/o las preguntas 3 y 4 (3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2: dos de ellas o más). Para cumplir los criterios diagnósticos de Roma II, debían responder afirmativamente a las preguntas 2.2 y 3 (3.1, 3.2, 3.3; dos de ellas o más).

Los pacientes que cumplieran criterios de Roma II se clasificaron en el subtipo con predominio de estreñimiento cuando respondieron afirmativamente al menos a una de las respuestas de la pregunta 5, con predominio de diarrea si respondían afirmativamente a una o más de las respuestas de la pregunta 6 y subtipo alternante si respondían de manera afirmativa a la pregunta 7.

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La percepción de salud se evaluó con un cuestionario genérico de calidad de vida: el cuestionario de Salud SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*) en su versión española 1.4. Previamente, se había obtenido la autorización para el uso del mismo, a los autores de la validación y traducción al español (283, 284).

El cuestionario original se obtuvo de la página web de referencia: <http://www.sf-36.org> y el cuestionario, manual y algoritmo de cálculo específico de la versión española, de la página web del Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM): <http://www.imim.es/imim/cas/c-QQV.htm>.

La valoración del estado de ansiedad y depresión se evaluó mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS]). Para la utilización de la versión validada al español, también se solicitó la autorización a sus autores (319).

Cuestionario de Salud SF-36

El cuestionario está compuesto por 36 ítems que cubren 8 dimensiones de la salud percibida. El área de estado funcional está representada por la función física (10 ítems), la función social (2 ítems), la actividad o rol físico (4 ítems) y las limitaciones del rol por problemas emocionales (3 ítems), mientras que el área de bienestar emocional incluye el dolor corporal (2 ítems), la salud mental (5 ítems) y la vitalidad (4 ítems). La evaluación general de la salud se representa por la dimensión de la percepción general (5 ítems) y finalmente, un ítem de transición sobre los cambios en el estado de salud general respecto al año anterior (tablas 29 y 30).

Tabla 29. Distribución de los ítems del cuestionario de salud SF-36 según áreas y dominios.

Área	Dominio	Nº ítems
Estado funcional	Función física	10
	Función social	2
	Rol físico	4
	Rol emocional	3
Bienestar emocional	Salud mental	5
	Vitalidad	4
	Dolor corporal	2
Evaluación general de la salud	Percepción de la salud general	5
	Cambio de la salud en el tiempo	1
Total		36

Tabla 30. Resumen del contenido de cada uno de los dominios del cuestionario de salud SF-36.

Dominios	Resumen del contenido
Función física	Grado en que la salud limita las actividades físicas, tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos, y los esfuerzos moderados e intensos.
Rol físico	Grado en el que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, incluyendo rendimiento menor que el deseado, limitación en el tipo de actividades realizadas o dificultad en la realización de actividades.
Dolor	La intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera como dentro del hogar.
Salud general	Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y resistencia a enfermarse.
Vitalidad	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento.
Función social	Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual.
Rol emocional	Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, incluyendo reducción del tiempo dedicado a sus actividades y disminución del rendimiento deseado.
Salud mental	Salud mental general, incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta y bienestar general.
Evolución declarada de la salud	Valoración de la salud actual comparada con la del año anterior (cambios percibidos en la salud general).

El cuestionario SF-36 no ha sido diseñado para generar un índice global, sin embargo permite el cálculo de dos puntuaciones resumen, mediante la combinación de las puntuaciones de cada dimensión: medida sumario física y mental. Son puntuaciones estandarizadas con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia.

Todos estos ítems detectan tanto estados positivos como negativos de la salud física y del estado emocional. Las opciones de respuesta de estas preguntas forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem. Para cada una de las ocho dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud).

El cuestionario ha sido diseñado para ser autoadministrado, administrado telefónicamente o mediante entrevista directamente con encuestados de edad igual o mayor a 14 años de edad, siendo aplicable tanto en estudios descriptivos como de evaluación (anexo 4).

Escala hospitalaria de ansiedad y depresión

La escala HADS es un instrumento que se utiliza en el marco de las consultas médicas, para valorar el grado en que una enfermedad puede afectar al estado emocional del paciente, en términos de sintomatología de ansiedad y depresión. Presenta una buena asociación con diferentes aspectos de la gravedad de la enfermedad física y con otras medidas dimensionales de la calidad de vida. Está constituida por 14 ítems, ninguno de los cuales hace referencia a síntomas somáticos (anexo 5). Estos ítems a su vez se agrupan en dos subescalas, cada una de ellas con 7 preguntas: la subescala de ansiedad (ítems impares), que se centra en sus manifestaciones psíquicas, como el nerviosismo, la preocupación, la inquietud o la angustia; y la subescala de depresión (ítems pares), relacionada con la anhedonia, la pérdida de interés o satisfacción en casi todas las actividades, etc.

Cada ítem se responde utilizando una escala tipo Likert que en unas ocasiones hace referencia a la intensidad del síntoma y en otras a la frecuencia de presentación del mismo. En cualquier caso, la escala oscila entre 0 (nunca, ninguna intensidad) y 3 (casi todo el día, muy intenso), siendo el marco de referencia

temporal, el de la semana previa. Para cada subescala la puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los ítems que la conforman, a mayor puntuación, mayor sintomatología de ansiedad o depresión. El rango de puntuación oscila entre 0 y 21 para cada subescala, y entre 0 y 42 para la puntuación global.

La puntuación final obtenida para cada subescala se interpreta de acuerdo con los siguientes criterios: rango de normalidad (0-7), caso probable (8-10) y presencia de sintomatología de ansiedad y/o depresión (11-21).

EVALUACIÓN ECONÓMICA: CONSUMO RECURSOS SANITARIOS

El análisis del consumo de recursos sanitarios de los familiares de primer grado de pacientes con EII se realizó en términos de costes directos sanitarios. En el cuestionario autoadministrado, se preguntó si habían consultado a algún médico en el último año por cualquier síntoma intestinal (dolor o malestar abdominal, cambio en el número o consistencia de las deposiciones, etc); en caso de no haberlo hecho, si habían consumido alguna medicación por decisión propia (sin prescripción médica) para mejorar estos síntomas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se describen con su frecuencia absoluta y el porcentaje. Las estimaciones de prevalencia se acompañan de su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}). Las variables cuantitativas se describen mediante la media y desviación estándar para las puntuaciones de las distintas dimensiones del cuestionario SF-36 y de las subescalas de la escala HADS, obtenidas del total de la muestra de estudio y de los diferentes subgrupos (por sexo, grupo de edad, tipo de la EII del caso índice, etc).

El análisis univariante se realizó aplicando, para las variables cualitativas, la prueba de *ji*-cuadrado o alternativamente, la prueba exacta de Fisher si no se

cumplían las condiciones adecuadas para su uso. Para las variables cuantitativas, como la comparación de medias (puntuaciones del cuestionario SF-36 y HADS), se aplicó la prueba *t* de Student para muestras independientes. Además, se efectuó el análisis multivariado mediante una regresión logística, para valorar la asociación del SII (definido por criterios de Roma I y II), con diferentes variables independientes (tabla 31).

La asociación de las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del cuestionario de Salud SF-36 con las puntuaciones globales y de las subescalas de ansiedad y de depresión de la HADS, se realizó a través del análisis de correlación de Pearson o de Spearman, según el ajuste de la variable a una distribución normal.

En todos los análisis, el nivel de significación estadística se fijó en un valor inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Tabla 31. Variables (categorías) consideradas en el análisis multivariado para valorar la relación con el síndrome de intestino irritable.

Variables	Categorías
Edad (años)	18-29/30-44/45-59/ ≥ 60
Sexo	mujer/hombre
Tipo de EII del caso índice	EC/CU
Actividad de la enfermedad del caso índice	activa/en remisión
Convivencia con el caso índice	Si/no
Tipo de parentesco	Consanguíneo/afín

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La adquisición y registro de los datos se realizaron garantizando el anonimato de los pacientes y de sus familiares y la disociación de los datos. Se cumplieron las normas exigidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.





Resultados

5. RESULTADOS

5.1. PACIENTES CON EII (Casos índice)

Se incluyeron un total de 108 pacientes diagnosticados de EII (52 afectados de CU y 56 con EC). De éstos 108 pacientes, 17 (10 con CU y 7 con EC) no respondieron a los cuestionarios (cuestionario de salud SF-36 y escala hospitalaria de ansiedad y depresión) con lo que la tasa de respuesta fue del 84,2%.

Finalmente, el análisis se llevó a cabo sobre una muestra de 91 pacientes afectados de EII con una media de edad de 39 años (límites extremos: 19-78 años) y ligero predominio de hombres (54,9%). Más de un tercio de los pacientes, tenían una edad comprendida entre los 30 y 44 años, siendo el segundo grupo más frecuente el de edad entre los 18 y 29 años. La distribución por grupos de edad, fue similar en ambos sexos. No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución por sexo y grupos de edad entre la cohorte de pacientes válidos para el análisis y los excluidos por falta de respuesta a los cuestionarios.

La distribución según el tipo de EII, mostró un discreto predominio de EC en los pacientes evaluados (54,9%) y de CU en los no evaluados (64,7%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico, en los pacientes evaluados, fue de 9 años y 10 meses (límites extremos 11 meses - 30 años) (tabla 32).

Tabla 32. Características demográficas y tipo de EII de los pacientes evaluados y excluidos.

Variables	Evaluados (n=91)	Excluidos (n=17)	p
Sexo			ns
Hombre	50 (54,9)	10 (58,8)	
Mujer	41 (45,1)	7 (41,2)	
Edad (años)*	39 (19-78)	36 (21-54)	ns
Grupos de edad (años)			ns
18-29	29 (31,8)	4 (23,5)	
30-44	32 (35,2)	10 (58,8)	
45-59	21 (23,1)	3 (17,7)	
≥ 60	9 (9,9)	0 (0)	
Tipo de EII			ns
Enfermedad de Crohn	50 (54,9)	6 (35,3)	
Colitis Ulcerosa	41 (45,1)	11 (64,7)	

*Media (límites extremos)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

p: nivel de significación estadística; ns: no significativo

En cuanto al patrón clínico de la EII, los más frecuentes fueron la colitis extensa en los pacientes con CU y la localización ileocólica (L3), seguida de la forma ileal (L1) en los pacientes con EC. Por otro lado, el patrón evolutivo o de comportamiento de la enfermedad predominante fue el recidivante-remitente en la CU y el patrón inflamatorio (B1) en la EC (tabla 33).

Tabla 33. Patrón clínico y de comportamiento de la EII.

	Enf. Crohn (n=50) n (%)	Colitis Ulcerosa (n=41) n (%)
Patrón clínico	L1: 18 (34) L2: 10 (20) L3: 20 (40) L4: 2 (4)	Colitis izquierda: 16 (39) Colitis extensa o total: 25 (61)
Patrón evolutivo	B1: 20 (40) B2: 14 (28) B3: 16 (32)	Recidivante-remitente: 35 (85,4) Crónico continuo: 6 (14,6) Agudo fulminante: 0 (0)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

L1: ileal; L2: cólica; L3: ileocólica; L4: gastrointestinal alta

B1: inflamatorio; B2: fibroestenotante; B3: fistulizante o penetrante

En el momento de la inclusión en el estudio, el valor medio del CDAI en los pacientes con EC fue de 109 (límites extremos 7-359) y en los pacientes con CU la media del índice de Truelove-Witts modificado fue de 10,3 (límites extremos 9-19). El 34,1% de los pacientes (61,3% EC y 38,7% CU), presentaba algún grado de actividad y el resto se encontraban en remisión. En este último grupo de pacientes sin actividad, la media de tiempo en la que se mantenían en esa situación fue de 22 meses (límites extremos 1-48 meses). De los pacientes con EC activa (38%), el 53% presentaban un brote moderado, el 40% un brote leve y sólo un 7% un brote grave. En los pacientes con CU activa (29%), el 75% presentaban un brote leve y el resto un brote moderado. No hubo diferencias en el tipo de EII (EC o CU), según la actividad de la enfermedad.

Del total de pacientes evaluados, el 37,8% valoró la evolución de su enfermedad como buena, el 47% regular y el 15,2% mala. No hubo diferencias significativas en la valoración subjetiva según el tipo de EII, aunque la categorización regular fue cuantitativamente mayor en los pacientes con EC y la de buena en los pacientes con CU (tabla 34).

Tabla 34. Valoración subjetiva de la EII.

	EC n (%)	CU n (%)	p
Valoración subjetiva			ns
Buena	10 (27,0)	15 (51,7)	
Regular	22 (59,5)	9 (31,1)	
Mala	5 (13,5)	5 (17,2)	

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)
p: nivel de significación estadística; **ns:** no significativo

5.2. FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE LOS PACIENTES CON EII

Había un total de 490 familiares de primer grado de los 91 pacientes con EII evaluados (figura 2). De ellos, se tuvo que excluir a 86 (17,5%), la mayoría por imposibilidad para contactar con el familiar (residencia lejana o ausencia de relación personal con el caso índice) (tabla 35), quedando 404 familiares candidatos para el estudio (tabla 36). No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución por sexo, edad y tipo de EII del caso índice, entre 404 familiares candidatos para ser incluidos en el estudio y los 86 excluidos.

Figura 2. Organigrama de selección de los familiares de primer grado de pacientes con EII.

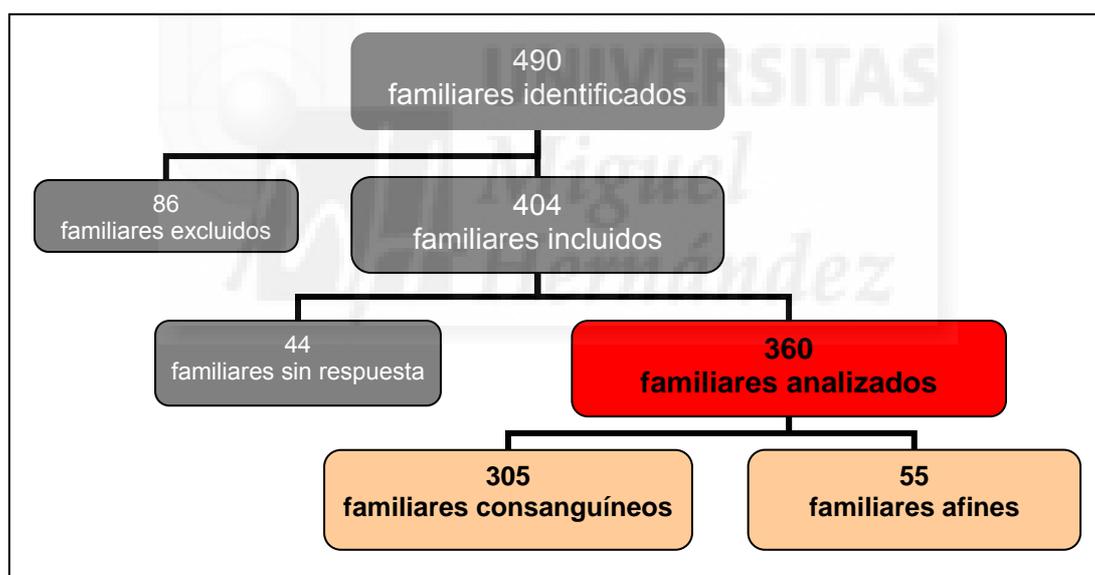


Tabla 36. Familiares excluidos del estudio.

Motivos de exclusión	n=86 (%)
Imposibilidad para contactar con el familiar	59 (68,6)
Incapacidad para cumplimentar los cuestionarios	15 (17,4)
Negativa a la participación	9 (10,5)
Antecedentes personales de EC o CU	3 (3,5)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Tabla 36. Distribución de los familiares identificados, incluidos y analizados según la variable tipo de EII del caso índice.

	Identificados (n=490)	Incluidos (n=404)	Analizados (n=360)
Tipo EII			
EC	243 (49,6)	204 (50,5)	188 (52,2)
CU	247 (50,4)	200 (49,5)	172 (47,8)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

La tasa de respuesta obtenida en los 404 familiares candidatos para el estudio, fue del 89,1%, es decir, 44 familiares no cumplimentaron los cuestionarios (criterios diagnósticos de SII de Roma I y II, cuestionario de Salud SF-36 y escala hospitalaria de ansiedad y depresión) que se les había entregado a través de sus familiares afectos de EII.

La cohorte de estudio se constituyó finalmente con 360 familiares de primer grado con una media de edad de 43 años (límites extremos de 18-84 años); existía un discreto predominio del sexo femenino. La distribución por sexo, de los 360 familiares incluidos y de los 44 familiares no evaluados, fue similar (tabla 37).

Tabla 37. Características de los familiares válidos para el análisis y no evaluados.

Variables	Analizados (n=360)	No evaluados (n=44)	p
Sexo			ns
Hombres	165 (45,8)	24 (54,5)	
Mujeres	195 (54,2)	20 (45,5)	
Edad (años)*	43 (18-84)	46 (21-78)	

*Media (límites extremos)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

p: nivel de significación estadística; ns: no significativo

Ningún familiar refería antecedentes de cáncer de colon o había sido diagnosticado de enfermedad celiaca. Tres familiares estaban diagnosticados de EII (2 EC y 1 CU) lo que fue motivo de exclusión.

De los 360 familiares reclutados, 305 (84,7%) eran familiares de primer grado por consanguinidad y 55 correspondían a familiares de primer grado por afinidad (tabla 38). La mitad de los familiares (n=180) convivía con el paciente afecto de EII; de ellos el 69,4% (n=125) eran familiares consanguíneos y todos los familiares afines (n=55).

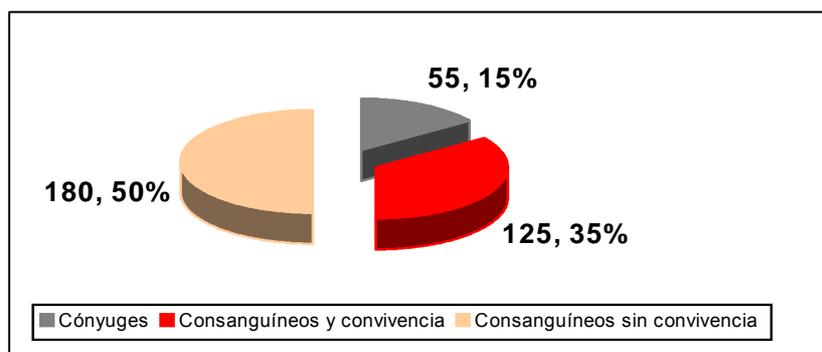
Tabla 38. Distribución de los familiares según el tipo de parentesco.

	n=360 (%)
Familiares consanguíneos	305 (84,7)
Padres	102 (28,3)
Hermanos	129 (35,8)
Hijos	74 (20,6)
Familiares afines	
Cónyuges	55 (15,3)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Finalmente, teniendo en cuenta las dos variables, convivencia y tipo de parentesco, se distribuyeron los familiares en tres grupos (figura 3): familiares consanguíneos que convivían con el caso índice, familiares consanguíneos que no convivían (grupo más frecuente) y por último, los familiares afines (todos los cónyuges convivían con el caso índice).

Figura 3. Distribución de los familiares de primer grado, según el tipo de parentesco y la convivencia.



5.3. PREVALENCIA DE SII EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII. COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL ESPAÑOLA.

PREVALENCIA DE SII

De los 360 familiares evaluados, 178 (49,4%) cumplían los criterios diagnósticos de SII de Roma I y 36 (10%) los criterios de Roma II (tabla 39). De éstos últimos, la distribución por subtipos de SII fue del 41,7% para el subtipo con predominio de diarrea, 36,1% para el subtipo de predominio de estreñimiento y un 22,2% para el subtipo alternante.

La prevalencia de SII fue cuantitativamente mayor en las mujeres, tanto utilizando los criterios de Roma I como los de Roma II. No se objetivaron diferencias significativas en cuanto al sexo entre los familiares sin SII y los que cumplían criterios diagnósticos de SII. Tampoco se encontraron diferencias entre los subtipos de SII según el sexo, aunque el subtipo de predominio diarrea fue más frecuente en los hombres y el de predominio de estreñimiento en las mujeres, pero sin alcanzar significación estadística.

La media de edad de los familiares que cumplían criterios de Roma I, fue de 42,7 años (límites extremos 18-81 años) y de 44,9 años (límites extremos 18-67 años) la de los familiares con SII por criterios de Roma II. Distribuidos por grupos de edad: 18-29(24,4%), 30-44 (31,9%), 45-59 (27,8%) y ≥ 60 (15,8%) años, se observó cierta tendencia a aumentar la prevalencia con la edad. No se encontró diferencia en cuanto a la edad entre los familiares que cumplían criterios de SII y los que no (tabla 39).

Tabla 39. Prevalencia de SII en los familiares de primer grado según criterios de Roma I y II.

Variables	n	SII (Roma I) n % (IC_{95%})	SII (Roma II) n % (IC_{95%})
Global	360	178 49,4 (44,3-54,6)	36 10,0 (7,1-13,6)
Sexo			
Hombres	165	79 47,9 (40,3-55,5)	15 9,1 (5,1-14,5)
Mujeres	195	99 50,8 (43,8-57,8)	21 10,8 (6,4-15,1)
Edad (años)			
18-29	88	46 52,3 (41,4-63)	5 5,6 (1,8-12,8)
30-44	115	55 47,8 (38,7-57)	11 9,5 (4,8-16,5)
45-59	100	48 48 (37,9-58,2)	14 14 (7,8-22,4)
≥60	57	29 50,9 (37,3-64,4)	6 10,5 (3,9-21,5)

Valores expresados en frecuencia absoluta (n), porcentaje (%) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC_{95%})

PREVALENCIA DE SII SEGÚN CONVIVENCIA Y PARENTESCO CON EL CASO ÍNDICE

No se demostró asociación significativa, entre la convivencia con el paciente afecto de EII y la presencia de SII en los familiares de primer grado. La prevalencia de SII según los criterios de Roma I fue similar en los familiares que convivían con el paciente afecto de EII y en los familiares que no convivían. De los 180 familiares que convivían con el paciente con EII, 87 (48,3%) cumplían criterios de Roma I y de los otros 180 familiares que no convivían, fueron 91 (50,6%), los que los cumplían. Tomando los criterios diagnósticos de Roma II, la prevalencia de SII fue cuantitativamente mayor en los familiares que no convivían con el caso índice, pero sin alcanzar significación estadística; de los 180 familiares que convivían con el

paciente, fueron 14 (7,8%) los que cumplían criterios de Roma II y del resto que no convivían, 22 (12,2%) (tabla 40).

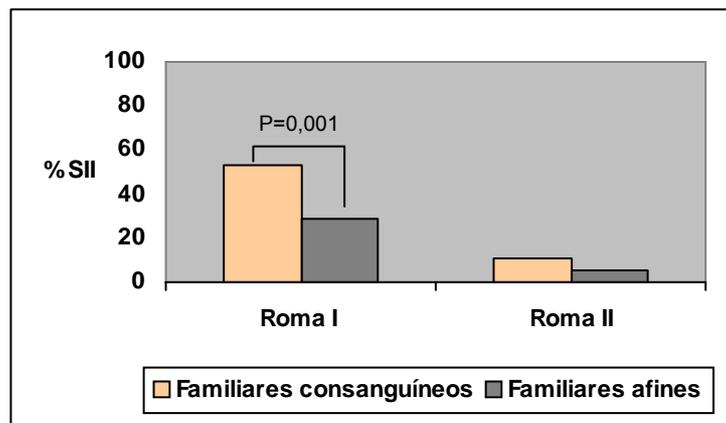
Se encontró asociación entre la consanguinidad y la existencia de SII. De los 305 familiares de primer grado por consanguinidad, 162 (53,1%) cumplían los criterios de Roma I, mientras que de los 55 familiares por afinidad, fueron 16 (29,1%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$). Igualmente, la prevalencia de SII por criterios diagnósticos de Roma II fue cuantitativamente mayor en los familiares consanguíneos que en los cónyuges, pero sin alcanzar diferencias significativas ($p=0,22$). Así pues, de los 305 familiares consanguíneos, 33 (10,8%) cumplían los criterios de Roma II, mientras que de los 55 familiares afines, solamente los cumplían 3 (5,4%) (tabla 40 y figura 4).

Tabla 40. Prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares de primer grado, según la convivencia y el tipo de parentesco.

Variables	n=360 n (%)	SII (Roma I) 178 (49,4%) % (IC _{95%})	SII (Roma II) 36 (10,0%) % (IC _{95%})
Convivencia			
Si	180 (50,0)	48,3 (41-55,6)	7,8 (4,3-12,7)
No	180 (50,0)	50,6 (43,3-57,9)	12,2 (7,4-17)
Parentesco			
Consanguíneos	305 (84,7)	53,1 (47,5-58,7)*	10,8 (7,3-14,3)
Afines	55 (15,3)	29,1 (17,6-42,9)*	5,4 (1,1-15,1)

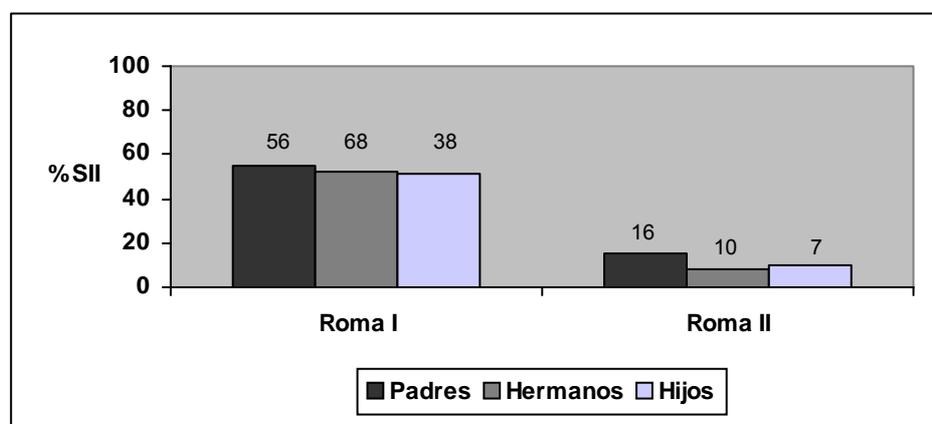
Valores expresados en frecuencia absoluta (n), porcentaje (%) e intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}); * $p=0,001$

Figura 4. Prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares distribuidos según el tipo de parentesco.



No se encontró asociación entre el tipo de parentesco del familiar consanguíneo y la presencia de SII cuando se utilizaron los criterios de Roma I ($p=0,8$), siendo en los tres grupos la prevalencia de SII entorno al 50%. Cuando se utilizaron los criterios diagnósticos de Roma II, la prevalencia de SII fue cuantitativamente mayor en los padres (15,7%), que en los hermanos e hijos, aunque sin diferencia estadística ($p=0,1$) (figura 5).

Figura 5. Distribución de la prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares consanguíneos, según su tipo de parentesco.



El análisis de la prevalencia se SII teniendo en cuenta simultáneamente convivencia y consanguinidad mostró que la prevalencia de SII por criterios de Roma I, en los familiares por consanguinidad que convivían con el caso índice, fue significativamente mayor ($p=0,001$) que la de los cónyuges; de los 125 familiares consanguíneos que convivían con el paciente, 71 (56,8%) cumplían criterios de SII, frente al 29,1% de los familiares afines. Utilizando los criterios de Roma II, también fue cuantitativamente mayor la prevalencia en los familiares consanguíneos que convivían con el paciente, aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,44$). En este caso, 11 (8,8%) de los 125 familiares consanguíneos que convivían, cumplían criterios de Roma II, frente a los 3 (5,4%) de los 55 familiares afines.

Al comparar los familiares consanguíneos que no convivían con el paciente con los familiares afines (que convivían en todos los casos), también se observó mayor prevalencia en relación con la consanguinidad. Por criterios de Roma I, de los 180 familiares consanguíneos que no convivían, 91 (50,6%) los cumplían, alcanzando diferencias estadísticamente significativas con respecto a la prevalencia de SII en los afines (29,1%) ($p=0,005$). Con los criterios de Roma II, las diferencias no fueron significativas ($p=0,15$), si bien la prevalencia fue cuantitativamente mayor en los familiares por consanguinidad; de los 180 familiares consanguíneos que no convivían con el paciente, 22 (12,2%) cumplían los criterios de Roma II, mientras que sólo 3 de los 55 familiares afines (5,4%) los cumplían.

No se encontraron diferencias en cuanto a prevalencia de SII, según criterios de Roma I y Roma II, en familiares consanguíneos según conviviesen o no con el caso índice (Roma I: $p=0,28$; Roma II: $p=0,34$) (tabla 41).

Tabla 41. Prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares de primer grado, según el tipo de parentesco y la convivencia con el caso índice.

Familiares	n=360 n (%)	SII (Roma I) n=178 % (IC _{95%})	SII (Roma II) n=36 % (IC _{95%})
Consanguíneos			
SI convivencia	125 (34,7)	56,8 (48,1-65,1)	8,8 (4,4-15,2)
NO convivencia	180 (50)	50,6 (43,3-57,9)	12,2 (7,4-17)
Afines	55 (15,3)	29,1 (17,6-42,9)	5,4 (1,14-15,1)

Valores expresados en frecuencia absoluta (n), porcentaje (%) e intervalo de confianza del 95% (IC_{95%})

PREVALENCIA DE SII SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LA EII DEL CASO ÍNDICE

Tipo de EII

No se objetivaron diferencias significativas en relación con el tipo de EII de los casos índices, siendo la prevalencia de SII, según los criterios diagnósticos de Roma I, del 50 % en los familiares de los pacientes con EC y del 48,8% en los familiares de pacientes con CU ($p=0,82$); y con los criterios de Roma II, la prevalencia fue del 10,6% y 9,3%, respectivamente ($p=0,67$) (tabla 42).

Actividad de la enfermedad

La prevalencia de SII por criterios de Roma I no mostró diferencias en función de la presencia o no de actividad de la enfermedad del caso índice ($p=0,8$); sin embargo utilizando los criterios diagnósticos de Roma II, la prevalencia de SII fue significativamente mayor ($p=0,02$) en los familiares de pacientes con enfermedad activa (tabla 42).

Evolución subjetiva de la enfermedad

Se determinó la prevalencia de SII en los familiares, según la valoración subjetiva que el paciente afecto de EII había indicado sobre el comportamiento de su enfermedad (buena, regular o mala). No mostró diferencias estadísticamente significativas, utilizando cualquiera de los dos criterios diagnósticos de SII (tabla 42).

Tabla 42. Prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares de primer grado, según las características de la EII del caso índice.

Variables	n=360 n (%)	SII (Roma I) n=178 % (IC_{95%})	SII (Roma II) n=36 % (IC_{95%})
Tipo de EII			
EC	188 (52,2)	50 (42,9-57,1)	10,6 (6,2-15)
CU	172 (47,8)	48,8 (41,4-56,3)	9,3 (5,4-14,7)
Actividad EII			
Activa	101 (28,1)	50,5 (40,7-60,2)	15,8 (8,7-23)*
Inactiva	259 (71,9)	49 (42,9-55,1)	7,7 (4,7-11,7)*
Evolución			
Buena	110 (40,1)	48,2 (38,8-57,5)	7,2 (3,1-13,8)
Regular	121 (44,2)	55,4 (46,5-64,2)	13,2 (7,1-19,3)
Mala	43 (15,7)	46,5 (31,2-62,3)	9,3 (2,5-22,1)

Valores expresados en frecuencia absoluta (n), porcentaje (%) e intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}); *p= 0,02

Tipo y actividad de la EII

En el subanálisis de la prevalencia de SII teniendo en cuenta tanto el tipo de EII como la actividad de la enfermedad, únicamente se objetivaron diferencias significativas en el grupo de los familiares de pacientes con CU activa, siendo la prevalencia de SII según los criterios de Roma II, mayor que la de los familiares de pacientes con CU en remisión (tabla 43).

Tabla 43. Prevalencia de SII (Roma I-II) en los familiares de primer grado, según el tipo y la actividad de la enfermedad del caso índice.

	SII (Roma I) n=178			SII (Roma II) n=36		
	Activa	Inactiva	p	Activa	Inactiva	p
E.Crohn	28/56(50)	66/132(50)	ns	8/56(14,3)	12/132(9,1)	ns
C.Ulcerosa	23/45(51,1)	61/127(48)	ns	8/45(17,8)	8/127(6,3)	0,02

Valores expresados en proporciones (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Patrón clínico y de comportamiento de la enfermedad

La prevalencia de SII en los familiares no mostró diferencias significativas en relación con el patrón clínico ni con el patrón de comportamiento de la enfermedad del caso índice, utilizando cualquiera de los criterios de Roma (I y II).

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SII

El análisis multivariante incluyó las variables de grupos de edad, sexo, tipo de EII y actividad de la EII, relación familiar de consanguinidad o de afinidad y convivencia. Únicamente la relación de consanguinidad y la actividad de la EII fueron factores que se asociaron con la presencia de SII, definido por criterios de Roma I y Roma II, respectivamente (tablas 44 y 45).

Tabla 44. Variables independientes asociadas a la presencia de SII (Roma I).

Variable	n=360 n (%)	SII n (%)	OR (IC _{95%})	p
Parentesco				
Consanguíneo	305 (84,7)	162 (53,1)	3,23 (1,64-6,67)	0,001
Afín	55 (15,3)	16 (29,1)	Referencia	

*

Tabla 45. Variables independientes asociadas a la presencia de SII (Roma II).

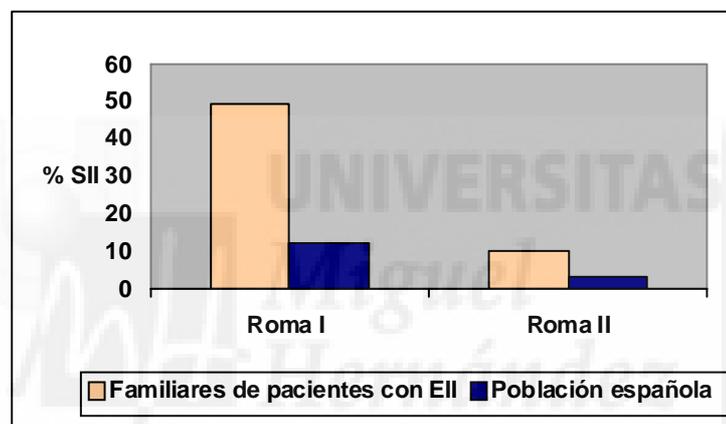
Variable	n=360 n (%)	SII n (%)	OR (IC _{95%})	p
Actividad EII				
Activa	101 (28,1)	20 (15,8)	2,19(1,07-4,46)	0,03
Remisión	259 (71,9)	16 (7,7)	Referencia	

* Valores expresados en frecuencia absoluta (n), porcentaje (%) e intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}); p: nivel de significación estadística

COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE SII EN LOS FAMILIARES DE PACIENTES CON EII Y EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

La prevalencia de SII en los familiares de primer grado de pacientes afectados de EII (49,4% según criterios de Roma I y 10% según criterios de Roma II) fue muy superior a la descrita en población general española (12,1% según Roma I y 3,3% según Roma II) (7) (figura 6).

Figura 6. Prevalencia global de SII (Roma I-II) en familiares de primer grado de pacientes con EII y en la población general española.



En el estudio sobre población general española, la prevalencia de SII, fue significativamente mayor en las mujeres, tanto utilizando los criterios de Roma I (16,8% vs 7,2%, $p < 0,01$), como con los criterios de Roma II (4,6% vs 1,9%, $p < 0,01$). En los familiares de primer grado de pacientes con EII también fue mayor en las mujeres, pero en muy pequeña magnitud y sin alcanzar significación estadística con ambos criterios diagnósticos, Roma I (50,8% vs 49,7%, $p = 0,5$) y Roma II (10,8% vs 9,1%, $p = 0,6$) (figuras 7 y 8).

Figura 7. Prevalencia de SII (Roma I) en familiares de pacientes con EII y en la población general española, según la variable sexo.

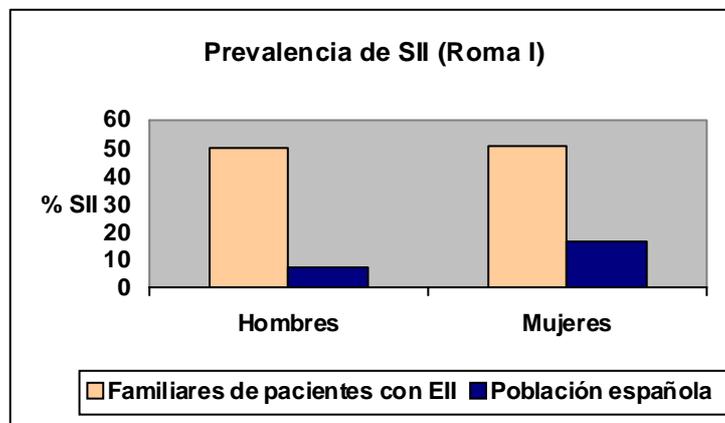
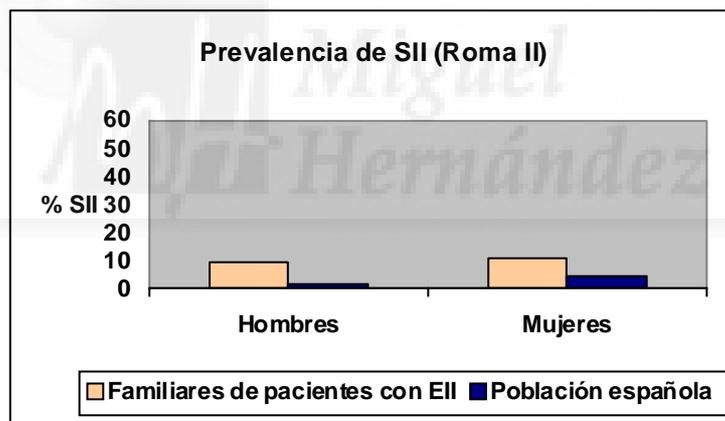


Figura 8. Prevalencia de SII (Roma II) en familiares de pacientes con EII y en la población general española, según la variable sexo.



La mayor prevalencia de SII en familiares de pacientes con EII respecto a los valores referidos para la población general española se mantuvo para todos los intervalos de edad (figuras 9 y 10).

Figura 9. Prevalencia de SII en familiares de pacientes con EII y en la población general española según los grupos de edad.

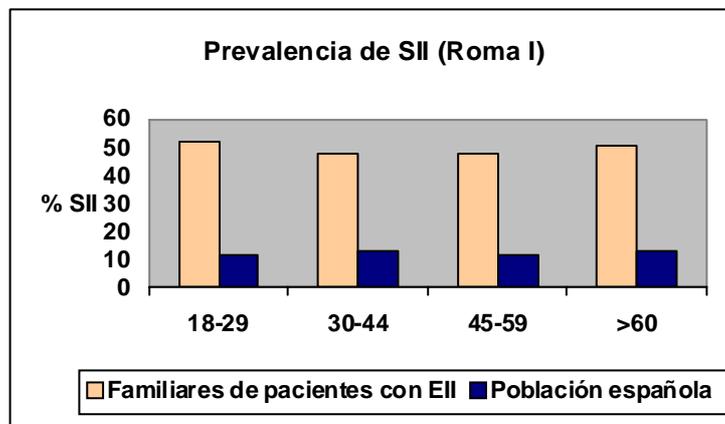
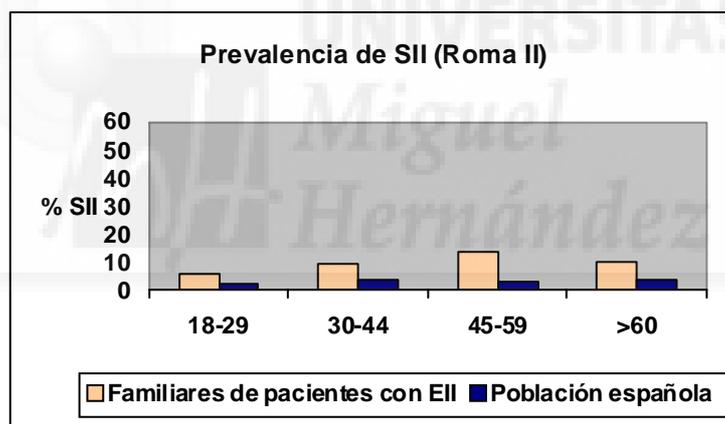


Figura 10. Prevalencia de SII en familiares de pacientes con EII y en la población general española según los grupos de edad.



En las tablas 46 y 47, se muestra la comparación de las prevalencias globales y según edad y sexo, por criterios de Roma I y Roma II, de los familiares de pacientes con EII con respecto a los valores de referencia de la población general española. Los familiares presentaron prevalencias significativamente mayores que las de la población española en todas las comparaciones, excepto para los grupos de menor edad (18-29 y 30-44 años) que cumplían criterios de Roma II.

Tabla 46. Comparación de la prevalencia de SII (Roma I) en los familiares de pacientes con EII y la población de referencia: global y según sexo y edad.

Variables	Familiares (n=360) % (IC_{95%})	Pob.española (n=2.000) % (IC_{95%})	Diferencia % (IC_{95%})
Global	49,4 (44,3-54,6)	12,2 (7,8-16,6)	37,2 (30,5-44)*
Sexo			
Hombres	47,9 (40,3-55,5)	7,2 (1,8-15,7)	40,7 (31,7-51,2)*
Mujeres	50,8 (43,8-57,8)	16,8 (10,6-22,5)	34 (25-43,4)*
Edad(años)			
18-29	52,3 (41,4-63)	11,3 (3,9-21,5)	41 (28,6-54,9)*
30-44	47,8 (38,7-57)	12,7 (4,9-22,9)	35,1 (23,7-48,3)*
45-59	48 (37,9-58,2)	11,7 (4,8-25,7)	36,3 (21,6-48,9)*
≥60	50,9 (37,3-64,4)	12,9 (5,8-26,7)	38 (20,7-53)*

Valores expresados en porcentaje y diferencia de porcentajes y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC_{95%})

*diferencias estadísticamente significativas (p<0,05)

Tabla 47. Comparación de la prevalencia de SII (Roma II) en los familiares de pacientes con EII y la población de referencia: global y según sexo y edad.

Variables	Familiares (n=360) % (IC_{95%})	Pob.española (n=2.000) % (IC_{95%})	Diferencia % (IC_{95%})
Global	10 (7,1-13,6)	3,3 (1,3-6,6)	6,7 (2,8-10,6)*
Sexo			
Hombres	9,1 (5,1-14,5)	1,9 (0,04-8,6)	7,2 (2,1-12,9)*
Mujeres	10,8 (6,4-15,1)	4,6 (1,8-9,3)	6,2 (1,4-12,1)*
Edad(años)			
18-29	5,6 (1,8-12,8)	2,6 (0,04-9,3)	3 (-1,9-9,8)
30-44	9,5 (4,8-16,5)	3,6 (0,4-11,7)	5,9 (-13,9-13,3)
45-59	14 (7,8-22,4)	3,2 (0,5-14,5)	10,8 (0,8-18,7)*
≥60	10,5 (3,9-21,5)	3,9 (0,4-13,7)	6,6 (-3,1-16,2)*

Valores expresados en porcentaje y diferencia de porcentajes y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC_{95%})

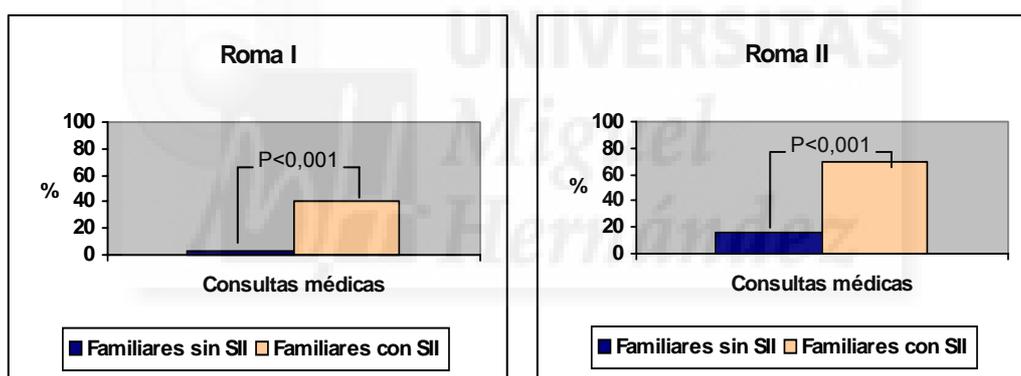
*diferencias estadísticamente significativas (p<0,05)

5.4. EVALUACIÓN ECONÓMICA: GASTOS DIRECTOS SANITARIOS

CONSULTAS MÉDICAS

De los 360 familiares analizados 77 (21,4%) habían consultado por síntomas intestinales en el último año, siendo en su mayoría (93,5%) familiares que cumplían los criterios diagnósticos de SII. La demanda de consulta médica fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I o Roma II) en comparación con los que no los cumplían (figura 11).

Figura 11. Consultas médicas de los familiares, según el cumplimiento o no de los criterios diagnósticos de SII (Roma I y II).



De los 178 familiares que cumplían los criterios diagnósticos de Roma I, 72 (40,4%) habían consultado en el último año por síntomas intestinales. No se encontraron diferencias significativas al distribuirlos por edad y sexo. Los familiares de pacientes con CU consultaron menos ($p = 0,03$) que los familiares de pacientes con EC. No se obtuvieron diferencias significativas al distribuir a los familiares según el estado de actividad de la EII y la valoración subjetiva de la evolución de la misma (tabla 48). Tampoco se encontraron diferencias según el tipo de relación familiar (consanguíneo, cónyuge) y de parentesco (padre, hermano, hijo) y la convivencia o no con el paciente (tabla 49).

Tabla 48. Consulta médica de los familiares con SII (Roma I), según variables demográficas y características de la EII.

Variables	No consulta (n=106)	Consulta (n=72)	p
Sexo			ns
Hombres	46 (58,2)	33 (41,8)	
Mujeres	60 (60,6)	39 (39,4)	
Edad por grupos (años)			ns
18-29	30 (65,2)	16 (34,8)	
30-44	35 (63,6)	20 (36,4)	
45-59	26 (54,2)	22 (45,8)	
<60	15 (51,7)	14 (48,3)	
Tipo EII			0,03
Enfermedad de Crohn	49 (52,1)	45 (47,9)	
Colitis ulcerosa	57 (67,9)	27 (32,1)	
Evolución			ns
Buena	31 (58,5)	22 (41,5)	
Regular	38 (56,7)	29 (43,3)	
Mala	13 (65)	7 (35,0)	
Actividad de la EII			ns
Activa	29 (56,9)	22 (43,1)	
Inactiva	77 (60,6)	50 (39,4)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Tabla 49. Demanda de consulta médica por los familiares con SII (Roma I), según el tipo de relación familiar y de parentesco y la convivencia con el caso índice.

Variables	No consulta (n=106)	Consulta (n=72)	p
Relación familiar, parentesco			ns
- Consanguíneos	98 (60,5)	64 (39,5)	
Padres	29 (51,8)	27 (48,2)	
Hermanos	48 (70,6)	20 (29,4)	
Hijos	21 (55,3)	17 (44,7)	
- Cónyuges	8 (50,0)	8 (50,0)	
Convivencia			ns
Si	49 (56,3)	38 (43,7)	
No	57 (62,6)	34 (37,4)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Veinticinco (69,4%) de los 36 familiares con SII por criterios de Roma II, consultaron en el último año por síntomas intestinales. La demanda de asistencia médica no mostró diferencias en función del sexo o de las características de la EII. Se encontraron diferencias estadísticas al distribuirlos por grupos de edad (tabla 50), pero no según el tipo de relación familiar, parentesco y la convivencia con el paciente (tabla 51).

La demanda de consulta en los familiares que cumplían criterios diagnósticos de Roma II fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que la de los familiares que cumplían criterios de Roma I.

Tabla 50. Consulta médica de los familiares con SII (Roma II), según variables demográficas y características de la EII.

Variables	No consulta (n=11)	Consulta (n=25)	p
Sexo			ns
Hombres	6 (40,0)	9 (60,0)	
Mujeres	5 (23,8)	16 (76,2)	
Edad por grupos (años)			0.01
18-29	0 (0)	5 (100)	
30-44	7 (63,6)	4 (36,4)	
45-59	4 (28,6)	10 (71,4)	
>60	0 (0)	6 (100)	
Tipo EII			ns
Enfermedad de Crohn	5 (25,0)	15 (75,0)	
Colitis ulcerosa	6 (37,5)	10 (62,5)	
Evolución			ns
Buena	4 (50,0)	4 (50,0)	
Regular	3 (18,8)	13 (81,3)	
Mala	2 (50,0)	2 (50)	
Actividad de la EII			ns
Activa	3 (18,8)	13 (81,3)	
Inactiva	8 (40,0)	12 (60,0)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Tabla 51. Demanda de consulta médica por los familiares con SII (Roma II), según el tipo de relación familiar y de parentesco y la convivencia con el caso índice.

Variables	No consulta (n=11)	Consulta (n=25)	p
Relación familiar, parentesco			ns
- Consanguíneos	10 (30,3)	23 (69,7)	
Padres	3 (18,8)	13 (81,3)	
Hermanos	5 (50,0)	5 (50,0)	
Hijos	2 (28,6)	5 (71,4)	
- Cónyuges	1 (33,3)	2 (66,7)	
Convivencia			ns
Si	3 (21,4)	11 (78,6)	
No	8 (36,4)	14 (63,6)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

CONSUMO DE FÁRMACOS SIN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

De los familiares que no solicitaron asistencia médica (n=283), 36 (12,7%) declararon haber consumido fármacos sin prescripción médica para sus síntomas intestinales en el último año. El autoconsumo de fármacos por síntomas intestinales en el subgrupo de familiares con SII (Roma I y II) fue significativamente mayor que en el de los familiares sin SII ($p < 0,001$) (figura 12).

Ciento seis familiares de los 283 que no consultaron al médico, cumplían criterios de Roma I; de éstos, 24 (22,6%) consumieron fármacos para sus síntomas intestinales. No se encontraron diferencias significativas por edad, sexo ni características de la EII (tabla 52). Tampoco según el tipo de relación familiar y parentesco ni por la convivencia con el caso índice, encontrando el mayor consumo en los padres, pero sin alcanzar diferencias estadísticas ($p=0,1$) (tabla 53).

Figura 12. Consumo de fármacos sin prescripción médica por los familiares, según el cumplimiento o no de los criterios diagnósticos de SII (Roma I y II).

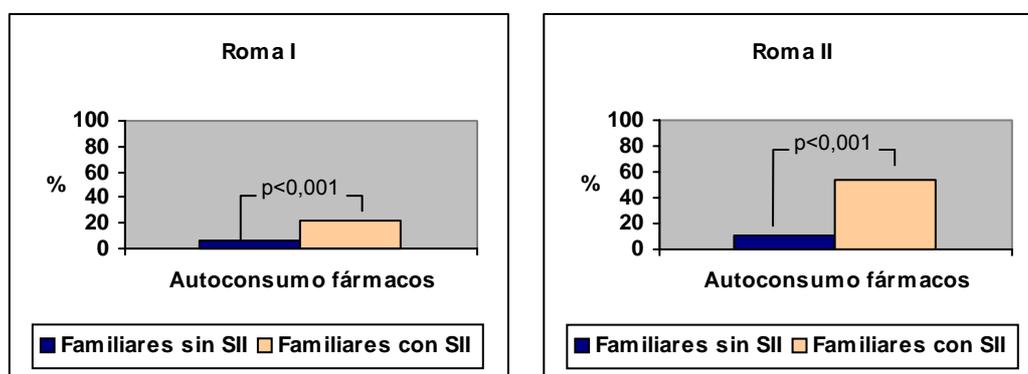


Tabla 52. Consumo de fármacos sin prescripción médica de los familiares con SII (Roma I), según variables demográficas y características de la EII.

Variables	No autoconsumo (n=82)	Autoconsumo (n=24)	p
Sexo			ns
Hombres	36 (78,3)	10 (21,7)	
Mujeres	46 (76,7)	14 (23,3)	
Edad por grupos (años)			ns
18-29	27 (90,0)	3 (10,0)	
30-44	28 (80,0)	7 (20,0)	
45-59	17 (65,4)	9 (34,6)	
>60	10 (66,7)	5 (33,3)	
Tipo EII			ns
Enfermedad de Crohn	36 (73,5)	13 (26,5)	
Colitis ulcerosa	46 (80,7)	11 (19,3)	
Evolución			ns
Buena	24 (77,4)	7 (22,6)	
Regular	30 (78,9)	8 (21,1)	
Mala	9 (69,2)	4 (30,8)	
Actividad de la EII			ns
Activa	22 (75,9)	7 (24,1)	
Inactiva	60 (77,4)	17 (22,6)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Tabla 53. Consumo de fármacos sin prescripción médica de los familiares con SII (Roma I), según el tipo de relación familiar, parentesco y la convivencia con el caso índice.

Variables	No Autoconsumo (n=82)	Autoconsumo (n=24)	p
Relación familiar, parentesco			ns
- Consanguíneos	75 (76,5)	23 (23,5)	
Padres	18 (62,1)	11 (37,9)	
Hermanos	39 (81,3)	9 (18,8)	
Hijos	18 (85,7)	3 (14,3)	
- Cónyuges	7 (87,5)	1 (12,5)	
Convivencia			ns
Si	38 (77,6)	11 (22,4)	
No	44 (77,2)	13 (22,8)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Once de los 283 familiares que no consultaron al médico cumplían criterios de Roma II y de ellos, 6 (54,5%) habían consumido algún fármaco sin prescripción médica para sus síntomas intestinales. No se encontró que influyera en el autoconsumo de fármacos ninguna de las variables analizadas (demográficas, características de la EII, tipo de relación familiar, parentesco y convivencia con el caso índice) (tablas 54 y 55).

El consumo de fármacos sin prescripción médica en los familiares que cumplían criterios de Roma II fue significativamente mayor ($p=0,016$) que la de los familiares que cumplían criterios diagnósticos de Roma I.

Tabla 54. Consumo de fármacos sin prescripción médica de los familiares con SII (Roma II), según variables demográficas y características de la EII.

Variables	No autoconsumo (n=5)	Autoconsumo (n=6)	p
Sexo			ns
Hombres	2 (33,3)	4 (66,7)	
Mujeres	3 (60,0)	2 (40,0)	
Edad por grupos(años)			ns
18-29	-	-	
30-44	3 (42,9)	4 (57,1)	
45-59	2 (50,0)	2 (50,0)	
<60	-	-	
Tipo EII			ns
Enfermedad de Crohn	2 (40,0)	3 (60,0)	
Colitis ulcerosa	3 (50,0)	3 (50,0)	
Evolución			ns
Buena	2 (50,0)	2 (50,0)	
Regular	1 (33,3)	2 (66,7)	
Mala	-	2 (100)	
Actividad de la EII			ns
Activa	1 (33,3)	2 (66,7)	
Inactiva	4 (50,0)	4 (50,0)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Tabla 55. Consumo de fármacos sin prescripción médica de los familiares con SII (Roma II), según el tipo de relación familiar, parentesco y la convivencia con el caso índice.

Variables	No autoconsumo (n=5)	Autoconsumo (n=6)	p
Relación familiar, parentesco			ns
- Consanguíneos	4 (40,0)	6 (60,0)	
Padres	1 (33,3)	2 (66,7)	
Hermanos	2 (40,0)	3 (60,0)	
Hijos	1 (50,0)	1 (50,0)	
- Cónyuges	1 (100,0)	-	
Convivencia			ns
Si	1 (33,3)	2 (64,7)	
No	4 (50,0)	4 (50,0)	

Valores expresados en frecuencias absolutas (porcentajes)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

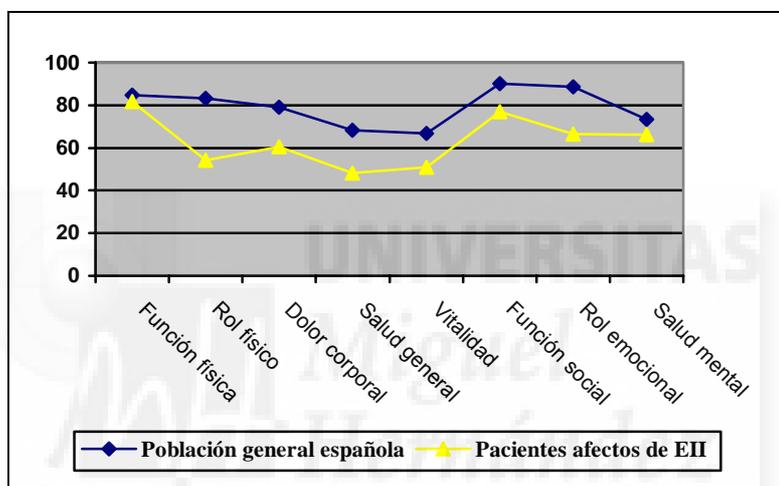
5.5. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

PERCEPCIÓN DE SALUD DE PACIENTES CON EII

Cuestionario de salud SF-36

Las puntuaciones del **cuestionario SF-36** de los pacientes con EII fueron inferiores en todos los dominios a las de la población general española (figura 13).

Figura 13. Comparación de los valores medios del SF-36 de la población española de referencia y los pacientes con EII.



Al diferenciar por sexo, las mujeres obtuvieron peores puntuaciones que los hombres, aunque no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 56 y figura 14). Las puntuaciones de los componentes sumario físico y mental estandarizados de los pacientes con EII fueron en todos los casos inferiores a 50. En las comparaciones por grupos de edad, se obtuvieron puntuaciones medias más elevadas en los grupos de edad más jóvenes (18-24 y 25-34 años), siendo las diferencias significativas para las dimensiones físicas de función física y vitalidad ($p < 0,05$).

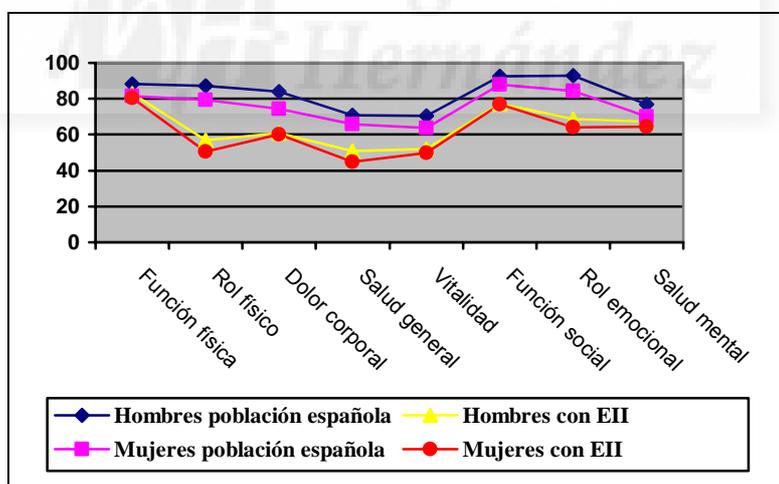
Tabla 56. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de los pacientes con EII.

Dimensiones SF-36	Total (n=91)	Hombres (n=50)	Mujeres (n=41)	p
Resumen*				
Componente físico	43,9 (9,5)	44,4 (9,7)	43,3 (9,2)	ns
Componente mental	44,2 (12,8)	44,7 (12,3)	43,7 (13,5)	ns
Función física	81,8 (23,5)	82,9 (24,6)	80,5 (22,2)	ns
Rol físico	54,1 (45,1)	57,0 (42,6)	50,6 (48,2)	ns
Dolor corporal	60,0 (28,3)	60,7 (27,6)	60,2 (29,4)	ns
Salud general	48,2 (21,4)	50,8 (20,5)	45 (22,2)	ns
Vitalidad	50,9 (23,5)	51,9 (22,8)	49,7 (24,6)	ns
Función social	77,0 (24,9)	77,2 (23,9)	76,8 (26,3)	ns
Rol emocional	66,6 (45,0)	68,6 (42,8)	64,2 (47,9)	ns
Salud mental	66,1 (21,1)	67,4(19,2)	64,5 (23,1)	ns

*Componentes sumario físico y mental estandarizados

Valores expresados en media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Figura 14. Puntuaciones medias del SF-36 en la población española y en los pacientes con EII diferenciados por sexo.

No se encontraron diferencias significativas al comparar los pacientes en función del tipo de la enfermedad (EC o CU), aunque los pacientes con EC presentaron puntuaciones medias inferiores, en todas las dimensiones excepto en la función física (tabla 57). La actividad de la enfermedad influyó negativamente en la calidad de vida; los pacientes en remisión obtuvieron puntuaciones superiores en

todas sus dimensiones y de manera significativa (tabla 58). La valoración subjetiva sobre la evolución de su enfermedad mostró asociación con la CVRS, de manera que los pacientes que respondieron una evolución buena, presentaron puntuaciones medias del SF-36 superiores a las de los pacientes que consideraron que la evolución de su enfermedad era regular, siendo estas diferencias significativas para el rol físico ($p=0,18$) y la salud general ($p=0,04$). Las diferencias fueron de mayor magnitud entre los pacientes que respondieron una evolución buena y los que valoraron como mala la evolución de su enfermedad, siendo estadísticamente significativas para el rol físico ($p=0,02$), salud general ($p=0,04$), función social ($p=0,04$), rol emocional ($p=0,006$) y salud mental ($p=0,01$) (figura 15).

Tabla 57. Comparación de la percepción de la salud según el tipo de EII.

Dimensiones SF-36	E.Crohn (n=50)	C.Ulcerosa (n=41)	p
Función física	84,1 (19,6)	79,0 (27,6)	ns
Rol físico	54,0 (44,4)	54,3 (46,4)	ns
Dolor corporal	59,1 (28,1)	62,4 (28,7)	ns
Salud general	46,4 (20,7)	50,3 (22,2)	ns
Vitalidad	49,4 (23,8)	52,8 (23,3)	ns
Función social	76,2 (27,5)	78,0 (21,6)	ns
Rol emocional	61,3 (47,8)	73,1 (41,0)	ns
Salud mental	63,5 (21,5)	69,3 (20,3)	ns

Valores expresados en media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

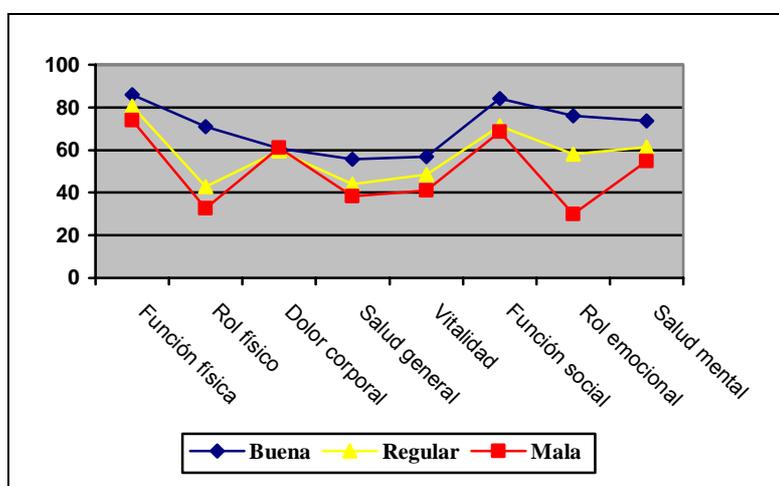
Tabla 58. Puntuaciones del cuestionario SF-36 de los pacientes con EII según la actividad de la EII.

Dimensiones SF-36	Inactiva (n=60)	Activa (n=31)	p
Función física	85,7 (18,7)	74,1 (29,6)	0,026
Rol físico	65,4 (42,2)	32,2 (42,9)	0,001
Dolor corporal	66,9 (26,6)	48,3 (27,8)	0,003
Salud general	52,6 (19,9)	39,3 (21,7)	0,005
Vitalidad	58,0 (20,8)	37,0 (22,6)	<0,001
Función social	83,3 (20,4)	64,9 (28,4)	0,001
Rol emocional	74,4 (40,8)	51,6 (49,3)	0,021
Salud mental	70,7 (17,9)	57,1 (23,7)	0,003

Valores expresados en media (desviación estándar);

p: nivel de significación estadística

Figura 15. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 según la valoración subjetiva de los pacientes de la evolución de la EII.



Escala hospitalaria de ansiedad y depresión

Las puntuaciones obtenidas con la **Escala hospitalaria de ansiedad y depresión** se muestran en la tabla 59. El 59% de los pacientes obtuvieron un valor mayor de 7 en la subescala de ansiedad y el 85,3% en la subescala de depresión. No se encontraron diferencias en relación con el sexo o el tipo de EII. Un tercio de los pacientes (32,6%) obtuvo puntuaciones dentro del límites de la normalidad con respecto a la subescala de ansiedad, estando todos estos pacientes en remisión ($p=0,07$). No ocurrió lo mismo con la subescala de depresión, en la que casi la mitad de los pacientes (47,7%), todos ellos inactivos, obtuvieron puntuaciones correspondientes a casos probables de depresión, aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 59. Valores de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión de los pacientes con EII.

HADS	Media*	n (%)**
Global (0-42)	17,8 (13-26)	
Subescala ansiedad (0-21)	8,8 (4-15)	
Límites de normalidad (0-7)		37 (40,7)
Caso probable (8-10)		29 (31,4)
Sintomatología de ansiedad (≥ 11)		25 (27,9)
Subescala depresión (0-21)	9,0 (5-13)	
Límites de normalidad (0-7)		13 (14,8)
Caso probable (8-10)		64 (70,5)
Sintomatología de depresión (≥ 11)		14 (14,8)

*Media (límites extremos)

**Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Relación entre el cuestionario SF-36 y la HADS

Se realizó el análisis de correlación entre las dimensiones de la calidad de vida evaluada por el cuestionario SF-36 y los niveles de ansiedad y depresión obtenidos mediante la HADS, tanto de los valores totales de la HADS como de las subescalas de ansiedad y depresión, se correlacionaron de manera inversa con todas las dimensiones del SF-36, siendo los resultados significativos con las puntuaciones totales de la HADS y de la subescala de ansiedad. Similares resultados se obtuvieron entre los valores de los componentes sumario físico y mental y las puntuaciones de la HADS. Esta correlación negativa fue mayor con el componente resumen mental (tabla 60).

Tabla 60. Correlación entre las dimensiones del cuestionario SF-36 y de la escala HADS (n=91).

SF-36	HADS total	Subescala ansiedad	Subescala depresión
Función física	-0,29 (-0,26*)	-0,34*(-0,28*)	-0,08 (-0,08)
Rol físico	-0,46*(-0,47*)	-0,56*(0,56*)	-0,04 (-0,03)
Dolor corporal	-0,53*(-0,51*)	-0,54*(-0,53*)	-0,2 (-0,16)
Salud general	-0,63*(0,63*)	0,62*(0,63*)	-0,26 (-0,27)
Vitalidad	-0,60*(0,60*)	-0,63*(-0,62*)	-0,18 (0,14)
Función social	-0,48*(-0,49*)	-0,46*(-0,66*)	-0,23 (-0,22)
Rol emocional	-0,62*(-0,59*)	-0,66*(-0,65*)	-0,17 (-0,13)
Salud mental	-0,65*(-0,67*)	-0,71*(-0,73*)	-0,15(0,09)
Sumario físico	-0,34*(-0,34*)	-0,039*(-0,4*)	-0,1 (-0,06)
Sumario mental	-0,68*(-0,63*)	-0,68*(-0,66*)	-0,21 (-0,15)

Coefficiente de correlación de Pearson (Spearman)

*Correlación significativa (p<0,01)

PERCEPCIÓN DE SALUD DE LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII

Cuestionario de salud SF-36

En la tabla 61 se muestran las puntuaciones medias de cada una de las dimensiones del **cuestionario SF-36**, obtenidas en la cohorte de familiares de primer grado de pacientes afectados de EII. La dimensión con peor puntuación fue la vitalidad, seguida de la salud general, dolor corporal y la salud mental. Las puntuaciones medias varían desde 86,1 en la función física hasta 63,5 en la vitalidad.

Se ha encontrado que las mujeres presentan puntuaciones más bajas que los hombres en todas las dimensiones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para el dolor corporal, la vitalidad, la función social y la salud mental. En el cálculo de las dos puntuaciones resumen del cuestionario: componente sumario físico y componente sumario mental estandarizados, también se obtuvieron

peores puntuaciones en las mujeres, con valores inferiores a 50 y con diferencia significativa respecto a los hombres en el componente mental.

Tabla 61. Percepción de la salud de los familiares de pacientes con EII medida con el cuestionario de salud SF-36.

Dimensiones SF-36	Total (n=360)	Hombres (n=165)	Mujeres (n=195)	p
Resumen*				
Componente físico	49,9 (9,2)	50,6 (8,5)	49,3 (9,7)	ns
Componente mental	48,1 (11,8)	50,2 (9,7)	46,3 (12,4)	0,002
Función física	86,1 (20,1)	88,1 (19,5)	84,5 (20,4)	ns
Rol físico	83,4 (33,8)	85,9 (32,1)	81,3 (34,4)	ns
Dolor corporal	71,1 (25,0)	78,8 (23,3)	68,4 (25,5)	<0,001
Salud general	66,9 (19,3)	68,4 (19,4)	65,7 (19,2)	ns
Vitalidad	63,5 (21,3)	68,1 (20,8)	59,7 (21,1)	<0,001
Función social	85,7 (21,1)	89,7 (17,8)	82,4 (23,1)	0,001
Rol emocional	84,7 (32,3)	87,5 (30,2)	82,4 (34,0)	ns
Salud mental	71,3 (20,3)	76,1 (19,0)	67,3 (20,5)	<0,001

*Componentes sumario físico y mental estandarizados
Valores expresados con la media (desviación estándar)
p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

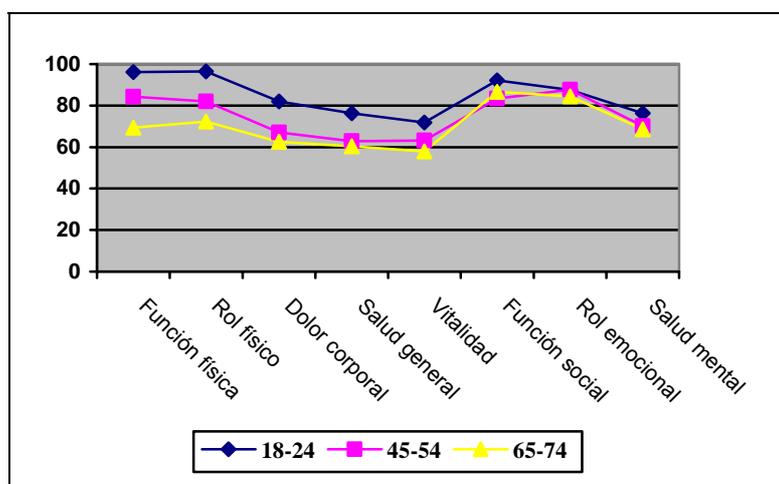
Al diferenciar por grupos de edad, se reflejó la clásica tendencia decreciente de la CVRS conforme aumenta la edad, más perceptible en las dimensiones físicas. Así, los grupos de edad más jóvenes, comprendidos entre 18-24 y 25-34 años, mostraron mejores puntuaciones medias en todas las dimensiones con respecto a las de los otros grupos, existiendo en la mayoría de las dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general y vitalidad) diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). En este sentido, los familiares de entre 65 y 74 y mayores de 75 años fueron los que presentaron peores puntuaciones medias, excepto en el rol emocional y la salud mental, que fueron similares a los valores obtenidos en el resto de los grupos (tabla 62 y figura 16). Esta tendencia decreciente de la CVRS con la edad, también se objetivó al analizarlo en función del sexo.

Tabla 62. Percepción de salud en los familiares de pacientes con EII medida con el cuestionario de salud SF-36 según grupos de edad.

Dimensiones SF-36	18-24 (n=43)	25-34 (n=89)	35-44 (n=71)	45-54 (n=65)	55-64 (n=52)	65-74 (n=28)	≥75 (n=12)
Función física	96,1 (7,3)	94,2 (13,8)	88,3 (20,0)	84,3 (18,9)	80,5 (19,2)	69,4 (23,7)	50,3 (22,4)
Rol físico	96,5 (13,9)	93,4 (19,8)	82,7 (36,2)	81,9 (33,8)	68,3 (42,3)	72,3 (39,3)	66,6 (45,6)
Dolor corporal	82,0 (16,4)	80,1 (20,5)	71,6 (26,4)	67,1 (28,5)	71,2 (23,6)	62,5 (29,1)	66,9 (29,9)
Salud general	76,2 (14,9)	72,1 (17,4)	70,9 (17,3)	62,9 (20,6)	55,8 (17,5)	60,4 (21,9)	58,0 (19,2)
Vitalidad	71,8 (18,3)	63,1 (19,3)	67,2 (18,3)	63,2 (24,5)	57,7 (21,4)	58,0 (24,4)	54,8 (27,3)
Función social	92,1 (16,6)	87,6 (19,5)	83,4 (22,2)	83,3 (24,6)	83,2 (22,6)	86,6 (17,9)	86,7 (17,2)
Rol emocional	87,5 (30,0)	85,9 (29,7)	86,3 (32,1)	87,7 (29,8)	71,8 (42,4)	84,5 (30,7)	97,2 (9,6)
Salud mental	76,2 (17,6)	71,6 (18,8)	72,9 (18,7)	70,1 (22,7)	65,4 (23,7)	68,5 (21,0)	81,0 (10,4)

Valores expresados con la media (desviación estándar)

Figura 16. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de pacientes con EII en tres grupos de edad: 18-24, 45-54 y 65-74 años.



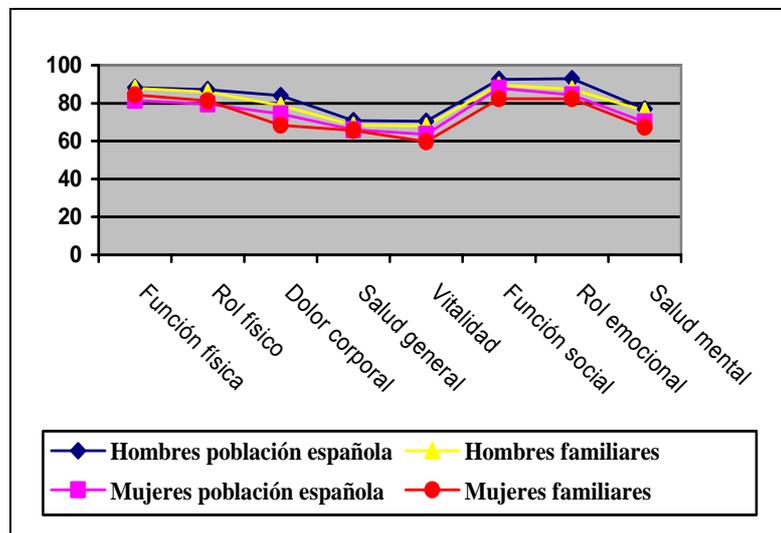
En comparación con la población general española (284), las puntuaciones medias de los familiares de pacientes con EII fueron similares, excepto para el dolor corporal, vitalidad y función social que fueron significativamente peores que en la población de referencia (tabla 63). Al diferenciar por sexo, las puntuaciones en los familiares de pacientes con EII fueron discretamente inferiores, pero sin diferencias significativas, respecto a los valores de referencia de la población general española (figura 17).

Tabla 63. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de la población general española y de los familiares de primer grado de pacientes con EII.

Dimensiones SF-36	Población general (n= 9151)	Familiares de EII (n= 360)	Diferencia medias (IC _{95%})
Función física	84,7 (24,0)	86,1 (20,1)	-1,4 (-3,91/1,11)
Rol físico	83,2 (35,2)	83,4 (33,8)	-0,2 (-6,7/6,3)
Dolor corporal	79,0 (27,9)	71,1 (25,0)	7,9 (4,9/10,8)*
Salud general	68,3 (22,3)	66,9 (19,3)	1,4 (-0,9/3,7)
Vitalidad	66,9 (22,1)	63,5 (21,3)	3,4 (1,1/5,7)*
Función social	90,1 (20,0)	85,7 (21,1)	4,4 (2,3/6,5)*
Rol emocional	88,6 (30,1)	84,7 (32,3)	3,9 (0,7/7,1)
Salud mental	73,3 (30,1)	71,3 (20,3)	2,0 (-1,1/5,1)

Valores expresados en media (desviación estándar) y en diferencia de media (intervalos de confianza del 95%); *p<0,001

Figura 17. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de pacientes con EII y de la población general española diferenciados por sexo.



El tipo de relación familiar y la convivencia con el paciente afecto de EII, no determinó diferencias en la calidad de vida de los familiares (tabla 64).

Tabla 64. Percepción de salud en los familiares de pacientes con EII medida con el cuestionario de salud SF-36, según el tipo de relación familiar y la convivencia con el paciente afecto de EII.

Dimensiones SF-36	Media (DE)
Función física (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	86,7 (18,0)
Consanguíneo sin convivencia	86,1 (21,9)
Cónyuge	84,9 (18,6)
Rol físico (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	86,4 (30,3)
Consanguíneo sin convivencia	81,9 (35,3)
Cónyuge	81,4 (33,3)
Dolor corporal (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	74,9 (24,9)
Consanguíneo sin convivencia	71,6 (24,9)
Cónyuge	74,1 (25,7)
Salud general (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	67,7 (18,7)
Consanguíneo sin convivencia	66,4 (19,9)
Cónyuge	67,1 (19,1)
Vitalidad (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	63,9 (23,6)
Consanguíneo sin convivencia	63,7 (19,9)
Cónyuge	62,2 (21,2)
Función social (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	86,2 (20,3)
Consanguíneo sin convivencia	84,9 (22,4)
Cónyuge	87,7 (18,7)
Rol emocional (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	83,7 (33,2)
Consanguíneo sin convivencia	85,1 (31,7)
Cónyuge	85,8 (32,7)
Salud mental (0-100)	
Consanguíneo y convivencia	72,5 (20,5)
Consanguíneo sin convivencia	70,2 (20,6)
Cónyuge	70,5 (18,8)

Valores expresados en media (desviación estándar)

El tipo de EII no influyó en las puntuaciones del cuestionario SF-36, salvo en la dimensión de la función física, en la que los familiares de pacientes con CU presentaron una puntuación media significativamente mayor a la de los familiares de pacientes con EC (tabla 65). Al hacer comparaciones según la actividad de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio, se observó que los familiares de los pacientes que se encontraban en remisión presentaron

puntuaciones más altas en todas las dimensiones del SF-36, aunque estas diferencias sólo fueron significativas para el rol emocional y la salud mental (tabla 66).

Tabla 65. Puntuaciones del cuestionario SF-36 de los familiares, según el tipo de EII del caso índice.

Dimensiones SF-36	Familiares EC (n=188)	Familiares CU (n=172)	p
Función física	83,7 (21,9)	88,7 (17,6)	0,019
Rol físico	83,0 (33,3)	83,8 (33,5)	ns
Dolor corporal	71,1 (26,5)	75,3 (23,1)	ns
Salud general	67,1 (20,1)	66,8 (18,4)	ns
Vitalidad	62,9 (22,6)	64,2 (20,0)	ns
Función social	84,9 (22,1)	86,7 (20,0)	ns
Rol emocional	85,7 (31,3)	83,7 (33,5)	ns
Salud mental	71,8 (21,0)	70,8 (19,5)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Tabla 66. Puntuaciones del cuestionario SF-36 de los familiares diferenciados según la actividad de la EII.

Dimensiones SF-36	Inactiva (n=258)	Activa (n=102)	p
Función física	86,6 (19,4)	84,9 (21,4)	ns
Rol físico	84,4 (32,6)	80,9 (35,4)	ns
Dolor corporal	73,7 (24,9)	71,9 (25,4)	ns
Salud general	68,0 (19,2)	64,3 (19,4)	ns
Vitalidad	64,7 (20,9)	60,5 (22,5)	ns
Función social	86,9 (20,5)	82,9 (22,4)	ns
Rol emocional	87,2 (30,2)	78,5 (36,7)	0,02
Salud mental	72,8 (19,6)	67,5 (19,6)	0,02

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Los familiares que habían demandado consulta médica por síntomas intestinales en el último año obtuvieron puntuaciones más bajas en todas las dimensiones del cuestionario, existiendo en todas ellas diferencias significativas, excepto en la salud mental (tabla 67). Los familiares que no habían consultado al médico, pero habían consumido algún fármaco por síntomas intestinales, también

presentaron puntuaciones menores en todas las dimensiones, excepto en el rol emocional, siendo estadísticamente significativas para la función física y el dolor corporal (tabla 68).

Tabla 67. Puntuaciones del cuestionario SF-36 en los familiares diferenciados en función de que hubiesen consultado por síntomas intestinales.

Dimensiones SF-36	Consultan (n=77)	No consultan (n=283)	p
Función física	80,8 (20,7)	87,5 (19,7)	0,009
Rol físico	73,7 (39,7)	86,0 (31,0)	0,004
Dolor corporal	64,0 (24,8)	75,6 (24,5)	<0,001
Salud general	56,3 (18,2)	69,8 (18,6)	<0,001
Vitalidad	56,5 (20,4)	65,4 (20,4)	0,001
Función social	79,7 (25,1)	87,4 (19,6)	0,004
Rol emocional	74,4 (40,1)	87,5 (29,3)	0,002
Salud mental	67,8 (21,8)	72,3 (19,8)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Tabla 68. Puntuaciones del cuestionario SF-36 en los familiares que no consultaron al médico diferenciados en función de que tuviesen autoconsumo de fármacos por síntomas intestinales.

Dimensiones SF-36	Autoconsumo (n=36)	No Autoconsumo (n=247)	p
Función física	78,9 (26,2)	88,9 (18,2)	0,003
Rol físico	79,0 (36,1)	87,1 (30,0)	ns
Dolor corporal	67,8 (27,0)	76,8 (23,7)	0,037
Salud general	65,8 (20,9)	70,4 (18,1)	ns
Vitalidad	59,4 (23,1)	66,4 (20,8)	ns
Función social	84,4 (24,5)	87,9 (18,7)	ns
Rol emocional	89,1 (28,3)	87,3 (29,4)	ns
Salud mental	66,8 (19,3)	73,1 (19,7)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

La transición de salud declarada, que explora los cambios en el estado de salud general respecto al último año y que no viene incluida en ninguna de las ocho categorías del cuestionario SF-36, mostró que la mayoría de los familiares (78,4%) consideraba que su estado de salud era más o menos igual que el último año, sin objetivar diferencias significativas al diferenciar en función del sexo (tabla 69).

Tabla 69. Evolución del estado de salud percibida en los familiares de primer grado.

Cambios percibidos en el estado de salud el último año	Total (n=360)	Hombres (n=165)	Mujeres (n=195)
Mucho mejor ahora	10 (2,8)	6 (3,7)	4 (2,1)
Algo mejor ahora	27(7,6)	17 (10,4)	10 (5,2)
Más o menos igual	280(78,4)	125 (76,7)	155 (79,9)
Algo peor ahora	39(10,9)	15 (9,2)	24 (12,0)
Mucho peor ahora	1(0,3)	-	1 (0,5)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Las puntuaciones medias globales (sumario físico y mental estandarizados) y de cada una de las dimensiones del cuestionario SF-36, obtenidas en los subgrupos de familiares según cumplieran o no criterios diagnóstico de SII Roma I o Roma II se muestran en las tablas 70 y 71. La puntuación en todas las dimensiones fue menor para los familiares con SII, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en el dolor corporal, salud general y vitalidad para el diagnóstico por Roma I y en las mismas dimensiones y además en el rol emocional para Roma II (figuras 18 y 19). Las medidas sumario físico y mental estandarizadas mostraron puntuaciones más bajas en los familiares con SII con valores inferiores a 50 que también se obtuvieron en el componente mental para los familiares sin SII.

Tabla 70. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII (Roma I).

Dimensiones SF-36	No SII (n=182)	SII (Roma I) (n=178)	p
Resumen			
Componente físico	50,7 (9,7)	49,1 (8,5)	ns
Componente mental	49,1 (11,0)	47,0 (12,5)	ns
Función física	87,2 (21,7)	85,0 (18,8)	ns
Rol físico	85,2 (32,4)	81,6 (34,4)	ns
Dolor corporal	77,6 (25,0)	68,6 (24,3)	0,001
Salud general	70,0 (19,4)	63,9 (18,8)	0,003
Vitalidad	67,1 (21,5)	59,9 (20,7)	0,002
Función social	86,3 (20,6)	85,1 (21,6)	ns
Rol emocional	88,0 (29,5)	81,4 (34,7)	ns
Salud mental	73,3 (19,9)	69,2 (20,5)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Tabla 71. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII (Roma II).

Dimensiones SF-36	No SII (n=324)	SII (Roma II) (n=36)	p
Resumen			
Componente físico	50,1 (9,2)	47,8 (8,8)	ns
Componente mental	48,5 (11,6)	45,2 (13,3)	ns
Función física	86,3 (20,4)	84,5 (17,4)	ns
Rol físico	84,3 (32,7)	75,0 (38,3)	ns
Dolor corporal	74,3 (24,8)	63,1 (26,1)	0,01
Salud general	68,1 (18,9)	56,8 (19,7)	0,001
Vitalidad	64,4 (21,3)	56,0 (20,8)	0,027
Función social	86,1 (20,9)	82,6 (22,8)	ns
Rol emocional	86,3 (30,9)	71,2 (41,5)	0,008
Salud mental	71,8 (20,3)	67,5 (19,8)	ns

Valores expresados en media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Figura 18. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII.

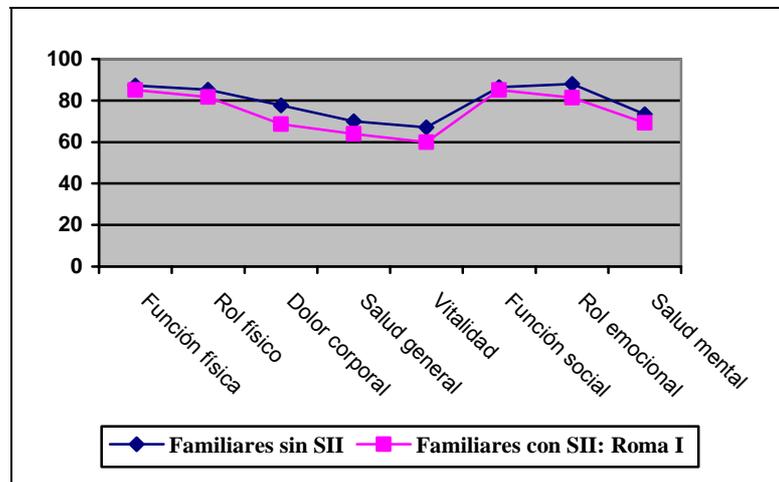
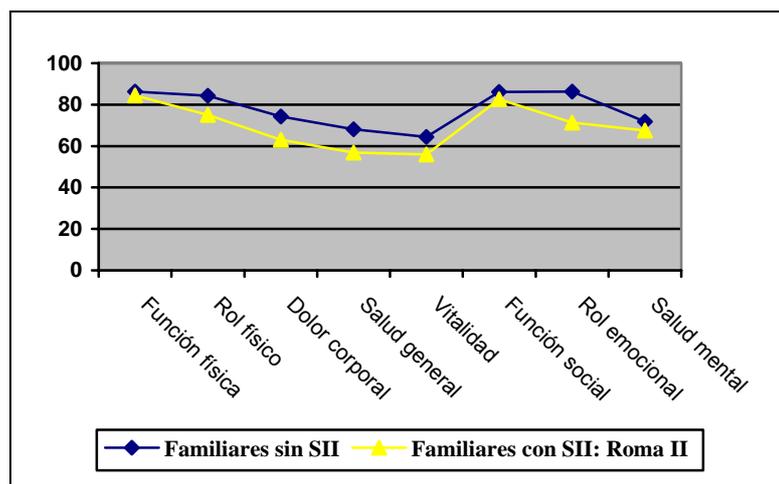


Figura 19. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII.



Respecto a la población general española todas las dimensiones del cuestionario, excepto la función física, mostraron puntuaciones más bajas en los familiares con SII, siendo las diferencias significativas excepto en el rol físico y la salud mental (tablas 72 y 73). Las diferencias fueron más marcadas en los familiares con SII según criterios de Roma II (figura 20).

Tabla 72. Comparación de las puntuaciones del SF-36 de los familiares de primer grado que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I) con los valores de la población general.

Dimensiones SF-36	Población española (n= 9151)	Familiares SII (Roma I) (n=178)	Diferencia medias (IC _{95%})
Función física	84,7 (24,0)	85,0 (18,8)	-0,3 (-3,8/3,2)
Rol físico	83,2 (35,2)	81,6 (34,4)	1,6 (-3,6/6,8)
Dolor corporal	79,0 (27,9)	68,6 (24,3)	10,4 (6,3/14,5)*
Salud general	68,3 (22,3)	63,9 (18,8)	4,4 (1,0/7,7)*
Vitalidad	66,9 (22,1)	59,9 (20,7)	7,0 (3,7/10,3)*
Función social	90,1 (20,0)	85,1 (21,6)	5,0 (2,0/7,9)*
Rol emocional	88,6 (30,1)	81,4 (34,7)	7,2 (2,7/11,7)*
Salud mental	73,3 (30,1)	69,2 (20,5)	4,1 (-0,3/8,5)

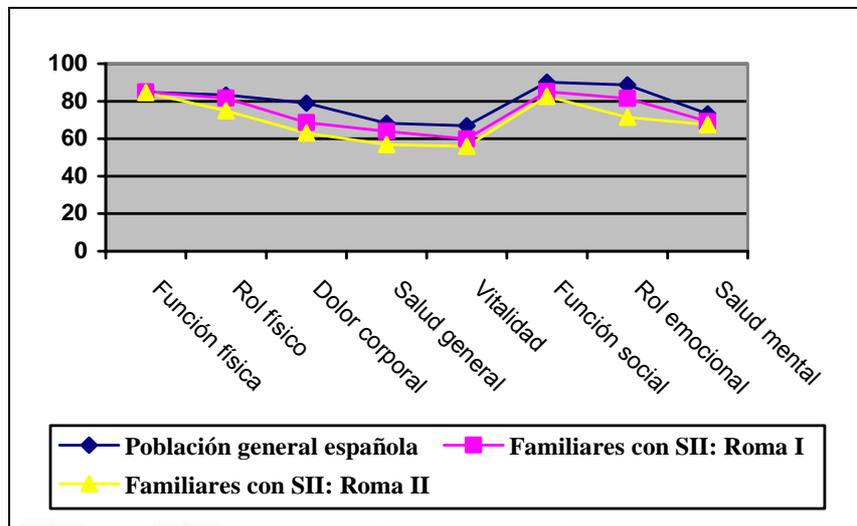
Valores expresados en media (desviación estándar) y en diferencia de medias (intervalos de confianza del 95%); *diferencias estadísticamente significativas

Tabla 73. Comparación de las puntuaciones del SF-36 de los familiares de primer grado que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma II) con los valores de la población general.

Dimensiones SF-36	Población española (n= 9,151)	Familiares SII (Roma II) (n=36)	Diferencia medias (IC _{95%})
Función física	84,7 (24,0)	84,5 (17,4)	0,2 (-7,6/8,0)
Rol físico	83,2 (35,2)	75,0 (38,3)	8,2 (-3,3/19,7)
Dolor corporal	79,0 (27,9)	63,1 (26,1)	15,9 (6,7/25)*
Salud general	68,3 (22,3)	56,8 (19,7)	11,5 (4,2/18,8)*
Vitalidad	66,9 (22,1)	56,0 (20,8)	10,9 (3,6/18,1)*
Función social	90,1 (20,0)	82,6 (22,8)	7,5 (0,9/14,1)*
Rol emocional	88,6 (30,1)	71,2 (41,5)	17,4 (7,5/27,3)*
Salud mental	73,3 (30,1)	67,5 (19,8)	5,8 (-4,0/15,6)

Valores expresados en media (desviación estándar) y en diferencia de medias (intervalos de confianza del 95%); *p<0,01

Figura 20. Puntuaciones del SF-36 de la población española de referencia y de los familiares de primer grado de pacientes con EII que cumplían criterios diagnósticos de SII (según Roma I y II).



Diferenciando por sexo, las mujeres que cumplían criterios diagnósticos de SII, tanto de Roma I como de Roma II, presentaron puntuaciones medias más bajas en todas las dimensiones del SF-36 (excepto en la función física, según los criterios de Roma I) y para las medidas sumario de los componentes físico y mental (tablas 74 y 75).

Tabla 74. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I) diferenciados por sexo.

Dimensiones SF-36	Total (n=178)	Hombres (n=79)	Mujeres (n=99)	p
Resumen				
Componente físico	49,1 (8,5)	49,6 (8,9)	48,7 (8,2)	ns
Componente mental	47,0 (12,5)	48,8 (12,0)	45,6 (12,8)	ns
Función física	85,0 (18,8)	84,9 (21,0)	85,1 (17,1)	ns
Rol físico	81,6 (34,4)	83,9 (33,9)	79,8 (34,7)	ns
Dolor corporal	68,6 (24,3)	73,9 (23,5)	64,4 (24,1)	<0,05
Salud general	63,9 (18,8)	65,6 (17,9)	63,0 (19,4)	ns
Vitalidad	59,9 (20,7)	64,2 (20,4)	56,6 (20,4)	<0,05
Función social	85,1 (21,6)	87,8 (19,6)	83,1 (23,0)	ns
Rol emocional	81,4 (34,7)	82,7 (34,9)	80,5 (34,7)	ns
Salud mental	69,2 (20,5)	73,4 (19,5)	66,0 (20,8)	<0,05

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

Tabla 75. Puntuaciones medias del cuestionario SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma II) diferenciados por sexo.

Dimensiones SF-36	Total (n=36)	Hombres (n=15)	Mujeres (n=21)	p
Resumen				
Componente físico	47,8 (8,8)	49,4 (10,6)	46,8 (7,5)	ns
Componente mental	45,2 (13,3)	47,0 (14,7)	44,0 (12,6)	ns
Función física	84,5 (17,4)	86,3 (20,6)	83,3 (15,0)	ns
Rol físico	75,0 (38,3)	80,0 (36,8)	71,4 (39,7)	ns
Dolor corporal	63,1 (26,1)	70,1 (26,5)	58,0 (23,3)	ns
Salud general	56,8 (19,7)	57,3 (21,5)	56,6 (18,9)	ns
Vitalidad	56,0 (20,8)	57,5 (24,8)	55,0 (18,2)	ns
Función social	82,6 (22,8)	84,1 (23,8)	81,5 (22,6)	ns
Rol emocional	71,2 (41,5)	77,8 (41,1)	66,7 (42,2)	ns
Salud mental	67,5 (19,8)	70,3 (19,8)	65,7 (20,1)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)

p: nivel de significación estadística (ns = no significativo)

En comparación con los valores estimados en la población general española diferenciando por sexo, las puntuaciones de los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII eran inferiores, siendo más bajas las obtenidas con criterios de Roma II (figuras 19 y 20).

Figura 19. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 en los hombres de la población general española y los familiares con SII (Roma I y II).

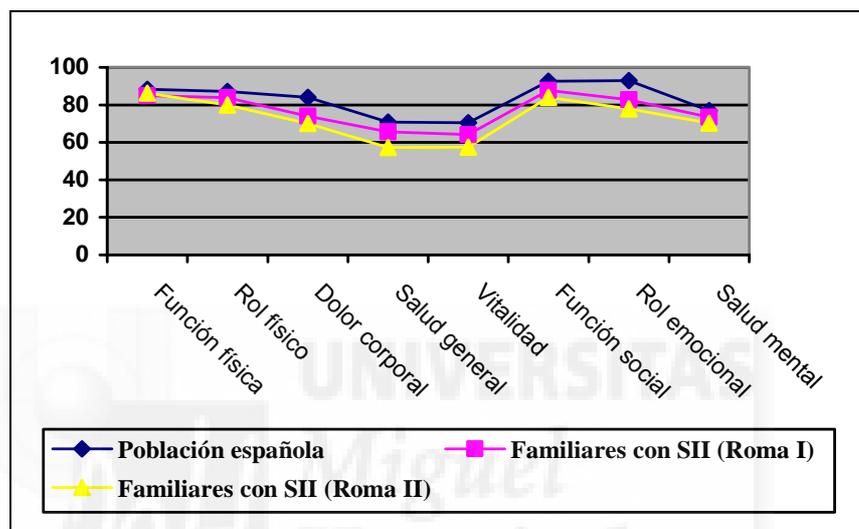
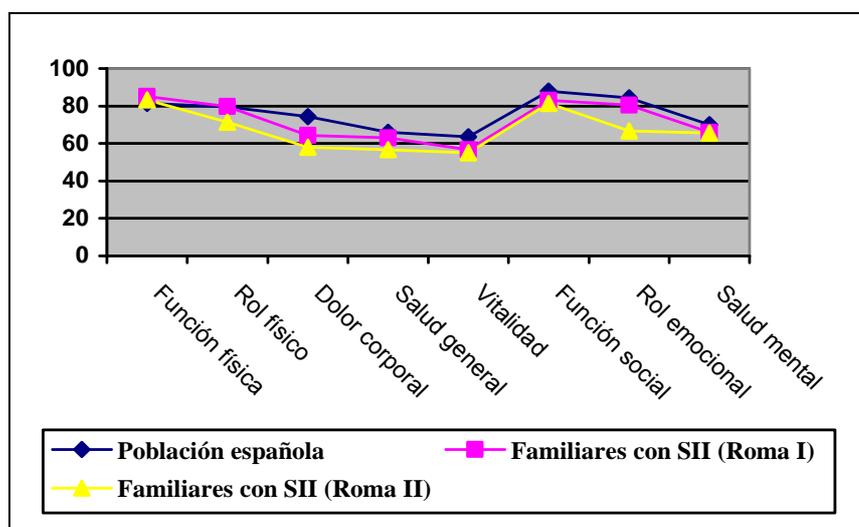


Figura 20. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 en las mujeres de la población general española y los familiares con SII (Roma I y II).



En relación a la edad, la tendencia decreciente de la CVRS característica conforme aumenta la edad, se reflejó en los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII. Los grupos de edades más jóvenes (18-24 y 25-34 años) mostraron mejores puntuaciones medias en todas las dimensiones con respecto a las de los otros grupos de edad, existiendo diferencias estadísticamente significativas para la función física, rol físico y vitalidad ($p < 0,05$).

El sexo y el tipo de EII del caso índice no se relacionaron con la CVRS de los familiares con SII. Si que tuvo influencia que la EII estuviese activa en el momento de la inclusión en el estudio. Los familiares con SII de pacientes con EII activa presentaron de puntuaciones más bajas en todas las dimensiones del SF-36, siendo significativas ($p < 0,05$) para la salud general, la función social y el rol emocional. El tipo de relación familiar, parentesco y convivencia con el caso índice no influyeron en los resultados de calidad de vida de los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII.

Los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII que habían demandado consulta médica en el último año por síntomas intestinales, presentaron peor puntuación en todas las dimensiones del cuestionario SF-36, excepto en la vitalidad; estos resultados fueron significativos ($p < 0,01$) cuando se utilizaron los criterios diagnósticos de Roma I (figuras 21 y 22). No hubo diferencias entre los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII según la autoprescripción o no de fármacos para sus síntomas intestinales.

Figura 21. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII con SII (Roma I) según demanda de asistencia médica.

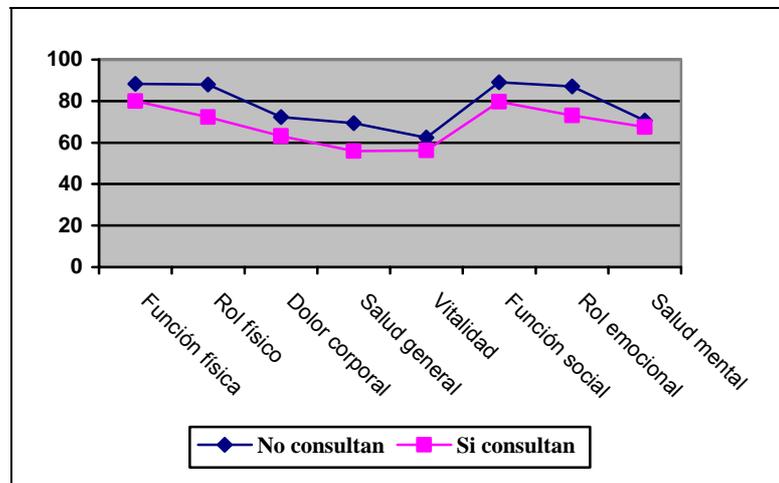
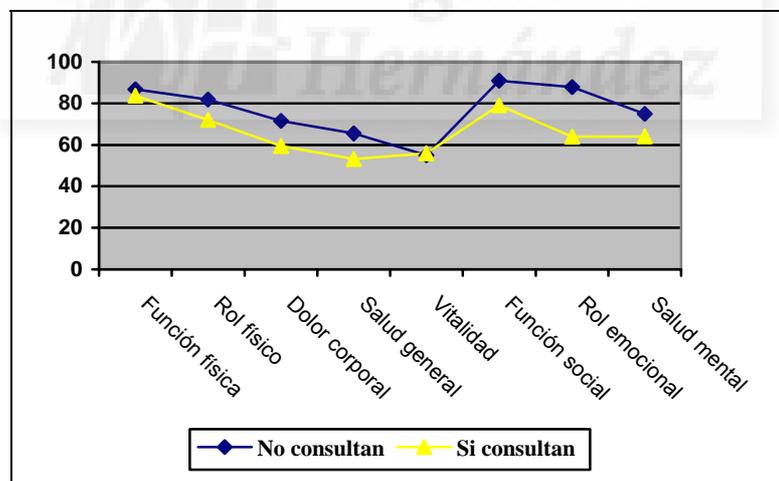


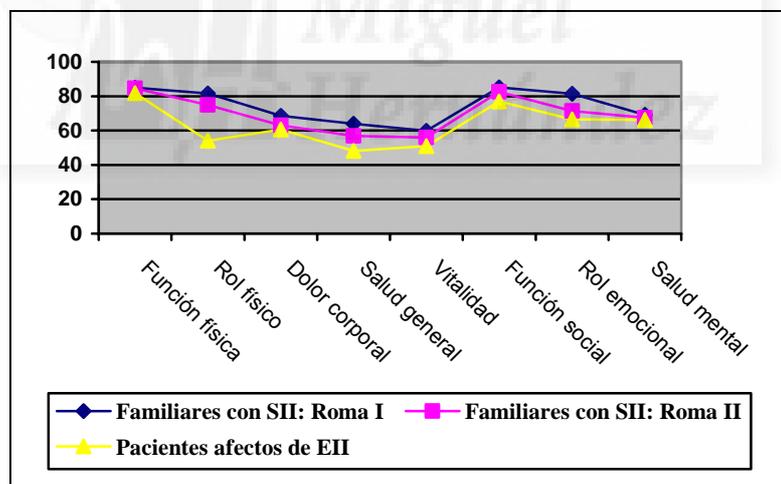
Figura 22. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 de los familiares de primer grado de pacientes con EII con SII (Roma II) según demanda de asistencia médica.



Las puntuaciones de los pacientes con EII fueron más bajas que la de los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII según criterios de Roma I en todas las dimensiones de forma significativa ($p < 0,05$), excepto para la función física y la salud mental. En comparación con los familiares que cumplían criterios de SII según Roma II, sólo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en las

dimensiones de salud general ($p=0,038$) y del rol físico ($p=0,016$) (figura 23). Al comparar el subgrupo de pacientes con EII en remisión y los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I y II), no se obtuvieron diferencias, salvo en el rol físico ($p=0,003$) y la salud general ($p<0,001$), cuando se tomaron los criterios de Roma I para el diagnóstico de SII. Sin embargo, comparando el subgrupo de pacientes con enfermedad activa y los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I y II), se obtuvieron diferencias significativas ($p<0,01$) en todas las dimensiones, tanto con los criterios de Roma I como con los de Roma II.

Figura 23. Puntuaciones medias de las dimensiones del SF-36 en los pacientes con EII (casos índices) y sus familiares de primer grado que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I y Roma II).



Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

En la tabla 76 se muestran las puntuaciones global y de las subescalas de ansiedad y de depresión en los familiares de primer grado. La puntuación mínima obtenida fue de 4 y 2, para las subescalas de ansiedad y depresión, respectivamente; ningún familiar superó la puntuación de 17 y 18, respectivamente.

Tabla 76. Valores de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión de los familiares de pacientes con EII.

HADS	media*	n (%)**
Global (0-42)	17,3 (12-28)	
Subescala ansiedad (0-21)	8,3 (4-17)	
Límites de normalidad (0-7)		141 (39,9)
Caso probable o dudoso (8-10)		147 (41,6)
Sintomatología de ansiedad (≥ 11)		65 (18,4)
Subescala depresión (0-21)	8,9 (2-18)	
Límites de normalidad (0-7)		59 (16,8)
Caso probable o dudoso (8-10)		238 (67,8)
Sintomatología de depresión (≥ 11)		54 (15,4)

*Media (límites extremos)

**Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Los síntomas de ansiedad fueron más prevalentes en las mujeres (60%), mientras que en los hombres fueron los síntomas de depresión (53,7%). Los grupos de edades más extremas (18-29 años y ≥ 60 años) mostraron mayor prevalencia de sintomatología ansioso-depresiva. Las diferencias según el sexo y la edad no fueron significativas. No se encontraron diferencias entre los familiares consanguíneos y los afines, ni entre los familiares que convivían con el caso índice y los que no, respecto a estos síntomas.

La demanda de consulta médica y el consumo de fármacos para síntomas intestinales sin prescripción médica no fueron variables asociadas a síntomas de ansiedad o depresión. Finalmente, se realizó el análisis de correlación entre ambas subescalas y se obtuvieron asociaciones positivas, es decir, a mayor nivel de ansiedad del familiar, mayor era el nivel de depresión.

En las tablas 77 y 78, se muestran las puntuaciones medias global y de las subescalas de ansiedad y depresión de los familiares de primer grado que cumplían criterios diagnósticos de SII (Roma I y II). No se objetivaron diferencias al compararlas con las de los familiares sin SII.

Tabla 77. Puntuación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión de los familiares de pacientes con EII, distribuidos según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII (Roma I).

HADS	No SII (n=182)	SII (Roma I) (n=178)	p
Global (0-42)	17,3 (3,1)	17,3 (3,0)	ns
Subescala ansiedad (0-21)	8,2 (2,4)	8,5 (2,3)	ns
Subescala depresión (0-21)	9,1 (1,9)	8,9 (1,7)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)
p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

Tabla 78. Puntuación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión de los familiares de pacientes con EII, distribuidos según cumplieren o no criterios diagnósticos de SII (Roma II).

HADS	No SII (n=324)	SII (Roma II) (n=36)	p
Global (0-42)	17,3 (3,1)	17,6 (3,0)	ns
Subescala ansiedad (0-21)	8,3 (2,3)	8,7 (2,4)	ns
Subescala depresión (0-21)	9,0 (1,8)	8,8 (1,5)	ns

Valores expresados con la media (desviación estándar)
p: nivel de significación estadística (**ns** = no significativo)

El porcentaje de síntomas de ansiedad y depresión (casos probables y casos patológicos) fue mayor en los familiares de primer grado que cumplían criterios diagnósticos de SII según criterios de Roma II. En comparación con los casos índices, el porcentaje de casos probables y patológicos de ansiedad fue discretamente mayor en los familiares diagnosticados de SII, mientras que el de depresión fue superior en los pacientes diagnosticados de EII. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 79).

Tabla 79. Distribución de las subescalas de ansiedad y depresión en los familiares con SII según Roma I y II.

HADS	Roma I (n=178)	Roma II (n=36)	EII (n=91)
Subescala ansiedad			
Límites de normalidad	77 (36,9)	10 (28,6)	37 (40,7)
Caso probable o dudoso	66 (43,2)	19 (51,4)	29 (31,4)
Sintomatología de ansiedad	35 (19,9)	7 (20,0)	25 (27,9)
Subescala depresión			
Límites de normalidad	34 (19,0)	11 (30,6)	13 (14,8)
Caso probable o dudoso	119 (67,1)	21 (57,6)	64 (70,5)
Sintomatología de depresión	25 (13,9)	4 (11,8)	14 (14,8)

Valores expresados en frecuencia absoluta (porcentaje)

Al analizar el subgrupo de familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII según criterios de Roma I y II, no se obtuvieron diferencias entre las puntuaciones medias global y de las subescalas de ansiedad y depresión según el sexo y la edad; tampoco en relación con el tipo de la EII (EC o CU) del caso índice ni la actividad de la misma. De igual manera no se encontraron diferencias en las puntuaciones de la HADS al hacer comparaciones distribuyendo a los familiares que cumplían criterios de SII diferenciados en función del tipo de relación familiar, parentesco y convivencia con el caso índice ni tampoco porque hubiesen consultado por los síntomas intestinales o automedicado sin prescripción médica por los mismos.

Relación entre el cuestionario SF-36 y la HADS

En la tabla 80, se observa que las correlaciones fueron negativas entre la mayoría de las dimensiones del SF-36 y las puntuaciones total y de las subescalas de ansiedad y depresión del cuestionario HADS: a mayor nivel de ansiedad y depresión peor era la CVRS medida por el cuestionario SF-36. Así, la ansiedad se correlacionó de manera inversa y significativa con todas las dimensiones del cuestionario SF-36, siendo esta asociación mayor con las dimensiones de vitalidad,

función social, rol emocional y salud mental. La depresión se correlacionó de manera inversa y significativa con la función social y la salud mental. Sólo la puntuación sumario mental se correlacionó de forma inversa y significativa con el valor total de la HADS y de las subescalas de ansiedad y depresión.

Tabla 80. Correlación entre las dimensiones del cuestionario SF-36 y de la escala HADS de los familiares de primer grado de pacientes con EII.

SF-36	HADS total	Subescala ansiedad	Subescala depresión
Función física	-0,08 (-0,16*)	-0,16*(-0,22*)	0,06 (0,02)
Rol físico	-0,16*(-0,2*)	-0,21*(0,27*)	-0,01 (0,02)
Dolor corporal	-0,13*(0,15*)	-0,2*(-0,23*)	0,04 (0,03)
Salud general	-0,24*(0,23*)	0,31*(0,33*)	-0,01 (0,01)
Vitalidad	-0,32*(0,33*)	-0,43*(-0,47*)	0,01 (0,01)
Función social	-0,4*(-0,41*)	-0,38*(-0,43*)	-0,15*(-0,14*)
Rol emocional	-0,43*(-0,38*)	-0,45*(-0,4*)	-0,13 (-0,1)
Salud mental	-0,53*(-0,49*)	-0,58*(-0,59*)	-0,14*(-0,08)
Sumario físico	0,06 (0,01)	-0,02 (-0,07)	0,12 (0,1)
Sumario mental	-0,53*(-0,47*)	-0,55*(-0,56*)	-0,17*(-0,09)

Coefficiente de correlación de Pearson (Spearman).

*Correlación significativa ($p < 0,01$)

Se encontró correlación negativa entre las puntuaciones medias de todas las dimensiones del cuestionario SF-36 y las puntuaciones global y de la subescala de ansiedad del HADS de los familiares que cumplieran criterios diagnósticos de SII, siendo más significativas en los que cumplieran criterios de Roma II. Sin embargo, las correlaciones entre las puntuaciones del SF-36 y las de la subescala de depresión, solamente fueron inversas para el rol físico, función social, rol emocional y salud mental, en los familiares que cumplieran criterios diagnósticos de SII según Roma I; y para la función física, dolor corporal y salud general, en los familiares que cumplieron criterios de Roma II (tablas 81 y 82).

Tabla 81. Correlación entre las dimensiones del cuestionario SF-36 y de la HADS, en los familiares que cumplieran criterios diagnósticos de SII de Roma I.

SF-36	HADS total	Subescala ansiedad	Subescala depresión
Función física	-0,35 (-0,09)	-0,08 (-0,1)	0,05 (0,01)
Rol físico	-0,16 (-0,19)	-0,2*(-0,21*)	-0,01 (0,01)
Dolor corporal	-0,17 (0,18)	-0,22*(-0,26*)	0,01 (0,04)
Salud general	-0,2*(0,17)	0,25*(0,25*)	0,01 (0,06)
Vitalidad	-0,31*(0,31*)	-0,4*(-0,42*)	0,01 (0,04)
Función social	-0,39*(-0,35*)	-0,41*(-0,4*)	-0,11(-0,06)
Rol emocional	-0,45*(-0,38*)	-0,48*(-0,44*)	-0,14(-0,08)
Salud mental	-0,52*(-0,49*)	-0,57*(-0,58*)	-0,13(-0,04)
Sumario físico	0,18 (0,08)	0,05 (0,04)	0,13(0,11)
Sumario mental	-0,52*(-0,47*)	-0,56*(-0,57*)	-0,15(-0,03)

Coeficiente de correlación de Pearson (Spearman).

*Correlación significativa ($p < 0,01$)

Tabla 82. Correlación entre las dimensiones del cuestionario SF-36 y de la HADS, en los familiares que cumplieran criterios diagnósticos de SII de Roma II.

SF-36	HADS total	Subescala ansiedad	Subescala depresión
Función física	-0,43 (-0,42)	-0,52*(-0,43*)	-0,01 (0,07)
Rol físico	-0,21 (-0,35)	-0,34 (-0,42)	0,15 (0,19)
Dolor corporal	-0,32 (-0,49*)	-0,37 (-0,43)	-0,01 (-0,02)
Salud general	-0,41 (-0,44*)	0,35 (0,36)	-0,12 (-0,06)
Vitalidad	-0,41 (0,46*)	-0,56*(-0,56*)	0,12 (0,12)
Función social	-0,35 (-0,4)	-0,49*(-0,47*)	0,12 (0,04)
Rol emocional	-0,34 (-0,25)	-0,51*(-0,44*)	0,13 (-0,08)
Salud mental	-0,35 (-0,44*)	-0,54*(-0,6*)	0,23 (0,22)
Sumario físico	-0,2 (-0,35)	-0,2(-0,2)	-0,01 (0,01)
Sumario mental	-0,3 (-0,34)	-0,5*(-0,56*)	0,22 (0,24)

Coeficiente de correlación de Pearson (Spearman).

*Correlación significativa ($p < 0,01$)

5.6. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

La cohorte de estudio se constituyó con 360 familiares de primer grado de 91 pacientes afectados de EII (188 familiares de pacientes con EC y 172 familiares de pacientes con CU). La media de edad fue 43 años, siendo el 54,2% mujeres. El 84,7% eran familiares consanguíneos (102 padres, 129 hermanos y 74 hijos) y el resto familiares afines (55 cónyuges). La mitad convivía con el paciente afecto de EII.

Cumplieron criterios diagnósticos de SII Roma I 178 familiares y 36 criterios de Roma II, con lo que la prevalencia de SII en esta cohorte fue de 49,4% y 10% según los criterios de Roma I y Roma II, respectivamente. De los familiares con SII por criterios de Roma II, la distribución por subtipos fue del 41,7% para el subtipo con predominio de diarrea, 36,1% para el de estreñimiento y un 22,2% para el subtipo alternante. El SII fue más prevalente en las mujeres (50,8% según Roma I y 10,8% según Roma II) y en los mayores de 60 años, según los criterios de Roma II (10,5%). Los familiares de primer grado por consanguinidad presentaron una prevalencia significativamente mayor que la de los familiares por afinidad. La prevalencia de SII no se vio influenciada por la convivencia con el paciente afecto de EII. Según los criterios de Roma I, la prevalencia de SII en los familiares consanguíneos fue de 53,1% y de 29,1% en los cónyuges y por criterios de Roma II, la prevalencia fue de 10,8% y 5,4%, respectivamente. En el análisis multivariante esta variable (relación familiar) mantuvo la asociación, aunque sólo con los criterios de Roma I, siendo el subgrupo de familiares consanguíneos, convivesen o no con el paciente con EII, los que mostraron mayor prevalencia de SII. No hubo diferencias según el tipo de parentesco del familiar consanguíneo: padres, hermanos o hijos. Las variables asociadas al caso índice (tipo de EII, patrón clínico o de comportamiento y evolución subjetiva de la enfermedad), no se relacionaron con la prevalencia de SII en los familiares, excepto la actividad de la enfermedad.

La prevalencia de SII (según los criterios de Roma II), fue significativamente mayor en los familiares de pacientes con enfermedad activa. Al realizar el análisis multivariante, la actividad de la enfermedad se mantuvo como variable asociada, pero únicamente en los familiares de pacientes con CU.

La prevalencia de SII que se ha encontrado en los familiares de primer grado de pacientes con EII es, en valores globales y distribuidos por edad y sexo, significativamente mayor que la estimada en la población general española, excepto para los grupos de edades más jóvenes (18-29 y 30-44 años) que cumplían los criterios de Roma II.

La demanda de consulta médica y el consumo de fármacos sin prescripción médica, fueron significativamente mayores en los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII. A su vez, fue mayor en los familiares que cumplían criterios diagnósticos de SII de Roma II que en los que cumplían los de Roma I. En el subanálisis de los familiares con criterios de SII, la variable del tipo de EII del caso índice se asoció con el consumo de gastos sanitarios, siendo los familiares de pacientes con EC que cumplieron criterios de Roma I los que requirieron más asistencia médica.

En términos generales, la CVRS en los familiares de pacientes con SII fue similar (en la mayoría de las puntuaciones medias) a la de la población española de referencia. Tanto en los pacientes afectos de EII como en sus familiares de primer grado, las mujeres presentaron peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario de salud SF-36. Se observó la clásica tendencia decreciente de la CVRS conforme aumenta la edad. El subgrupo de familiares diagnosticados de SII, mostró peor perfil de salud que la población general, siendo el deterioro mayor en los familiares que cumplieron criterios de Roma II. Similares resultados se obtuvieron teniendo en cuenta las variables sexo y edad. Los familiares con SII según los criterios de Roma II, presentaron similar perfil de salud que el de los casos índices, mientras que los familiares con SII según Roma I, obtuvieron

puntuaciones discretamente superiores a las de los pacientes con EII. Los pacientes con EII en remisión y sus familiares, mostraron mejor CVRS, que los pacientes y familiares de éstos con EII activa, resultados que también se obtuvieron con el subgrupo de familiares que cumplían los criterios de SII. El resto de las variables relacionadas con el caso índice, la relación familiar, el tipo de parentesco o la convivencia, no se asociaron con la CVRS. Los familiares que habían solicitado asistencia médica para sus síntomas intestinales o habían consumido fármacos sin prescripción médica, presentaron peor perfil de salud. Este deterioro fue más llamativo en el subgrupo de familiares que cumplían criterios de SII.

El 60% y 83,2% de los familiares presentaron sintomatología de ansiedad y depresión, respectivamente, siendo estos valores similares a los calculados en los casos índice (59% y el 85,3%, respectivamente). Los síntomas de ansiedad fueron más prevalentes en las mujeres y en los hombres, los síntomas depresivos. Los grupos de edades extremas (18-29 y ≥ 60 años) obtuvieron mayor prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión. El resto de las variables (criterios SII, parentesco, convivencia, consultas médicas, consumo de fármacos o características de los casos índices) no se relacionaron con la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión. Se obtuvo una correlación significativa entre la mayoría de las dimensiones del cuestionario de salud SF-36 y las puntuaciones total y de las subescalas de ansiedad y depresión de la HADS.



Discusión

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio -conocer la prevalencia e impacto de los síntomas intestinales compatibles con SII en familiares de primer grado de pacientes con EII (EC y CU)- fue determinante para que tuviera un diseño necesariamente transversal. Todas las variables se midieron, tanto en los pacientes como en sus familiares, de manera coetánea. En su aspecto descriptivo, el estudio ha permitido estimar la prevalencia de SII, y en su aspecto analítico, valorar la existencia de asociaciones entre la presencia de síntomas compatibles con SII y diversos factores (variables biométricas, sociodemográficas, características de la enfermedad del caso índice, etc), que *a priori* se consideraron relevantes para ser incluidos en el análisis. La principal limitación de los estudios transversales es la dificultad para determinar si las asociaciones son o no de causalidad, a menos que se trate de factores invariables, como el sexo, o con variabilidad escasa, como el diagnóstico de una enfermedad crónica.

Los individuos que constituyen la muestra de estudio se reclutaron a partir de una cohorte de pacientes de nuestro hospital. Puesto que se trata de una población asistida en un centro hospitalario que tiene carácter de referencia, con muchos pacientes con EII clínicamente compleja, se puede postular que los resultados podrían no ser extrapolados al universo de pacientes con EII. No obstante, no parece que exista sesgo significativo por este motivo, ya que las variables que expresan que la EII puede ser de difícil manejo, sobre todo las relacionadas con la gravedad de la enfermedad (EC fistulizante o CU aguda grave), no se asociaron con la prevalencia de SII de los familiares de estos pacientes. Además, nuestra cohorte de pacientes con EII es similar a la de las series del Norte Europa (320-322), que a su vez son las que más se aproximan a las de nuestro país, en cuanto a la distribución por sexo (sin diferencias), edad media al

diagnóstico (mayor para los pacientes con CU) y patrones clínicos. Al igual que en las citadas series europeas y otras amplias de España (323-327), en la de nuestro estudio, el fenotipo más frecuente para la EC, fue el A1 (≤ 40 años), L3 (localización ileocólica) y B1 (patrón inflamatorio), mientras que para la CU fue el patrón de comportamiento recidivante-remitente. No ocurrió lo mismo con el patrón de localización de la CU, en el que según lo descrito en la literatura, la proctitis y la colitis izquierda son los más frecuentes; sin embargo, en nuestra serie fue la pancolitis ulcerosa (61%). Obviamente, esta diferencia está en relación con la exclusión en nuestro estudio de todos los casos con proctitis y también con la recodificación de la colitis extensa dentro del mismo grupo que la pancolitis ulcerosa. Se puede excluir que la mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes con CU de nuestro estudio, con respecto a los pacientes de referencia de las series europeas (328-330), pueda influir en los resultados, ya que el patrón clínico de la enfermedad de los casos índices, no se asoció a la presencia de SII ni a la CVRS de sus familiares de primer grado. En relación con la gravedad clínica de la EII, la mayoría de los pacientes (66%) se encontraban en remisión en el momento de la inclusión, lo cual tiene explicación, ya que los pacientes de la muestra se obtuvieron de entre los que acudían a revisión clínica en régimen ambulatorio (consulta externa del hospital). En nuestra serie, los valores medios de los índices, CDAI y Truelove-Witts modificado, fueron inferiores a los descritos en otros estudios españoles (323, 325, 326). Estas diferencias podrían deberse a no haber incluido pacientes hospitalizados dado que la CVRS en ese momento no es fiel reflejo de su estado a lo largo del tiempo.

Como se ha mencionado antes fue criterio de exclusión para la CU los pacientes con afectación exclusiva colónica distal en previsión de que hubiera errores de inclusión dado que dicha localización puede plantear dificultad para diferenciar otras causas de proctitis, como las proctitis infecciosas, sobre todo las derivadas de enfermedades de transmisión sexual (331, 332). También pueden

presentar problemas para el diagnóstico diferencial con la proctitis folicular linfoide (333, 334), la proctitis isquémica, las atribuibles al tratamiento con antibióticos u otros fármacos, la proctitis actínica, etc (335-339).

Se ha descrito que la mayoría de las intervenciones quirúrgicas abdominales pueden provocar adherencias sintomáticas, considerándose la causa del 40% de cuadros obstructivos intestinales en general, y del 60-80% de las obstrucciones del intestino delgado (340-341). Dada la dificultad para diferenciar la sintomatología derivada de las adherencias postquirúrgicas de los cuadros oclusivos debidos a la propia EII, se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que habían requerido intervenciones previamente, bien por su EII o bien por cualquier otra causa. Asumimos la consideración de que la apendicectomía (cirugía menor) realizada por laparoscopia o con una mínima incisión quirúrgica podría constituir la única excepción a la regla, de ahí que no fuese motivo de exclusión en nuestro estudio (342-343). Por esta misma razón, se excluyeron todos los pacientes con antecedentes personales de patología orgánica gastrointestinal cuya sintomatología pudiera confundirse con la de la EII.

En nuestra cohorte sólo detectamos tres familiares de primer grado afectados de EII del mismo tipo (CU o EC) que su caso índice. No se había planteado compararlos con los casos índice ni con el resto de familiares; tampoco hubiera sido viable dada el reducido número de casos. Por otra parte, incluirlos para evaluar síntomas intestinales en fase de remisión de la EII no parecía adecuado ya que se ha visto en varios estudios que durante los periodos de remisión de la EII, estos pacientes pueden presentar síntomas compatibles con el SII, siendo su prevalencia mayor que en la población general (53-56). Ambas enfermedades -EII y SII- se caracterizan por tener un curso crónico con tendencia natural a la recidiva sintomática, y es conocido que en un gran porcentaje de los pacientes con EII, sus síntomas son atribuidos, antes de su diagnóstico definitivo, a un trastorno funcional intestinal, en su mayoría al SII (32, 113). En este sentido no se puede excluir que

algunos de los familiares incluidos, con el tiempo pudieran ser diagnosticados de una EII; es sabido que el intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la EII, puede llegar a ser de hasta 20 años (51, 52).

No se pudieron incluir a los familiares a los que no hubo posibilidad para contactar por domicilio lejano o por no tener relación personal con el paciente afecto de EII. Obviamente, todos éstos, eran familiares que no convivían con los pacientes (59 individuos; 68,6% de los familiares excluidos). Es una limitación previsible e inevitable. En cambio, la pérdida por falta de respuesta que habíamos estimado en el 20% al diseñar el estudio, fue inferior dado que respondieron el 89,1% de los familiares invitados a participar. No se encontraron diferencias en cuanto a edad y sexo entre la muestra no evaluada y los familiares incluidos. Por otra parte, se cumplió la previsión de incluir por término medio 4 familiares por cada paciente índice de EII y de incluir un número similar de pacientes con CU y EC.

6.1. PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (Casos índice)

Los datos recogidos de los pacientes con EC se basaron en la clasificación de Viena (344), vigente en el momento de iniciar este estudio, que tipifica al paciente en un momento concreto de la enfermedad, en función de la edad al diagnóstico, la localización y el comportamiento de la enfermedad. Actualmente, se utiliza la clasificación de Montreal (345), cuyas diferencias con respecto a la de Viena se centran fundamentalmente en la subclasificación de los pacientes en relación con la edad al diagnóstico: A1 (≤ 40 años) y A2 (> 40 años) en la clasificación de Viena y A1 (< 16 años), A2 (17-40 años) y A3 (≥ 41 años) en la clasificación de Montreal. Además la clasificación de Montreal, añade la categoría de localización gastrointestinal alta (L4) a las otras tres, para que no sea una categoría excluyente y la enfermedad perianal se excluye del comportamiento fistulizante (B3). Se ha visto que la clasificación de Montreal es más sensible a los

cambios de comportamiento y es más útil para predecir el curso evolutivo y la necesidad de cirugía, con respecto a la clasificación de Viena (346); estas características que tienen valor para su aplicación en la práctica clínica, no interfieren en nuestros resultados.

Se conoce que los patrones clínicos pueden variar a lo largo del tiempo pasando de unas categorías a otras; ello hace que se haya estimado necesario un seguimiento mínimo de 5 años para poder incluir con fiabilidad a los pacientes en las diferentes categorías (346, 347). Tanto con la clasificación de Montreal como con la clasificación de Viena, utilizada en nuestro caso, el patrón clínico de la enfermedad de los pacientes podría haberse modificado con el tiempo, pero al tratarse de un estudio transversal, la tipificación de la enfermedad es la del momento concreto de la inclusión.

Por otro lado, aunque inicialmente se utilizó la clásica clasificación de la CU en función de la extensión (proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, colitis extensa y pancolitis ulcerosa), en el momento de realizar el análisis, se recodificó en la que actualmente se utiliza, la clasificación de Montreal (proctitis, colitis izquierda y colitis extensa o pancolitis ulcerosa) (348). En relación con el patrón de comportamiento, recidivante-remitente, crónico-continuo o agudo fulminante, hoy en día tiende a no utilizarse, separando de la colitis grave, como un grupo independiente, la colitis fulminante, ya que parece que no ofrece ninguna utilidad clínica (345). En cualquier caso esas modificaciones no tienen repercusión en nuestros resultados ya que ningún paciente presentaba un comportamiento agudo fulminante en el momento de la inclusión.

Para la valoración de la gravedad clínica de la EII, se hizo uso de los índices de actividad más conocidos y utilizados en la práctica clínica habitual. El índice de Truelove-Witts modificado en la CU (349), un índice cuantitativo que se correlaciona bien con la intensidad de la actividad inflamatoria; y el índice de Best o CDAI (Crohn's disease activity index) para la EC (350, 351), que a pesar de las

numerosas críticas recibidas, por su alta subjetividad y, por tanto, elevada variabilidad interobservador, y la complejidad que supone cuantificar la enfermedad puesto que precisa de 7 días, sigue siendo el índice más utilizado en los estudios.

La evolución media de la enfermedad de los pacientes fue de casi 10 años con un mínimo de 11 meses, tiempo que parece suficiente para poder tener impacto sobre sus familiares.

6.2. FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON EII. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.

Se recogieron los datos sociodemográficos y los antecedentes personales de enfermedades orgánicas digestivas (EII, enfermedad celiaca, cáncer de colon u otras), cuya sintomatología pudiese confundir con el SII. También, se incluyeron los datos relacionados con la convivencia y la relación familiar (consanguíneo o afín) y el tipo de parentesco (padres, hermanos o hijos) con el caso índice, con el fin de poder identificar posibles causas de la mayor prevalencia de SII que se esperaba en los familiares de primer grado.

La prevalencia de SII se ha investigado aplicando los criterios de Roma I y Roma II para los que existían datos de prevalencia en población general española (7). Con posterioridad al inicio del estudio se publicaron los criterios de Roma III (14, 15); no los aplicamos de forma retrospectiva por carecer en el registro de los datos necesarios de los casos incluidos en el estudio. Los criterios de Roma I se han utilizado en muchos estudios poblacionales y como criterios de selección en ensayos clínicos (74, 79, 84), donde la exclusión de síntomas o enfermedades coexistentes es muy importante. Sin embargo, estos criterios son poco sensibles, aunque más precisos que los criterios de Manning (anteriores a los de Roma) (78, 80-82, 84). Los criterios de Roma II han sido muy útiles a la hora de seleccionar a pacientes para estudios fisiopatológicos o incluirlos en ensayos clínicos, pero también presentan limitaciones. Al ser mucho más estrictos en los aspectos de

duración y frecuencia de los síntomas, se ha estimado que subestiman la verdadera prevalencia del SII, considerando que son poco útiles en la práctica clínica diaria (7, 80, 81). Se ha observado que, los pacientes diagnosticados con criterios de Roma II, presentan estados sintomáticos más graves de su enfermedad con respecto a los pacientes diagnosticados con los de Manning o Roma I. Así, más de dos tercios de los pacientes diagnosticados con criterios de Roma I, no cumplen los de Roma II, como ocurre con nuestra población de estudio (7, 116, 117).

Como se comentaba con anterioridad, desde su publicación en 2006 se dispone de los criterios de Roma III (14, 15), cuyas modificaciones con respecto a los anteriores criterios están relacionadas con el tiempo de evolución que se precisa para establecer el diagnóstico, siendo necesario que los síntomas hayan comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico y estén activos al menos los últimos 3 meses, lo que los hace menos restrictivos que los Roma II (12 semanas de síntomas en los últimos 12 meses); y por otro lado, los subtipos de SII se determinan fundamentalmente por la consistencia de las heces, evaluada según la escala de Bristol (99). Los criterios de Roma III han pretendido conseguir un equilibrio, para no ser demasiado estrictos ni excesivamente laxos, pero todavía existen pocos datos sobre la prevalencia del SII de acuerdo con estos nuevos criterios (88, 90, 91). Es de suponer que las cifras se acercarán más a las obtenidas previamente con los criterios de Roma I. De cualquier forma, la situación ideal sería disponer de instrumentos (criterios), que permitiesen identificar la diferente prevalencia con las que los distintos síntomas del SII (con mayor o menor intensidad y frecuencia), están presentes en la población general.

6.3. PREVALENCIA DE SII

La prevalencia de SII en los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de EII de nuestra serie fue de 49,4% y 10%, según los criterios de

Roma I y Roma II, respectivamente. Estas cifras son muy superiores a las de la población general, descritas en amplias series publicadas de países occidentales utilizando los mismos criterios diagnósticos de Roma (74, 78-81, 84, 85, 87, 127).

La prevalencia en nuestra serie es tres veces superior a la prevalencia estimada en la población general española, que fue de un 13,6%, según criterios de Roma I en un estudio realizado en Motril (Granada) (8); y de un 12,1%, según Roma I, y un 3,3%, según Roma II, en un estudio en población española (7). De las variables demográficas recogidas, el sexo femenino y los grupos de mayor edad (entre 45-59 y ≥ 60 años) se asociaron con una mayor probabilidad de presentar síntomas compatibles con SII, con independencia del criterio diagnóstico utilizado, aunque no de manera significativa como lo descrito en la literatura, en poblaciones más amplias (74, 77, 79, 82, 84). La prevalencia estimada en España, es entre 2 y 4 veces mayor en las mujeres que en los hombres (7).

En los familiares de primer grado consanguíneos la prevalencia de SII fue mayor que en los cónyuges, con ambos criterios diagnósticos de Roma. Esta asociación, relación de parentesco y prevalencia de SII, se mantuvo en el análisis multivariante, aunque sólo con los criterios de Roma I. A este respecto, existen varios estudios en familiares de primer grado de pacientes con SII que muestran resultados similares, es decir, que los familiares por consanguinidad de pacientes con SII presentan una mayor prevalencia de SII que los familiares afines (38, 39, 50). La prevalencia de SII fue mayor, aunque no significativamente, en los padres, lo que podría estar en relación con la influencia de la edad (tendencia a aumentar la prevalencia de SII con la edad).

En el análisis bivalente la actividad de la enfermedad del caso índice se asoció con la prevalencia de SII en sus familiares, siendo significativamente mayor en los familiares de pacientes con enfermedad activa. Sin embargo, en el análisis multivariante, esta asociación sólo se mantuvo cuando se utilizaron los criterios de Roma II, posiblemente por ser éstos más estrictos y como consecuencia mayor

gravedad de la sintomatología de los familiares que los cumplen. La convivencia en el mismo domicilio que los casos índice, no se relacionó con la presencia de síntomas compatibles con SII.

Según nuestro conocimiento, sólo se dispone en la actualidad de un estudio publicado por Scott y cols. (58) en forma de resumen, que analiza la prevalencia de SII entre los familiares de primer grado de pacientes afectos de EII. En dicho estudio comunicaron que, el SII era el trastorno funcional intestinal más frecuente en estos familiares. Para el diagnóstico de SII se utilizaron los criterios diagnósticos de Roma I, siendo la prevalencia obtenida mayor (61,5%) que la observada en nuestro estudio (49,4%). Estas diferencias podrían deberse al tamaño de la muestra del estudio de Scott y cols. (58), 26 familiares de primer grado (19 familiares de pacientes con EC y 7 de CU) y sobre todo a que solamente se incluyeron los familiares que solicitaron atención médica por presentar síntomas intestinales (dolor o distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, etc). Este estudio no evaluó de forma específica la influencia de la relación y tipo de parentesco, de las características de la enfermedad de los casos índices o de la convivencia, sobre la prevalencia de SII.

La principal razón que podría explicar la elevada prevalencia de SII entre los familiares de primer grado de pacientes con EII, podría estar en relación con la existencia de una agregación familiar o incluso, de una predisposición genética entre ambas entidades. Existen diversos estudios epidemiológicos que han mostrado una mayor prevalencia de SII y de EII entre los familiares de primer grado de estas enfermedades, respectivamente, en comparación con la prevalencia estimada de la población general. A este respecto, en 1986, se publicó el primer estudio caso-control, en el que el 33% de los pacientes con SII, referían historia familiar de SII, frente al 2% de los controles (352). Posteriormente, Locke y cols.

(40) evaluaron la posible agregación familiar de los TFD en general. A una muestra representativa de una población de Minnesota (892 individuos), se les autoadministró un cuestionario sobre antecedentes de síntomas gastrointestinales e historia de dolor abdominal o problemas intestinales en familiares de primer grado. Los resultados obtenidos confirmaron que el hecho de tener un familiar de primer grado consanguíneo con algún problema intestinal, se asociaba de forma significativa con la presencia de TFD, sobre todo, del SII y en menor medida, de la dispepsia funcional. Sin embargo, esta asociación no se encontró cuando eran familiares de primer grado afines (cónyuges), lo que apoyaba la existencia de una susceptibilidad genética en estos trastornos. El primer estudio (39) en el que se utilizaron criterios diagnósticos de SII (criterios de Manning y de Roma I) mostró similares resultados a los del estudio de Locke y cols (40). La prevalencia de SII en los familiares por consanguinidad (de individuos con dolor abdominal u otros síntomas intestinales) fue del 17%, frente al 7% de la de los cónyuges. Recientemente, se publicó otro estudio caso-control (233), en el que sólo se incluyeron los familiares por consanguinidad y al igual que en el nuestro, aproximadamente la mitad de los familiares convivía con el paciente afecto de SII. Para el diagnóstico de SII se utilizaron los criterios de Roma I, siendo las prevalencias obtenidas de 21% y 4%, en los familiares de los casos y controles, respectivamente. La agregación familiar fue más fuerte entre los padres y hermanos y en los familiares de sexo femenino, variables que también se asociaron con una mayor prevalencia de SII en nuestro estudio (sexo femenino y tipo de parentesco: padres). La principal limitación de la mayoría de estos estudios es que la información sobre la situación de los familiares con sintomatología compatible con SII es aportada por los pacientes sin ser verificada por los propios familiares.

Además de una predisposición genética, la elevada prevalencia de los TFD en determinadas familias, podría estar en relación con la participación de factores ambientales. Los estudios realizados con gemelos representan un tipo de estudio

familiar específico para discernir entre los factores genéticos y ambientales que puedan contribuir al desarrollo de una enfermedad. A este respecto, existen varios estudios, el primero publicado en 1998 por Morris-Yates y cols. (173) en el que incluyeron 698 pares de gemelos voluntarios de Australia (1984-1986), siendo aproximadamente la mitad univitelinos. La probabilidad de presentar un TFD se atribuyó en un 56,9% a factores genéticos (concordancia entre gemelos univitelinos 33,3%, frente al 13,3% en bivitelinos) y en un 43,1% a factores ambientales. Complementario a este estudio, Levy y cols. (174) diseñaron otro de similares características, en el que compararon el grado de concordancia entre gemelos uni y bivitelinos frente al de las madres y sus hijos gemelos. Se tomaron un total de 6.060 pares de gemelos de Virginia (1915-1980) a los que se les autoadministró un cuestionario sobre diferentes problemas de salud, incluyendo síntomas compatibles con SII. Se observó que la probabilidad de que ambos hermanos tuviesen SII era el doble entre gemelos univitelinos (17,2%), que entre gemelos bivitelinos (8,4%), lo que apoyaría la teoría de la contribución genética. Sin embargo, también se obtuvo una mayor probabilidad de SII en los gemelos bivitelinos cuyos padres estaban diagnosticados de SII, lo que implicaría que el aprendizaje social (ambiente familiar) jugaría un papel igual o superior al de la carga genética. Comparando los resultados de éstos dos estudios, el grado de concordancia obtenido en el estudio australiano fue prácticamente el doble que en el americano. Estas discrepancias podrían ser debidas, al menos parcialmente, a diferencias en el diseño de estos estudios; por una parte, por el tamaño de muestra, ya que el número de pacientes incluidos en el estudio americano era 10 veces superior y por otro lado, a los distintos criterios de inclusión: trastornos funcionales intestinales en general en el estudio australiano o exclusivamente SII en el estudio americano. No obstante, la tasa de prevalencia de SII en el estudio de Levy y cols. (174) fue de 2,6%, consistente con la del 2,9% estimada para la muestra de Morry-Yates y cols. (173).

Posteriormente, en los años 2005 y 2006 se publicaron otros dos estudios con gemelos (175, 176) en los que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la concordancia del SII entre univitelinos y bivitelinos; de nuevo apoyaría la teoría del aprendizaje social más que de la susceptibilidad genética. En el primero (175) se incluyeron 4.480 pares de gemelos de Gran Bretaña y se obtuvieron prevalencia de SII del 17% y 16% en gemelos univitelinos y bivitelinos, respectivamente. En el segundo (176) se incluyeron 12.700 pares de gemelos del registro nacional de Noruega y se obtuvo una prevalencia de SII del 5,4%; porcentaje más acorde con los obtenidos en los estudios previamente referidos (173, 174). Además se observó que el retraso del crecimiento fetal y el bajo peso al nacer (<1.500 gramos) eran condiciones que se asociaban con la aparición más temprana de síntomas y con la susceptibilidad para desarrollar SII en un futuro. El estudio inglés fue el único en el que se utilizaron criterios diagnósticos de SII (criterios de Roma II), de ahí la diferencia en cuanto a la prevalencia obtenida en este estudio con respecto a la de los otros tres comentados (177). Recientemente, Lembo y cols. (178) evaluaron la contribución de los factores genéticos, no sólo en el SII, sino también en la ERGE y la en dispepsia funcional. Se incluyeron un total de 986 pares de gemelos de Minnesota y se utilizaron los criterios de Manning (≥ 2 criterios) y los de Roma I para establecer el diagnóstico. La prevalencia de SII obtenida fue del 12%, siendo la concordancia de SII en los gemelos univitelinos significativamente mayor (0,47) que la de los gemelos bivitelinos (0,17), resultados que también respaldarían la teoría de la predisposición genética en el SII. Similares resultados se obtuvieron con la ERGE, pero no con la dispepsia funcional. Sin embargo, al ajustar la presencia y gravedad de estos trastornos con una escala de ansiedad y depresión no hubo diferencias en relación con la concordancia entre los gemelos.

En resumen, aunque hay resultados muy consistentes sobre la contribución genética en estudios realizados en gemelos, ello no excluye la implicación de

factores ambientales familiares (dieta, estilo de vida, abuso físico, psíquico o sexual, etc) o la contribución genética de otras condiciones no gastrointestinales: enfermedades psiquiátricas (como los trastornos por somatización), susceptibilidad a las infecciones, etc. Además, hay que tener en cuenta que el aprendizaje social y otros aspectos relacionados con el ambiente familiar durante la infancia podrían ser factores de confusión en los estudios de familias y gemelos. Por tanto, todos estos estudios sugieren que ambos, factores genéticos y ambientales, deben jugar un papel importante en el desarrollo del SII (151).

En términos económicos, los costes directos, sobre todo, los farmacéuticos y hospitalarios y los costes indirectos, es decir, el efecto de la enfermedad sobre la capacidad productiva (absentismo laboral, rendimiento laboral, minusvalías, etc) han sido los más evaluados tanto en el SII como en la EII (229, 231). En nuestro proyecto se planteó evaluar consumo de recursos sanitarios en familiares de pacientes con EII evaluando únicamente los costes directos sanitarios representados por las consultas médicas solicitadas por síntomas intestinales y el consumo de fármacos sin prescripción médica en el último año. No todos los pacientes con SII solicitan asistencia médica, en busca de un tratamiento. Basándose en los estudios epidemiológicos desarrollados en diferentes países, el porcentaje de individuos que cumplen criterios diagnósticos de SII y que realmente llegan a consultar por su problema de salud, oscila entre el 25 y 75% (85, 94).

En nuestra cohorte de familiares de pacientes con EII, el 40,4% y 69,4% de los que cumplían criterios diagnósticos de SII según Roma I y Roma II, respectivamente, habían demandado asistencia médica por su sintomatología intestinal, frente al 2,7% y el 16% de los familiares que no cumplían los criterios, respectivamente. Similares resultados se obtuvieron en un estudio en población española, en el que también participó nuestro grupo de trabajo (5). En él se mostró

que el 41,8% de los pacientes con SII según los criterios de Roma I y el 67,7% según los criterios de Roma II, habían consultado al médico por sus síntomas intestinales.

No está totalmente dilucidado lo que motiva porque no todos los pacientes solicitan asistencia médica; verosímilmente guarda relación con la intensidad de los síntomas, con factores psicosociales u otros. Varios estudios concluyen que a mayor frecuencia e intensidad de los síntomas, mayor es la demanda médica (55, 86, 115, 139), lo que explicaría el mayor porcentaje de consultas médicas en los familiares que cumplen criterios de Roma II, dado que son pacientes más sintomáticos que los que cumplen los criterios de Roma I. Por otro lado, diferentes estudios coinciden en señalar que la población de pacientes con SII que solicitan asistencia médica presenta una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos y patrones de mala adaptación a la enfermedad, que aquellos que no consultan (74, 138, 140). Se ha visto que los trastornos psiquiátricos más frecuentes en los pacientes con SII son los trastornos depresivos, por ansiedad o por somatización. Estas entidades son más frecuentes en los pacientes que consultan al médico mientras que en los que no consultan la prevalencia de los trastornos psiquiátricos es similar a la de la población general (199). Levy y cols. (142) llevaron a cabo un estudio con los hijos de padres afectados de SII observando que la demanda de asistencia médica por problemas digestivos u otros fue mayor en estos niños que en la muestra control (hijos de padres sin SII), lo que reforzaría la teoría del aprendizaje social (patrón de conducta aprendida ante la enfermedad). Sin embargo, en nuestro estudio no hubo asociación entre la prevalencia de sintomatología de ansiedad y depresión y la demanda médica por síntomas intestinales.

Otro de los factores que influyen en la decisión de consultar al médico es la facilidad de acceso a la asistencia y a la gratuidad del sistema sanitario. Talley y cols. publicaron dos estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de SII en la

población general de EEUU y Australia (78, 94). El 25% de los pacientes con SII de la población americana y el 73% de los pacientes australianos, habían solicitado asistencia médica por su sintomatología. Esta amplia diferencia de resultados podría explicarse por la mayor facilidad que tienen los individuos de Australia al acceso a la asistencia sanitaria (prácticamente la totalidad de la población). La misma conclusión podríamos extraer de la población española y por tanto de la muestra de nuestro proyecto, cuyas cifras se aproximan más a las del estudio australiano.

Finalmente, en cuanto a las variables relacionadas con el caso índice, únicamente el tipo de enfermedad se asoció con la demanda médica. Los familiares de pacientes afectos de EC solicitaron más consultas médicas que los familiares de pacientes con CU, resultados similares a los descritos en el estudio de Scott y cols (58).

De los familiares con SII que no habían solicitado asistencia médica, el 22,6% y 54,5% según los criterios de Roma I y II, respectivamente, se autoprescribieron algún fármaco para sus síntomas intestinales. Estas cifras fueron superiores a las que obtuvieron los familiares sin SII, 6,8% y 11%, respectivamente. De nuevo los pacientes con SII según criterios de Roma II, son los que suponen un mayor coste sanitario, en este caso en relación con el consumo de fármacos, lo que puede tener explicación por ser pacientes con mayor intensidad y gravedad de los síntomas que los pacientes con SII por criterios de Roma I. En el estudio español (5) el 30,1% de los pacientes con SII según criterios de Roma I y el 56,1% según Roma II consumieron fármacos por sus síntomas intestinales, resultados que se aproximan a los de nuestro estudio. Se dispone de otros estudios que muestran mayor prevalencia de consumo de fármacos, diferencias probablemente debidas a que se recoge el consumo de fármacos con y sin prescripción médica (85, 120).

6.4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

Cada vez adquiere mayor importancia la sensación de bienestar físico y mental de pacientes con enfermedades crónicas, como la EII o el SII. No basta con la eficacia de los tratamientos disponibles para controlar los síntomas, sino que además, los pacientes demandan poder realizar mayor número de actividades, sentirse confiados con su estado de salud y encontrarse mejor.

La percepción de salud, tanto en los pacientes afectados de EII como en sus familiares, se evaluó con el cuestionario genérico de CVRS más conocido y utilizado en investigación y en la práctica clínica: *SF-36 Health Survey* o cuestionario de Salud SF-36. Al ser un cuestionario genérico permite su aplicación tanto en la población general, como para poder estimar y comparar el impacto de enfermedades diferentes, detectar los beneficios en la salud producidos por distintos tratamientos o para valorar el estado de salud de pacientes individuales.

El cuestionario SF-36 es un instrumento con propiedades psicométricas adecuadas, analizadas en multitud de estudios que permite establecer comparaciones en el ámbito nacional e internacional (353); en nuestro caso, los valores encontrados en los grupos de estudio se compararon con los obtenidos mediante un estudio transversal en la población general española no institucionalizada tomados como referencia para iguales grupos de edad (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, ≥ 75), con niveles adecuados de validez, fiabilidad y equivalencia con las versiones de otros países (284).

Para simplificar el análisis estadístico y facilitar la interpretación del SF-36, se ha propuesto la utilización de los componentes resumen: físico y mental estandarizados. Para estos componentes se toma la puntuación de referencia de 50 que corresponde a la de la población general, con lo que puntuaciones por debajo de la misma significará una peor calidad de vida que la población de referencia. Sin embargo diversos estudios han señalado las limitaciones de estos componentes

resumen, cuestionando su fiabilidad y validez (354-356). Por otro lado, en algunos estudios que utilizan el cuestionario SF-36 se han descrito problemas de cumplimentación, especialmente en los grupos de edad avanzada (357), de ahí que en el nuestro fueran excluidos todos aquellos pacientes y familiares con limitación intelectual para cumplimentar los cuestionarios por edad avanzada, deterioro cognitivo, etc.

Dentro de los cuestionarios genéricos hemos preferido, por su estructura, un perfil de salud frente a las medidas de utilidad, ya que éstas últimas, se utilizan sobre todo en los análisis de coste-utilidad, que no son objetivo de nuestro estudio.

No se utilizaron cuestionarios de calidad de vida específicos para la EII y el SII ya que estos cuestionarios no permiten comparar el impacto en la calidad de vida de enfermedades diferentes; en cambio, son los adecuados para evaluar el efecto de una intervención terapéutica que no era objetivo de este estudio. Por otra parte, el uso de cuestionarios genéricos exclusivamente, tiene la limitación de no detectar problemas específicos derivados de la propia enfermedad.

Actualmente, existe un cuestionario específico de calidad de vida para los familiares que conviven con pacientes afectados de EII (CCVEFII), que fue objeto de un proyecto de tesis doctoral y posteriormente publicado por Vergara y cols. (317). No se contempló la utilización de este cuestionario en nuestro estudio puesto que para poder responder a la hipótesis principal del estudio era necesario incluir a todos los familiares de primer grado de los pacientes afectados de EII, independientemente de la convivencia o no con el caso índice.

Los estudios publicados sobre el perfil de salud de los individuos del entorno de los pacientes con enfermedades crónicas han medido fundamentalmente la CVRS de los cuidadores, pero no la del núcleo familiar, donde la enfermedad crónica también puede afectar a los individuos que la componen, en términos de calidad de vida (358, 359). Los numerosos estudios realizados sobre la CVRS en la EII, se han centrado casi exclusivamente en la afectación de los pacientes, de ahí

que el conocimiento de la calidad de vida en sus familiares sea muy limitado. Diversos estudios han mostrado que desde el punto de vista de los propios pacientes, la presencia de la EII provoca una alteración en el entorno familiar y en las relaciones que se establecen entre ellos (360, 361). Sin embargo, la información que se posee sobre el impacto en la CVRS en los familiares no conocemos que haya sido investigada.

Akobeng y cols. (69) evaluaron algunos de los problemas que afectan a la calidad de vida de los padres y hermanos gemelos de pacientes con EII. Estos autores encontraron que el 65% de los padres mostraban preocupación por el efecto que la enfermedad podía tener sobre el futuro profesional de sus hijos, interpretando ellos mismos que estas preocupaciones provocaban una alteración en su calidad de vida. Pero este impacto sobre la CVRS no se cuantificó, ya que no se utilizó ningún cuestionario de medida.

La influencia de la edad y el sexo sobre la CVRS, como ya se ha presentado en numerosos estudios, tanto en población general como en el SII, también se constató en la población de familiares de pacientes con EII. Las mujeres, con o sin síntomas compatibles con SII, obtuvieron peores puntuaciones que los hombres en todas las dimensiones del cuestionario. También para los componentes resumen físico y mental que fueron inferiores a los de la población general de referencia (<50). Los hombres sin embargo, presentaron puntuaciones de los componentes resumen discretamente superiores a los de la población de referencia (>50), siendo la puntuación del componente mental significativamente mejor que el de las mujeres. En cuanto a la edad, la tendencia decreciente de la CVRS en relación con el aumento de la edad, también se reflejó en los familiares, afectos o no de SII. Es coherente con la bibliografía en este campo, el que el descenso en las puntuaciones del cuestionario SF-36 asociado con la edad sea más acentuado en las escalas físicas y afecte levemente o nada a las escalas mentales, lo que traduce

la pérdida de capacidad funcional que acompaña al envejecimiento progresivo (299).

Los resultados comparativos con los de la población general mostraron que los familiares de pacientes con EII que cumplían criterios de SII presentan peor calidad de vida que la población general de referencia, siendo las diferencias significativas para el dolor corporal, salud general, vitalidad, función social y rol emocional. Las medidas sumario físico y mental estandarizadas mostraron puntuaciones más bajas en los familiares con SII, con valores inferiores a 50 que también se obtuvieron en el componente mental para los familiares sin SII. No existen estudios sobre la calidad de vida en familiares de primer grado de pacientes con EII. Los estudios que han valorado la CVRS en familiares de pacientes con SII comparándola con la de la población general, tanto a nivel de atención primaria como en el ámbito hospitalario, muestran similares resultados a los nuestros que se diferencian porque son familiares de pacientes con EII (59-62). En todos estos estudios también se utilizó el cuestionario genérico de salud SF-36.

Los familiares que cumplieron los criterios diagnósticos de SII según Roma II, presentaron un mayor deterioro de la CVRS con respecto a los que cumplieron los criterios de Roma I, similares datos a los descritos en la literatura. Se sabe que existen diferencias en el perfil de salud de los pacientes con SII, en función de los criterios diagnósticos utilizados para definir el trastorno funcional. Los estudios conocidos sobre la prevalencia de SII en poblaciones concreta (Motril) y de población general españolas (7, 8), también evaluaron la CVRS aplicando el cuestionario de salud SF-36. En ellos encontraron que los pacientes con SII según los criterios de Roma II presentan peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario, que los que sólo cumplen los de Roma I. La mayor rigurosidad de los criterios de Roma II podría ser la explicación a las diferencias observadas con respecto a los pacientes que cumplen criterios de Roma I. Estas conclusiones

también se han constatado en otros estudios, en los que la intensidad de los síntomas del SII se asociaron a un mayor impacto negativo de la CVRS (300, 302-304).

En relación con las características de los casos índices, únicamente la actividad de la EII se asoció con la CVRS. De este modo, tanto los pacientes afectados de EII en remisión, como sus familiares, afectados o no de SII, obtuvieron mejores puntuaciones en el cuestionario de salud, que los pacientes y familiares de éstos, con EII activa. Existen estudios que confirman la peor CVRS en los pacientes con EII activa (360-364), sin embargo, no disponemos de estudios en sus familiares de primer grado para poderlos comparar. La relación familiar y el tipo de parentesco y la convivencia con el caso índice, no se relacionaron con los valores de la calidad de vida.

La evaluación económica en términos de gastos directos sanitarios, también se relacionó con la CVRS. Tanto el grupo global de familiares como el subgrupo de familiares, que cumplieron los criterios de SII, que habían solicitado asistencia médica o habían consumido fármacos sin prescripción médica para sus síntomas intestinales presentaron peores puntuaciones en todas las dimensiones del cuestionario SF-36. Con la excepción de los familiares con SII según los criterios de Roma II, en los que las diferencias no fueron significativas con respecto al consumo de fármacos, lo que podría estar en relación con el reducido número de familiares que cumplieron los criterios más estrictos de Roma II. Datos similares a los nuestros en cuanto al impacto económico del SII han sido documentados en varios estudios en los que los pacientes que demandan asistencia por sus síntomas intestinales presentan peor calidad de vida que las que no lo hacen (305); y los que acuden a un centro hospitalario peor que los que consultan en un centro de Atención Primaria (306).

Finalmente, se compararon las puntuaciones del cuestionario SF-36 de los casos índices con respecto a las de los familiares afectos de SII. Los pacientes con EII presentaron peor CVRS que los familiares diagnosticados de SII, según los criterios de Roma I. Sin embargo, cuando se tomaron los criterios de Roma II para el diagnóstico de SII, las puntuaciones se aproximaron a las de los pacientes con EII, excepto con las dimensiones del rol físico y salud general que fueron significativamente mejores en los familiares con SII. Estos últimos resultados podrían ser debidos a la comorbilidad asociada a la EII (enfermedad perianal, anemia crónica, desnutrición, etc).

Existen pocos estudios comparativos sobre el perfil de salud en la EII y el SII, pero todos comparten que la CVRS está afectada de manera similar en ambas entidades. Pace y cols. (365) evaluaron la calidad de vida en 85 pacientes con SII (según criterios de Roma I) y en 80 pacientes con EII, y la compararon con un grupo control sano. El perfil de salud que emplearon también fue el cuestionario genérico SF-36, siendo el deterioro de la calidad de vida similar en ambos grupos de pacientes y peor respecto a la población de referencia. En otro estudio comparativo (309), los resultados obtenidos mostraron un valor del índice de bienestar general de los pacientes con SII menor que el de los pacientes con EII en remisión. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias al comparar la CVRS de los pacientes con EII en remisión y la de los familiares que cumplían criterios de SII. Recientemente, se publicó un estudio (267), cuyo objetivo general era determinar si existían diferencias en cuanto a la percepción de la salud mental y física y los niveles de estrés entre los pacientes con SII y EII. Se tomó una amplia muestra de pacientes (3.330 con SII y 1.111 con EII), a los que se les autoadministró un cuestionario que recogía los antecedentes personales y una serie de preguntas relacionadas con la salud general, la salud mental y factores psicológicos que pueden limitar al paciente en sus actividades de la vida diaria, tanto en el hogar como en el trabajo; y los resultados se compararon con los de una

población representativa canadiense. Al igual que en nuestro estudio, en los pacientes con EII, las dimensiones más afectadas fueron las relacionadas con la salud general, mientras que en los pacientes con SII, la salud mental mostró mayor deterioro, además de un mayor nivel de estrés y de limitación a las actividades diarias.

Los cuestionarios genéricos permiten la comparación del perfil de salud de poblaciones, sanas y/o con enfermedades diferentes; por el contrario, no son sensibles para detectar cambios relacionados con la enfermedad en si misma. Los valores de CVRS, cualquiera que sea el cuestionario que se utilice, son el sumatorio de la influencia sobre el individuo de múltiples factores, entre ellos la enfermedad que padece. En nuestra serie, la CVRS solo estuvo deteriorada, respecto a la población general, en los familiares que sufrían SII. De esta observación se infiere que su condición de ser familiar de un paciente con EII no afecta su CVRS.

ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Además del cuestionario SF-36, se autoadministró a los pacientes con EII y sus familiares de primer grado, la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) o escala hospitalaria de ansiedad y depresión, dada la posible implicación de los factores psicológicos en la predisposición, precipitación o perpetuación de los síntomas, tanto en la EII como en el SII. Ello ha sido constatado en numerosos estudios que muestran una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes, comparado con la población general (268-270).

Se trata de un instrumento que detecta estados de ansiedad y depresión en el ámbito de la consulta médica. En general, según la experiencia internacional, esta escala está dotada de características psicométricas adecuadas para su uso (366-368); sin embargo, la capacidad de las respectivas subescalas para

discriminar entre ansiedad y depresión está muy cuestionada y su validez predictiva es escasa, con cifras de sensibilidad y, sobre todo, de especificidad bajas (369-371). Esto se traduce en un pobre rendimiento a efectos de cribado o detección de casos, ya que para niveles adecuados de sensibilidad, la especificidad es baja y por tanto el porcentaje de falsos positivos es elevado. De ahí que el uso de esta escala se haya orientado más hacia la detección y cuantificación de “malestar psíquico”, mostrando por un lado buena asociación con diferentes aspectos de gravedad de la enfermedad y con otras medidas dimensionales de calidad de vida, y por otro, buena sensibilidad para detectar cambios durante el curso de la enfermedad o en respuesta a intervenciones psicoterapéuticas. Esta escala evita cualquier ítem cuya presencia sea fruto de una enfermedad orgánica del individuo, limitando así el peso con efecto de distorsión de preguntas referentes a los síntomas físicos, tanto de la ansiedad como de la depresión, que son habitualmente comunes en cualquier tipo de enfermedad orgánica.

La HADS se ha utilizado en numerosos estudios para evaluar la influencia de los síntomas de ansiedad y depresión en otras enfermedades crónicas tan diferentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes *mellitus*, en pacientes oncológicos o con dolor crónico, etc (265, 372-374). En nuestro estudio no se analizaron las posibles influencias de otros trastornos funcionales digestivos asociados (como la dispepsia funcional) ni de enfermedades concomitantes (como la ERGE o la diabetes *mellitus*), que también pueden alterar la CVRS de los pacientes con síntomas gastrointestinales.

Al utilizar el punto de corte inferior (mayor o igual a 8), el 63,1% y 71,4% de los familiares de primer grado afectos de SII, según Roma I y II, respectivamente, dieron positivo en la subescala de ansiedad y el 81% y 79,4% en la subescala de depresión. Tomando el punto de corte superior (mayor o igual a 11), con el que se detectan los casos patológicos de ansiedad y depresión, el 19,9% y 20% de los familiares con SII según Roma I y II, respectivamente, presentaron sintomatología

de ansiedad y el 13,9% y 11,8%, de depresión. La prevalencia de estos trastornos en los casos índices fue menor en cuanto a la sintomatología de ansiedad, presentando un 59,3% de casos, con un punto de corte mayor a 7, y discretamente mayor, 85,3% de casos probables y patológicos de depresión. El mayor porcentaje de síntomas relacionados con la ansiedad en los familiares con SII, explicaría la existencia de una constante preocupación por el curso incierto de esta entidad, lo que condiciona la CVRS, que además, puede acarrear otros síntomas asociados.

Los estudios comparativos sobre los trastornos psiquiátricos entre el SII y la EII, muestran resultados controvertidos. En algunos se ha encontrado que la prevalencia de trastornos psicológicos (depresión mayor, trastorno por somatización o ansiedad generalizada), es mayor en los pacientes con SII que en los pacientes con EII, con valores más elevados en lo referente a las subescalas de ansiedad y depresión; y que además, la presencia de historia familiar de trastornos del estado de ánimo es más frecuente en el grupo de los pacientes con SII, que en el de EII (375, 376). Sin embargo, Pace y cols. (365) no encontraron diferencias respecto a la gravedad o intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión, entre ambas entidades. Recientemente, Kovács y cols. (377) realizaron otro estudio comparativo entre pacientes con SII según criterios de Roma II (46 casos), pacientes con EII (43 casos) y un grupo control (44 individuos) evaluando el nivel de estado y gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión se midieron con las escalas de *Beck Depression Inventory* (BDI) y *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Ambos grupos de pacientes presentaron puntuaciones más altas en las escalas de ansiedad y depresión en comparación con el grupo control sano.

Los miembros de la familia y los cuidadores de los pacientes afectos de enfermedades crónicas, constituyen un grupo de riesgo, para presentar trastornos mentales, sobre todo, depresiones reactivas y trastornos de ansiedad. Ello ha sido

ampliamente estudiado en pacientes oncológicos y con dolor crónico y sus respectivos familiares y cuidadores (265, 373, 378). Esta elevada prevalencia de trastornos ansioso-depresivos podría estar en relación con la sobrecarga emocional provocada por la presencia de la enfermedad en el entorno familiar. Sin embargo, en nuestro estudio, no se encontraron diferencias en la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión entre los familiares que conviven con los pacientes afectados de EII y los que no conviven. Por tanto, no queda claro si la alta frecuencia de síntomas de ansiedad y depresión en los familiares, se corresponde plenamente con la presencia de los mismos síntomas en los propios pacientes con EII.

Según nuestro conocimiento, se dispone en la actualidad de un solo estudio sobre la prevalencia de trastornos psicológicos, entre los familiares que viven con pacientes afectados de EII. Se trata de un estudio español, publicado en forma de resumen por Vergara y cols. (379), cuyo análisis se realiza sobre una población de 106 familiares de pacientes con EII y se compara con un grupo control de referencia previamente estudiado (12.245 residentes en Cataluña). A los familiares se les administró el cuestionario de salud mental: *General Health Questionnaire* (GHQ), ampliamente utilizado en el campo de la Psicología, que detecta fundamentalmente trastornos psiquiátricos no psicóticos. La prevalencia de estos trastornos en los familiares que vivían con los pacientes con EII fue del 39%, mientras que en el grupo control fue del 17,4%. En ambos grupos, las mujeres y los grupos de edad entre los 40 y los 60 años, presentaron mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos.

Se han realizado muchos estudios para investigar trastornos psicológicos en pacientes con SII, principalmente ansiedad y depresión, pero la influencia de estos trastornos sobre la prevalencia de SII no está del todo aclarada. Algunos autores argumentan que sufrir estos trastornos tiene poco valor para predecir la presencia de SII (380, 381), mientras que otros han encontrado fuertes asociaciones entre los

factores psicológicos y la presencia de síntomas compatibles con SII (139, 382-385). Por otra parte, existen estudios que apoyan que los factores psicológicos, sobre todo los rasgos de ansiedad y depresión, son importantes indicadores de la demanda de asistencia médica por parte de los pacientes (163, 380, 386). Según la Asociación Americana de Gastroenterología, los pacientes diagnosticados de SII con síntomas moderados a graves, y con ansiedad y/o depresión asociadas, presentan mayor demanda médica que aquellos con síntomas leves o sin trastornos psicológicos concomitantes (387). Sin embargo, otros estudios no mostraron esta asociación; Talley y cols. (78) encontraron en una amplia muestra representativa de la población australiana que los factores psicológicos no explicaban la mayor demanda de asistencia médica de estos pacientes, pero si la gravedad de los síntomas, principalmente el dolor. Similares resultados obtuvieron un grupo de autores suecos, que mostraron que el SII por sí mismo, se asociaba con una mayor prevalencia de trastornos psicológicos, independientemente de la demanda o no de asistencia médica que, por otra parte, se relacionaba con una mayor gravedad de los síntomas (79). En nuestro estudio, mayor sintomatología de ansiedad y depresión no se asoció con más consumo de recursos sanitarios (consultas médicas o fármacos), sin embargo si se que se relacionó con la gravedad de los síntomas y, en este contexto, hay que destacar que la prevalencia de sintomatología de ansiedad y depresión fue cuantitativamente mayor en los familiares con SII según Roma II, que en los familiares que cumplieron los criterios de Roma I.

Existen varios estudios que evalúan la posible agregación familiar de los trastornos psicológicos y el SII. A este respecto, Wojczynski y cols. (179), publicaron un estudio caso-control en el que determinaron si existía algún factor genético que influyera en la aparición simultánea de los trastornos depresivos mayores y el SII. Se incluyeron un total de 29.616 pares de gemelos, de los cuales un 2,1% cumplieron criterios de Roma II, siendo 119 gemelos univitelinos y 169

bivitelinos. El 45% de los gemelos que cumplieron los criterios de SII, asociaban un trastorno depresivo mayor frente al 21,5% de los gemelos controles sin SII. Estos resultados apoyaron lo descrito ya en la literatura, aunque no se encontró ninguna evidencia en la que exclusivamente los factores ambientales o los factores genéticos explicaran esta asociación. Un estudio caso-control más reciente (233), en el que también se evaluó la agregación familiar del SII (criterios de Roma II), mostró que el 21% de los familiares de los casos cumplía criterios de SII frente al 4% de los familiares de los controles. Se obtuvo una mayor historia de trastornos depresivos en los casos que en los controles, 44% y 23%, respectivamente.

RELACIÓN ENTRE EL CUESTIONARIO SF-36 Y LA ESCALA HADS

La importante relación de los trastornos ansioso-depresivos con la CVRS de los pacientes con EII y sus familiares, se explica con la asociación positiva entre los síntomas de ansiedad y depresión y las relaciones (inversas) encontradas con la mayoría de las dimensiones del cuestionario de SF-36, de tal forma que a mayor nivel de ansiedad y depresión peor fue la CVRS. Esta relación fue más significativa con la subescala de ansiedad y es obvio que los síntomas de ansiedad estuviesen fuertemente relacionados con las dimensiones del rol emocional y la salud mental.

Estas asociaciones confirman el impacto negativo de los trastornos psicológicos y psiquiátricos sobre la CVRS, tanto en la EII, demostrado en numerosos estudios (251, 252, 262, 263), como en el SII (386, 388-390). Uno de los primeros estudios publicados al respecto (389), se realizó sobre una muestra de 1.649 individuos, cuya prevalencia de SII según los criterios de Roma I fue de 4,1%. El 75% de estos pacientes hicieron uso de una o más formas de tratamiento para sus síntomas intestinales, el 15% consumió algún fármaco sin prescripción médica y el 13% requirió asistencia médica hospitalaria, lo que supone un elevado gasto de recursos sanitarios. Los pacientes afectos de SII, presentaron niveles elevados de ansiedad y en menor medida de depresión, pero no se relacionaron con una mayor

necesidad de demanda de consultas. Por otro lado, Vinaccia y cols. (390), analizaron las características de las distintas dimensiones de la calidad de vida y los niveles de ansiedad y depresión de 73 pacientes con SII. Para ello, se utilizaron los mismos instrumentos de medida que en nuestro proyecto, el cuestionario de salud SF-36 y la HADS. Cuando se tomó el punto de corte bajo de las subescalas (mayor o igual a 8), el 73,8% y 23,3% de los pacientes presentaron síntomas de ansiedad y depresión, respectivamente; mientras que con el punto de corte superior (mayor o igual a 11), la prevalencia fue de 35,5% y 5,5%, respectivamente. Estos valores de prevalencia son similares a los obtenidos en nuestro estudio, en lo que se refiere a la subescala de ansiedad, pero en cuanto a la sintomatología de depresión mostraron porcentajes llamativamente inferiores a los nuestros. También obtuvieron asociaciones positivas entre ambas subescalas e inversas entre las dimensiones del cuestionario SF-36 y las subescalas de ansiedad y depresión. En otro estudio publicado recientemente (386), con una muestra similar (74 casos) y en el que se utilizaron los criterios de Roma I para definir el SII, el 70,3% de los pacientes mostraron rasgos de ansiedad, tomando como punto de corte de 8, y el 45,9% de sintomatología de depresión, con punto de corte de 7. De nuevo el porcentaje de la subescala de ansiedad se aproximó a nuestro resultado, sin embargo el valor de la subescala de depresión fue inferior al nuestro. Estas diferencias podrían estar en relación con la presencia de un entorno familiar condicionado por la existencia de otras enfermedades, como es en este caso la EII. Finalmente, Mikocka-Walus y cols. (388) evaluaron la asociación entre los trastornos funcionales intestinales (criterios de Roma III), los trastornos de ansiedad y depresión (HADS) y la CVRS (cuestionario SF-12), en una muestra de pacientes diagnosticados de SII (32 casos). Consistente con la literatura, se observó una fuerte asociación positiva entre el SII y los trastornos de ansiedad, e inversa con la CVRS. No se encontró asociación con la sintomatología de depresión. Todos estos

hallazgos sugieren que en los pacientes con SII, la CVRS se compromete aún más ante la presencia de trastornos psicológicos.

La HADS se ha utilizado en numerosos estudios para evaluar la CVRS en pacientes con otras enfermedades crónicas y sus familiares o cuidadores, evidenciándose también la fuerte asociación positiva entre ambas subescalas de ansiedad y depresión (265, 391-393).

En conclusión, los datos encontrados en nuestro estudio que muestran que la prevalencia de SII en los familiares consanguíneos (pero no en los afines) de pacientes con EII es significativamente mayor que la de la población española de referencia, con independencia de la convivencia o no con el caso índice, sugieren la posible existencia de una predisposición genética para padecer el SII, más que la participación de factores ambientales.

El consumo de recursos sanitarios (consultas médicas y fármacos sin prescripción médica) en estos familiares, está relacionado con padecer SII, siendo mayor en los que cumplen criterios de Roma II, lo que podría explicarse por encontrarse más sintomáticos que los que cumplen criterios de Roma I.

La CVRS en los familiares de primer grado de pacientes con EII es, como grupo, similar a la de la población general española. Ahora bien, los familiares que cumplen criterios de SII, muestran peor perfil de salud que la población general de referencia. Este deterioro es mayor en los familiares que cumplen criterios de Roma II, con valor similar al de los pacientes con EII, dato que se explicaría por la mayor intensidad y gravedad de los síntomas, que exige los criterios de Roma II.



Conclusiones

7. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el proyecto de tesis doctoral se concluye:

1. Se confirma la hipótesis de que la prevalencia de SII es elevada en familiares de primer grado de pacientes con EII. La estimada según los criterios de Roma I y Roma II es significativamente mayor (49,4% y 10%, respectivamente) que la referida en la población general española (12,1% y 3,3%, respectivamente).
2. La prevalencia de SII es mayor en los familiares de primer grado por consanguinidad (53,1% y 29,1%, según criterios diagnósticos de Roma I y Roma II, respectivamente) que en los cónyuges (10,8% y 5,4%, respectivamente), lo que sugiere implicación de factores genéticos.
3. La convivencia con los casos índice no es un factor que influya en la mayor prevalencia de SII. Ello minimiza la importancia de factores ambientales.
4. La actividad de la EII es la única variable del caso índice que se asocia a mayor prevalencia de SII (según criterios de Roma II) en los familiares de primer grado.
5. El consumo de recursos sanitarios por síntomas intestinales (consultas médicas y fármacos sin prescripción médica) en los familiares de primer grado de pacientes con EII es mayor en los que cumplen criterios diagnósticos de SII y de entre ellos, más elevado en los que cumplen criterios de Roma II. También es mayor en los familiares (con criterios de Roma I) de pacientes con EC que con CU.

6. La CVRS de los familiares de primer grado de pacientes con EII, medida con el cuestionario de salud SF-36, es, como grupo, similar a la de la población general española de referencia. Son factores con impacto negativo para la CVRS el sexo femenino, la mayor edad y que sus casos índices con EII estén en fase activa de la enfermedad.
7. El deterioro de la CVRS se asocia con mayor consumo de recursos sanitarios en los familiares de pacientes con EII.
8. Los pacientes con EII tienen similar perfil de salud que los familiares que cumplen criterios de Roma II, pero peor que el de los familiares que cumplen criterios de Roma I.
9. La prevalencia de alteraciones psicológicas, ansiedad y depresión, medida con la escala hospitalaria de ansiedad y depresión es muy elevada en los pacientes con EII (59% y el 85,3%, respectivamente) y en los familiares de primer grado (60% y 83,2, respectivamente).
10. La presencia de malestar psíquico (ansiedad y/o depresión), se asocia con un deterioro de la CVRS en los pacientes afectados de EII y en los familiares de primer grado.



Resumen

8. RESUMEN

El SII es el trastorno funcional digestivo más prevalente. Se define como la combinación de malestar o dolor abdominal y alteraciones en el hábito defecatorio en ausencia de causa orgánica conocida. Se trata de un trastorno crónico y recurrente, lo que condiciona una gran demanda de consultas tanto en Asistencia Primaria como en el ámbito de la Asistencia Especializada, así como un impacto negativo sobre la CVRS.

Se considera que el SII es un trastorno multifactorial para el que se han propuesto alteraciones de la motilidad intestinal, de la hipersensibilidad visceral o factores psicológicos, como posibles mecanismos etiopatogénicos. Recientemente, se han relacionado otros, como son los factores inflamatorios o genéticos. Cada vez son más los indicios que apoyan la probable participación de mecanismos inflamatorios en la etiopatogenia del SII, lo que ha sugerido que exista una relación estrecha entre el SII y la EII. También se especula con la posible existencia de una agregación familiar (predisposición genética), puesto que se dispone de información consistente sobre la mayor prevalencia de SII y de EII, respectivamente, en familiares de primer grado de pacientes con esas enfermedades. Además, se ha constatado que un importante número de pacientes con EII son diagnosticados inicialmente de un trastorno funcional intestinal, siendo en la mayoría de los casos un SII. Actualmente, apenas hay datos en la literatura en lo relativo a la similitud entre la EII y el SII. Se carece de información precisa sobre la prevalencia de SII en los familiares de pacientes con EII.

El objetivo principal de este proyecto de tesis doctoral fue determinar la prevalencia de SII en los familiares de primer grado consanguíneos (padres, hermanos e hijos) y afines (cónyuges) de pacientes con EII y compararla con la de la población general española de referencia (7). Para ello se realizó un estudio

epidemiológico observacional y transversal en el que se incluyeron 404 familiares de primer grado, de los cuales 360 resultaron, finalmente, válidos para el análisis. Los pacientes con EII fueron intermediarios para invitar a participar voluntariamente en el estudio a sus familiares. En el protocolo se estudio se incluyó un cuestionario para registrar las variables demográficas, clínicas y relacionadas con el consumo de recursos sanitarios, un cuestionario genérico de salud, el SF-36 y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Se utilizaron los criterios de Roma I y II para el diagnóstico de SII.

La prevalencia de SII estimada según los criterios diagnósticos de Roma I y Roma II fue de 49,4% (178 familiares) y 10% (36 familiares), respectivamente, valores muy superiores a los referidos en la población general española, 12,1% según criterios de Roma I y 3,3%, por criterios de Roma II. Estos datos sustentan la conclusión de que la prevalencia de SII en familiares de primer grado de pacientes con SII es elevada. Se encontró asociación con la relación familiar, ya que la prevalencia de SII en los familiares de primer grado por consanguinidad fue significativamente mayor (53,1% y 29,1%, según Roma I y II, respectivamente) que la de los cónyuges (10,8% y 5,4%, respectivamente), mientras que la convivencia con el caso índice no se relacionó con la prevalencia de SII en los familiares. Estos últimos resultados apoyarían la teoría de la predisposición genética del SII, minimizando la implicación de factores ambientales. No obstante, se encontró mayor prevalencia de SII (según criterios de Roma II) en los familiares encuestados cuando el caso índice se encontraba con enfermedad activa.

Un objetivo secundario fue evaluar el consumo de recursos sanitarios de los familiares de pacientes con EII. Las variables analizadas fueron: consultas médicas por síntomas intestinales y en su defecto, consumo de fármacos sin prescripción médica en el último año. Los resultados confirmaron la hipótesis de que el uso de recursos sanitarios en los familiares de primer grado de pacientes con EII es

elevado, siendo significativamente mayor en los familiares que cumplían criterios de SII (Roma I y Roma II). A su vez, los familiares que cumplían criterios de Roma II tuvieron una mayor demanda de consulta (69,4%) y autoprescripción de fármacos (54,5%) que los familiares que cumplían criterios de Roma I (40,4% y 22,6%, respectivamente). El tipo de EII del caso índice se asoció con el consumo de recursos sanitarios, concretamente con la demanda de consulta por síntomas intestinales, siendo significativamente mayor en los familiares con SII (según los criterios de Roma I) de pacientes con EC (47,9%), que en los familiares con SII de pacientes con CU (32,1%).

Finalmente, el tercer objetivo de este proyecto de tesis doctoral fue evaluar la CVRS y la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en los familiares, y establecer comparaciones con los pacientes afectos de EII.

Se encontró que la CVRS de los familiares de primer grado de pacientes con EII, medida con el cuestionario genérico SF-36, era, como grupo, muy similar a la de la población general española de referencia (284), para la mayoría de los dominios, excepto para el dolor corporal, la vitalidad y la función social que fue significativamente peor en los familiares. El sexo femenino, la edad avanzada, la enfermedad activa de los casos índices y el consumo de recursos sanitarios se asoció con una peor calidad de vida tanto en los pacientes con EII como en sus familiares de primer grado. Los pacientes afectos de EII presentaron similar perfil de salud que los familiares con SII según los criterios de Roma II, pero peor que el de los familiares que cumplían criterios de Roma I, lo que se explicaría por la mayor intensidad y gravedad de los síntomas de los que cumplen criterios de Roma II.

La prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión, en los pacientes con EII (59% y el 85,3%, respectivamente) y en sus familiares de primer grado (60% y 83,2, respectivamente) fue muy elevada. Los pacientes y sus familiares de primer grado con rasgos de ansiedad y/o depresión presentaron mayor impacto negativo

sobre la CVRS, en comparación con los pacientes y familiares sin síntomas de ansiedad y/o depresión. El cumplimiento de los criterios diagnósticos de SII en los familiares no fue una condición que influyera en la presencia de sintomatología ansioso-depresiva.

Con todo ello podemos concluir que existe mayor prevalencia de SII en familiares de primer grado de pacientes con EII que en la población general y que ello parece estar influido por factores genéticos más que ambientales. Cumplir criterios diagnósticos de SII se asocia con un mayor consumo de recursos sanitarios y peor CVRS. El diagnóstico de SII según criterios de Roma II determina mayor consumo de recursos sanitarios, peor CVRS en relación a la población general y a los familiares diagnosticados según criterios de Roma I, pero similar impacto negativo sobre la CVRS que los pacientes con EII.





Referencias bibliográficas

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Talley N, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease?. *Lancet* 2002; 360:555-564.
2. Thompson GW, Heaton W.K, Smyth G.T, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 2000; 46:78-82.
3. Agreus L. The Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *Eur J Surg* 1998 (suppl); 583:60-6.
4. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1910-1915.
5. Badía X, Mearín F, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, *et al.* Burden of illness in irritable bowel syndrome comparing Rome I and Rome II criteria. *Pharmacoconomics* 2002; 20:749-58.
6. Kay L, Jorgensen T, Lanng C. Irritable bowel syndrome: which definitions are consistent? *J Intern Med* 1998; 244:489-94.
7. Mearin F, Badía X, Balboa A, Baró E, Caldwell E, Cucala M, Díaz-Rubio M, Fueyo A, Ponce J, Roset M, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome Prevalence Varies Enormously Depending on the Employed Diagnostic Criteria: Comparison of Rome II Versus Previous Criteria in a General Population. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(11):1155-1161.
8. Caballero-Plasencia AM, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, Lopez-Maas J.G. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11:517-22.
9. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J.* 1978; 2(6138):653-4.
10. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruiss W. Irritable bowel syndrome: Guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int.* 1989; 2:92-5.
11. Thompson WG, Creed FH, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. *Gastroenterol Int.* 1992, 5:75-91.
12. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. *Gut* 1999; 45(suppl):II43-7.
13. Thompson WG. The road to Roma. *Gut* 1999; 45(suppl):II80-1.
14. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearín F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.

15. Rome Foundation. Guidelines: Rome III diagnostic criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15(3):307-12.
16. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome?. *Gut* 2002; 51(Suppl 1):i41-4.
17. Chadwick VS, Chen W, Shu D, Paulus B, Bethwaite P, Tie A, Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 122(7):1778-83.
18. Bayless TM. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Med Clin North Am* 1990; 49:21-8.
19. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease?. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34(2):235-45.
20. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, Mayer EA. Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: Separate or Unified?. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 9:336-334.
21. Quigley EM. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: interrelated diseases?. *Chin J Dig Dis*. 2005; 6(3):122-32.
22. DuPont AW. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(4):594-9.
23. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibáñez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome After a *Salmonella* Gastroenteritis Outbreak: One-Year Follow-up Cohort Study. *Gastroenterology* 2005; 129:98-104.
24. Penrose AS, Wells EV, Aiello AE. Infectious causation of chronic disease: Examining the relationship between *Giardia lamblia* infection and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(34):4574-4578.
25. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26:535-44.
26. Longstreth GF, Hawkey C.J, Mayer E.A. *et al*. Characteristics of patients with irritable bowel syndrome from three practice surveys. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 15:959-64.
27. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124:1662-71.
28. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare M.R. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1970-5.

29. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53:1096-1111.
30. Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable. bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(3):381-6.
31. Marshall JK, Thabane M, Garg A, Clark W, Salvadori M, Collins SM. Incidence and Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome After a Large Waterborne Outbreak of Bacterial Dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131:445-50.
32. Olbe L. Concept of Crohn's disease being conditioned by four main components, and irritable bowel syndrome being an incomplete Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 3:1-8.
33. Powell SJ, Wilmot AJ. Ulcerative post-dysenteric colitis. *Gut* 1966; 7:438-443.
34. Treacher DF, Jewell DP. Yersinia colitis associated with Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1985; 61:173-74.
35. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, *et al.* A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28:1077-1085.
36. Kallinowski F, Wassmer A, Hofmann MA, Harmsen D, Heesemann J, Karch H, Herfarch C, Buhr HJ. Prevalence of enteropathogenic bacteria in surgically treated chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:1552-58.
37. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-1517.
38. Kalantar JS, Locke GR 3rd, Talley NJ, Zinsmeister AR, Fett SL, Melton LJ 3rd. Is irritable bowel syndrome more likely to be persistent in those with relatives who suffer from gastrointestinal symptoms? A population-based study at three time points. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:1389-97.
39. Kalantar JS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Beighley CM, Talley NJ. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52(12):1703-7.
40. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd . Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:907-912.
41. Locke GR, Kalantar JS, Fett SL, Van Dicke CT, Romero Y, Zinsmeister AR. Prevalence of irritable bowel syndrome in families of patients with IBS. *Gastroenterology* 2000; 118:A856.

42. Dorn SD, Abad JF, Panagopoulos G, Korelitz BI. Clinical characteristics of familial versus sporadic Crohn's disease using the Vienna Classification. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3):201-6.
43. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23):3668-72.
44. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6:413-6.
45. Probert CSJ, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks ACB, Mayberry J.F. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 1993; 34:1547-51.
46. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991; 324(2):84-8.
47. Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35:9-13.
48. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, Järvinen H, Kontula K, Färkkilä M. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37(6):692-8.
49. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, Rutgeerts P. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111(3):597-603.
50. Bayless TM, Tokayer A, Polito II JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111:573-9.
51. Thompson G.W. Inflammatory bowel disease or irritable bowel syndrome?. *Can Med Assoc J*. 1982; 127(4):271-272.
52. Admans H, Whorwell PJ, Wright R. Diagnosis of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25:911-15.
53. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, Irvine EJ. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(1):38-46.
54. Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwell PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut*. 1983; 24(3):190-2.

55. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(3):469-74.
56. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(2):389-96.
57. Ansari R, Attari F, Razjouyan H, Etemadi A, Amjadi H, Merat S, Malekzadeh R. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(1):46-50.
58. Scott M. Gastrointestinal symptoms in first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; A1721.
59. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119(3):654-60.
60. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in United States and United Kingdom. *Digestion* 1999; 60:77-81.
61. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, O'Keefe C, Kaltenthaler E, Morgan A, et al. Health related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20:455-62.
62. Mearín F, Perelló A, Perona M. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:24-31.
63. Halder SL, Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19(2):233-42.
64. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Cielsa G, Kim J.J, Zacker C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002; 24:675-89.
65. Eckardt VF, Lesshaft C, Kanzler G, Bernhard G. Disability and health care use in patient with Crohn's disease: A spouse control study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2157-62.
66. Binder V. Prognosis and quality of life in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ont Disabil Stud* 1988; 10:172-74.
67. Mac Phee M, Hoffenberg EJ, Feranchak A. Quality of life in adolescent inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis* 1998; 4:6-11.

68. Rabbett H, Elhadri A, Thwaites R, *et al.* Quality of life in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:528-33.
69. Akobeng AK, Miller V, Firth D, Suresh-Babu MV, Mir P, Thomas AG. Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 17:206-18.
70. Gaburri M, Bassotti G, Bacci G, Cinti A, Bosso R, Ceccarelli P, Paolocci N, Pelli MA, Morelli A. Functional gut disorders and health care seeking behavior in an Italian non-patient population. *Recenti Prog Med.* 1989; 80:241-4.
71. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome *Gastroenterology* 1991; 101:927-34.
72. Heaton KW, O'Donnell LJD, Braddon FEM, Mountford RA, Hughes AO, Cripps PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British Urban Community: Consulters and non-consulters. *Gastroenterology* 1992; 102:1962-7.
73. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304:87-90.
74. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, *et al.* U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993; 38:1569-80.
75. Schlemper RJ, Van Der Werf SDJ, Van den broucke JB, *et al.* Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in the Netherlands and Japan. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 200:33-41.
76. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J Intern Med* 1994; 236:23-30.
77. Olobuyide IO, Olawuyi F, Fasanmade AA. A study of irritable bowel syndrome diagnosed by Manning criteria in an African population. *Dis Dig Sci.* 1995; 40:983-5.
78. Talley NJ, Boyce PM, and Jones M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut* 1997; 41:394-8.
79. Osterberg E, Blomquist L, Krakau I, Weinryb RM, Asberg M, Hultcrantz R. A Population Study on Irritable Bowel Syndrome and Mental Health. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35(3):264-68.
80. Boyce MD, Natasha A, Koloski BA, Nicholas J, Talley MD. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice?. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3176-83.

81. Talley NJ, Howell S, Poulton R. The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link?. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4):1072-1079.
82. Masud MA, Hasan M, Azad Khan AK. Irritable bowel syndrome in a rural community in Bangladesh: Prevalence, symptoms pattern, and health care seeking behavior. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(5):1547-52.
83. Kwan AC, Hsing-Cheng HW, Chan YK, Yeung YW, Sik-To Lai T, Yuen H. Prevalence of irritable bowel syndrome in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(11):1180-6.
84. Thompson WG, Irvine EJ, Pare P, Ferrazzi S, Rance L. Functional gastrointestinal disorders in Canada: first population-based survey using the Roma II criteria with suggestions for improving the questionnaire. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1):225-235.
85. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, Ducrotte P, Flourie B, Lemann M, Lopicard A, Reigneau O. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16(10): 995-1001.
86. Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and Nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parenteral history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* 2004; 49(6):1046-53.
87. Vandvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(6):650-6.
88. Dai N, Cong Y, Yuan H. Prevalence of irritable bowel syndrome among undergraduates in Southeast China. *Dig Liver Dis.* 2008;40(6): 418-24.
89. Ladep NG, Okeke EN, Samaila AA, Agaba EI, Ugoya SO, Puepet FH, Malu AO. Irritable bowel syndrome among patients attending General Outpatients' clinics in Jos, Nigeria. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(9):795-799.
90. Sperber AD, Shvartzman P, Friger M, Fich A. A comparative reappraisal of the Rome II and Rome III diagnostic criteria: are we getting closer to the 'true' prevalence of irritable bowel syndrome?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2007; 19(6):441-47.
91. Solhpour A, Pourhoseingholi M, Soltani F, Zarghi A, Solhpour A, Habibi M, Zali M. Gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: a significant association in an Iranian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(8):719-25.

92. Thompson WG. Irritable bowel syndrome: prevalence, prognosis and consequences. *CMAJ* 1986; 134:111-13.
93. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ III. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31:77-80.
94. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ. Irritable Bowel Syndrome in a Community: Symptom Subgroups, Risk Factors, and Health Care Utilization. *Am J Epidemiol.* 1995; 142:76-83.
95. Lembo T, Fullerton S, Diehl D, Raean H, Munakata B, Naliboff Ph.B. Mayer EA. Symptom duration in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:898-905.
96. Bommelaer G, Dorval E, Denis P, Czernichow P, Frexinos J, Pelc A. *et al.* Prevalence of irritable bowel syndrome in the French population according to the Roma I criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26:1118-23.
97. Mearín F, Balboa A, Badia X, Baro E, Caldwell E, Cucala M, Diaz-Rubio M, Fueyo A, Ponce J, Roset M, Talley NJ. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15:165-72.
98. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15(3):237-41.
99. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:920-4.
100. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. The epidemiology of abdominal symptoms: prevalence and demographic characteristics in a Swedish adult population. A report from the Abdominal Symptom Study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:102-109.
101. Tang LY, Nabalamba A, Graff LA, Bernstein CN. A comparison of self-perceived health status in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients from a Canadian national population survey. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(5):475-83.
102. Pimentel M, Rossi F, Chow EJ, Ofman J, Fullerton S, Hassard P, *et al.* Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:221-224.
103. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2454-2459.

104. Nastaskin I, Mehdikhani E, Conklin J, Park S, Pimentel M. Studying the overlap between IBS and GERD: a systematic review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006; 51:2113-2120.
105. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(2):392-400.
106. Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut* 1984; 25: 1089-92.
107. Bommelaer G., Rouch M., Dapoigny M., Delasalle P. Epidemiology of intestinal functional disorders in an apparently healthy population. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986; 10:7-12.
108. Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, Henry RC, Reinhart MA, Greenbaum RB, Dean HA, Mayle JE. Gender differences in Manning criteria in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100:591-5.
109. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schussler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87:1-7.
110. Frigerio G, Beretta A, Orsenigo G, Giorgio Tadeo, Gianni Imperiali, Giorgio Minoli. Still far from a positive diagnosis. *Dig Dis Sci.* 1992; 37:164-67.
111. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:2812-2819.
112. Cash BD, Andrews AH, Lee DH, Smith JH, Kim CH, Saad R, *et al.* Yield of diagnostic testing in patients with suspected irritable bowel syndrome (IBS): A prospective, US multi-center trial. *Gastroenterology* 2006; 130 (suppl 2): A-111-112.
113. García Rodríguez LA; A. Ruigómez; M. -A. Wallander; S. Johansson; L. Olbe. Detection of Colorectal Tumor and Inflammatory Bowel Disease during Follow-up of Patients with Initial Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Scan J Gastroenterol.* 2000; 35:306 – 311.
114. Thompson W.G. Rome I vs Rome II. *Gastroenterol Int.* 2000; 13:159-62.
115. Mearín F. Irritable bowel syndrome: new Rome III criteria. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(9):335-43.
116. Mearín F, Ponce J, Badía X, Balboa A, Baró E, Caldwell E, *et al.* Splitting irritable bowel síndrome: From original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:122-30.

117. Fass R, Longstreth GF, Pimental M, *et al.* Evidence and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Arch Int Med.* 2001; 161: 2081-2088.
118. Heitkemper MM, Jarrett ME. Update on irritable bowel syndrome and gender differences. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23:275-83.
119. Muller-Lissner SA, Bollani S, Brummer RJ, *et al.* Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America. *Digestion* 2001; 64:200-4.
120. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990; 99:409-15.
121. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980; 79:283-8.
122. Drossman DA, Sandler RS. Bowel patterns among subject not seeking health care. Use a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982; 83:529-34.
123. Sandler RS, Drossman DA, Nathan HP, McKee DC. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1984; 87:314-8.
124. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(5):643-50.
125. Taub E, Cuevas JL, Cook EW, Crowell M. and Whitehead WE. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis gender and race comparisons. *Dig Dis Sci.* 1995; 40:2647-55.
126. Zuckerman MJ, Guerra LG, Drossman DA, Foland JA, Gregory GG. Health-care-seeking behaviors related to bowel complaints: Hispanics versus non-hispanic whites. *Dig Dis Sci.* 1996; 41:77-82.
127. Wigington WC, Johnson WD, Minocha A. Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome Among African Americans as Compared With Whites: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:647-653.
128. Thompson WG. Gender differences in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:299-302.
129. Hammer J, Talley NJ. Value of different diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome among men and women. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(2):160-66.
130. Talley NJ, O'Jeefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3d. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102:895-901.

131. Kay L, Jørgensen T, Schultz-Larsen K. Colon related symptoms in a 70-year-old Danish population. *J Clin Epidemiol*. 1993; 46:1445-9.
132. Ho KY, Kang JY, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93:1816-22.
133. Sperber AD, Safieh YA, Jaffer AA, Elscheich J, Friger M, Shvartzman P, *et al*. A comparison of the prevalence of IBS using Rome I and Rome II criteria in an epidemiological survey. *Gastroenterology* 2000; 118:A2074.
134. Sperber AD, Friger M, Shvartzman P, Abu-Rabia M, Abu-Rabia R, Abu-Rashid M, Albedour K, Alkranawi O, Eisenberg A, Kazanoviz A, Mazingar L, Fich A. Rates of functional bowel disorders among Israeli Bedouins in rural areas compared with those who moved to permanent towns. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3:342-8.
135. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109:671-80.
136. Locke GR, Yawn BP, Wollan PC, Melton LJ, Lydick E, Talley NJ. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:1025-1031.
137. Talley NJ, Weader AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol*. 1992; 136:165-77.
138. Talley NJ, Gabriel SE, Scott W, Zinsmeister AR, Evans R. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1736-41.
139. Drossman DA. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome: a multivariate study of patient and nonpatient with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95:701-8.
140. Herschbach P, Henrich G, von Rad M. Psychological Factors in Functional Gastrointestinal Disorders: Characteristics of the Disorder or of the Illness Behavior?. *Psychosom Med* 1999; 61:148-53.
141. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications?. *Gastroenterol* 2002; 122:1140-1156.
142. Levy RL, Whitehead WW, Von Kerff M, Feld AD. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behaviour. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 451-456.
143. Longstrech GF, Tsadik GW. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees: Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dis Dig Sci* 1993; 38:1581-89.

144. Barbara G. Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open?. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(6):1295-8.
145. Collins SM, Piche T, Rampal P. The putative role of inflammation in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 49(6):743-5.
146. Park MI, Camilleri M. Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005; 34(2):305-17.
147. Saito YA, Petersen GM, Locke GR 3rd, Talley NJ. The genetics of irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(11):1057-65.
148. Spiller RC. Irritable bowel syndrome: bacteria and inflammation-clinical relevance now. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10:312-21.
149. Talley NJ. A unifying hypothesis for the functional gastrointestinal disorders: really multiple diseases or one irritable gut?. *Rev Gastroenterol Disord*. 2006; 6(2):72-8.
150. Tornblom H, Abrahamsson H, Barbara G, Hellstrom PM, Lindberg G, Nyhlin H, Ohlsson B, Simren M, Sjolund K, Sjoval H, Schmidt PT, Ohman L; Swedish Motility Group. Inflammation as a cause of functional bowel disorders. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(10):1140-8.
151. Saito YA, Talley NJ. Genetics of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(8):2100-4.
152. Zárate N, Mearin F. Síndrome de intestine irritable: alteraciones motoras y correlación clínica. *Med Clin* 2003; 4:19-23.
153. Collins SM, Barbara G. East meets West: infection, nerves, and mast cells in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2004; 53:1068-9.
154. Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, Koyama H, Tsuyuguchi T, Kitahara H, Ohto M, Saisho H. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1735-41.
155. Lewis MJV, Reilly B, Houghton LA, Whorwell PJ. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48:216-20.
156. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48:14-19.
157. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F. and Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:700-6.
158. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut* 1973; 14:125-32.

159. Chang L, Munakata J, Mayer EA, Schmulson MJ, Johnson TD, Bernstein CN, Saba L, Naliboff B, Anton PA, Matin K. Perceptual responses in patients with inflammatory and functional bowel disease. *Gut*. 2000; 47(4):497-505.
160. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer AE. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:40-52.
161. Rey E, Díaz-Rubio M. Alteraciones de la sensibilidad visceral en el síndrome del intestino. *Med Clin Monogr* 2003; 4:24-6.
162. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific: Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1607-13.
163. Whitehead WE, Palsson OS. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: Psychological influences on pain perception. *Gastroenterology* 1998; 115:1263-1271.
164. Prior A, Serial E, Sun WM, Read NW. Irritable bowel syndrome: differences between patients who show rectal sensitivity and those who do not. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5:343-49.
165. Francis CY, Houghton LA, Whorwell PJ, Morris J. Enhanced sensitivity of the whole gut in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 1995; 108:A601.
166. Zigelboim J, Talley NJ, Phillips SF, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Visceral perception in irritable bowel syndrome: rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci* 1995; 40:819-27.
167. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Holmes K, Anthony J. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:1187-92.
168. Accarino AM, Azpiroz F. and Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 108:636-43.
169. Kingham JG, Dawson AM. Origin of chronic right upper quadrant pain. *Gut* 1985; 26:783-88.
170. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, Kodner A, Lembo T, Chang L, Silverman DH, Mayer EA. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112:55-63.
171. Lee OY, Fitzgerald LZ, Naliboff B, Schmulson M, Liu C, Fullerton S, Mayer EA, Chang L. Impact of advertisement and clinic populations in symptoms and

- perception of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(12):1631-38.
172. Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2001; 93:7-14.
173. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyme PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1311-1317.
174. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: hereditary and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterol* 2001; 121:799-804.
175. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(6):1340-4.
176. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006; 55:1754-1759.
177. Talley NJ. Genes and environment in irritable bowel syndrome: one step forward. *Gut* 2006; 55:1694-1696.
178. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(11):1343-50.
179. Wojczynski MK, North KE, Pedersen NL, Sullivan PF. Irritable bowel syndrome: a co-twin control analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(10):2220-29.
180. Lowman BC, Drossman DA, Cramer EM, Mckee DC. Recollection of childhood events in adults with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1987; 3:324-330.
181. Mcomber ME, Shulman RJ. Recurrent abdominal pain and irritable bowel syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:581-585.
182. Pace F, Zuin G, Di Giacomo S, Molteni P, Casini V, Fontana M, Porro GB. Family history of irritable bowel syndrome is the major determinant of persistent abdominal complaints in young adults with a history of pediatric recurrent abdominal pain. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(24):3874-7.
183. Walker LS, Garber J, Greene JW. Somatization symptoms in pediatric abdominal pain patients: relation to chronicity of abdominal pain and parent somatization. *J Abnorm Child Psychol* 1991; 19:379-394.
184. Howell S, Talley NJ, Quine S, Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:1572-8.
185. Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *BMJ* 1950; i:405-09.

186. Chaudary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. *Quart J Med.* 1962; 123:307-22.
187. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome post salmonella infection. *J Infection* 1994; 29:1-3.
188. Neal KR, Hebden J, Spiller RS. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997; 314:779-82.
189. Ilnyckyj A, Choudri SH, Duerksen D. Association of travel related diarrhoea (TD) with irritable bowel syndrome (IBS): Is post-infectious IBS a true entity?. *Gastroenterology* 1999; 116:A1011.
190. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44(3):400-6.
191. Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 1999; 318:565-6.
192. Thornley JP, Jenkins D, Neal K, Wright T, Brough J, Spiller RC. Relationship of *Campylobacter* toxigenicity *in vitro* to the development of postinfectious irritable bowel syndrome. *J Infect Dis* 2001; 184(5): 606-9.
193. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651-9.
194. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, Read NW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* 1996; 347(8995):150-3.
195. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut* 2002; 51:410-3.
196. Salzmann JL, Peltier-Koch F, Bloch F, Petite JP, Camilleri JP. Morphometric study of colonic biopsies: A new method of estimating inflammatory diseases. *Lab Invest* 1989; 60:847-51.
197. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993; 38:1590-5.
198. O'Sullivan M, Breslin C, Bountra H, O'Morain M. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2000; 12:449-57.
199. Barbara G, R. De Giorgio, V. Stanghellini, C. Cremon, B. Salvioli, R. Corinaldesi. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(suppl 2):1-9.

200. Ohman L, Isaksson S, Lundgren A, Simrén M, Sjövall H. A controlled study of colonic immune activity and beta7+ blood T lymphocytes in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(10):980-6.
201. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804-11.
202. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E, Naesdal J, Olbe L, Perkins AC, Spiller RC. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(6):1288-94.
203. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G. Immune Activation in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132(3):913-920.
204. Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC, McKendrick WM, Moochhala SM. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 β in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52:523-6.
205. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-51.
206. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component?. *Gut* 2003; 52(1):91-3.
207. Van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(11):2510-6.
208. Collins SM. Dysregulation of peripheral cytokine production in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(11):2517-8.
209. Chang L. Neuroendocrine and neuroimmune markers in IBS: pathophysiological role or epiphenomenon?. *Gastroenterology*. 2006; 130(2):596-600.
210. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, O'Mahony S, Shanahan F, Keeling PW. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130(2):304-11.

211. Pimentel M, Evelyn J, Chow BA, Henry C, Lin MD. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3503-6.
212. Di Stefano M, Strocchi A, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:1001-8.
213. Pimentel M, Lezcano S. Irritable Bowel Syndrome: Bacterial Overgrowth-What's Known and What to Do. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007; 10:328-37
214. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:412-9.
215. Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:59-62.
216. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:104-8.
217. Camilleri M, Andrews CN, Bharucha AE, Carlson PJ, Ferber I, Stephens D, Smyrk TC, Urrutia R, Aerssens J, Thielemans L, Göhlmann H, van den Wyngaert I, Coulie B. Alterations in expression of p11 and SERT in mucosal biopsy specimens of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132(1):17-25.
218. Spiller R. Serotonin, inflammation, and IBS: fitting the jigsaw together?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(suppl 2):S115-9.
219. Spiller R, Bennett A. Searching for the answer to irritable bowel syndrome in the colonic mucosa: SERTainty and unSERTainty. *Gastroenterology* 2007; 132(1):437-41.
220. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, McKinzie S, Urrutia R. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:425-32.
221. Talley NJ, Van Zanten SV, Saez LR, Dukes G, Perschy T, Heath M, Kleoudis C, Mangel AW. A dose-ranging, placebo-controlled, randomized trial of alosetron in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(4):525-37.
222. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, Heath A, Dukes GE, McSorley D, Kong S, Mantel AW, Northcutt AR. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(9):1149-59.
223. Gunput MD. Review article: clinical pharmacology of alosetron. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(suppl 2):70-6.

224. Lembo T, Wright RA, Bagby B, Decker C, Gordon S, Jhingran P, Carter E. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9):2662-70.
225. Jin JG, Foxx-Orenstein AE, and Grider JR. Propulsion in Guinea Pig Colon Induced by 5-Hydroxytryptamine (HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:93-97.
226. Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15:277-89.
227. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, Rüegg P. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15(10):1655-66.
228. Wells EJ, Hahn BA, Whorwell PJ. Clinical economics review: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:1019-30.
229. Camilleri M, Williams D. Economic Burden of Irritable Bowel Syndrome: Proposed Strategies to Control Expenditures. *PharmacoEconomics* 2000; 17(4):331-8.
230. Fullerton S. Functional digestive disorders (FDD) in the year 2000: economic impact. *Eur J Surg* 1998; 164 (suppl 582):62-4.
231. Leong SA, Barghout V, Birnbaum HG, Thibeault CE, Ben-Hamadi R, Frech F, Ofman JJ. The Economic Consequences of Irritable Bowel Syndrome: A US Employer Perspective. *Arch Inter Med* 2003; 163:929-35.
232. Inadoni JM, Fennerty MB, Bjorkman D. Systematic review: the economic impact of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:671-82.
233. Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS, De Andrade M, Locke GR 3rd, Petersen GM, Talley NJ. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(7):790-7.
234. Grover M, Herfarth H. and Drossman DA. The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:48-53.
235. Pimentel M, Chang M, Chow EJ. *et al.* Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3458-62.
236. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29(7):990-6.

237. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124(7):1767-73.
238. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35(10):1075-81.
239. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996; 312(7023):95-6.
240. Nos P, Argüello L, Hoyos M, Ramírez JJ, Hinojosa J, Molés JR, García A, Berenguer M, Berenguer J. Familial prevalence in chronic intestinal inflammatory disease. Differences among groups of patients with and without a familial history. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88(7):470-4.
241. Lee JC, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996; 111: 587-96.
242. Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S, Joossens S, et al. Familial Crohn's disease in Belgium: pedigrees, temporal relationships among cases, and family histories. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:583-90.
243. Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S. et al. Environmental factors in familial Crohn's disease in Belgium. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:360-65.
244. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111:604-607.
245. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chamaillard M, Jannot AS, Thomas G, Hugot JP; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002; 70(4):845-57.
246. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837):599-603.
247. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner

- BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837):603-6.
248. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, Bringer MA, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel JF. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127:412-421.
249. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(3):1129-35.
250. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(6):1588-94.
251. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984; 86:324-30.
252. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(10):716-20.
253. Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (8):1994-9.
254. Vidal A, Gómez E, Panés J. Abordaje psicológico y psiquiátrico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *GH continuada* 2005; 4:34-42.
255. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The effect of acute psychologic stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006; 131(2):410-9.
256. Tocchi A, Lepre L, Liotta G, et al. Familial and psychological risk factors of ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:395-398.
257. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B, Locke SE. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(10):2203-8.
258. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: A multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1219-1225.

259. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, *et al.* Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1213–1220.
260. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Piqué JM, Panés J. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(4):775-81.
261. North CS, Alpers DH, Helzer JE, Spitznagel EL, Clouse RE. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Ann Intern Med.* 199; 114(5):381-6.
262. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, Oefflerbauer-Ernst A, Miehsler W, Beier M, Tillinger W, Gangl A, Moser G. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66(1): 79-84.
263. Mardini HE, Kip KE, and Wilson JW. Crohn's Disease: A Two-Year Prospective Study of the Association Between Psychological Distress and Disease Activity. *Dis dig Sci* 2004; 49:492-7.
264. Anisman H, Merali. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interaction. *Ann Med* 2003; 35:2-11.
265. Rodríguez B, Ortiz A, Palao A, Avedillo C, Sánchez-Cabezudo A, Chinchilla C. Síntomas de ansiedad y depresión en un grupo de pacientes oncológicos y en sus cuidadores. *Eur J Psychiat* 2002; 16: 27-38.
266. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 ; 22(2):101-10.
267. Tang LY, Nabalamba A, Graff LA, Bernstein CN. A comparison of self-perceived health status in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients from a Canadian national population survey. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(5):475-83.
268. Crane C, Martin M. Social learning, affective state and passive coping in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26(1):50-8.
269. Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(4):474-81.

270. Kovacs Z, Kovacs F. Depressive and anxiety symptoms, coping strategies in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Psychiatr Hung.* 2007; 22:212-21.
271. Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Loof L, Hallgren R. Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004; 53(12):1806-12.
272. Reinders CI, Herulf M, Ljung T, Hollenberg J, Weitzberg E, Lundberg JO, Hellström PM. Rectal mucosal nitric oxide in differentiation of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(8):777-83.
273. Rijnierse A, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Mast cells and nerves tickle in the tummy Implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Pharmacol Ther.* 2007; 116:207-235.
274. Tunc B, Filik L, Altintas E, Turhan N, Ulker A, Dagli U. Mucosal mast cells in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Acta Medica* 2005; 48(3-4):163-4.
275. Lettesjö H, Hansson T, Peterson C, Ung KA, Ringström G, Abrahamsson H, Simrén M. Detection of inflammatory markers in stools from patients with irritable bowel syndrome and collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41(1):54-9.
276. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, et al. Fecal Leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab* 2005; 51:117-26.
277. Schwartzmann L. Health-related quality of life: conceptual aspects. *Ciencia y enfermería* 2003; IX (2): 9-21.
278. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14: 57-67.
279. Badia X, Alonso J. Validity and Reproducibility of the Spanish version of the Sickness Impact Profile. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(3):359-65.
280. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Backett EM, Williams J, Papp E. A quantitative approach to perceived health status: A validation study. *J Epidemiol Comm Health* 1980; 34:281-6.
281. Alonso J, Anto JM, Moreno C. Spanish version of the Nottingham Health Profile: translation and preliminary validity. *Am J Public Health* 1990; 80:704-8.
282. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.

283. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:771-76.
284. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 410-16.
285. López-García E, Benegas JR, Graciani A, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J, Rodríguez-Artalejo F. Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de más de 60 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:568-73.
286. Rosser R, Kind P. A scale of valuations of states of illness: is there a social consensus? *Int J Epidemiol* 1978; 7:347-58.
287. Kaplan RM, Bush JW, Berry CC. Health status: types of validity and the index of well-being. *Health Serv Res.* 1976; 11(4):478-507.
288. EuroQol Group. EuroQol – A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208.
289. Badia X, Fernández E, Segura A. Influence of socio-demographic and health status variables on evaluation of health states in a Spanish population. *Eur J Public Health* 1995; 5:87-93.
290. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:547-52.
291. Badia X, Herdman M, Mearin F, Perez I. Adaptación al español del cuestionario IBSQOL para la medición de la calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable. *Rev Esp Enf Dig* 2000; 92:637-43.
292. Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci.* 1998; 43(2):400-11.
293. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, Read NW, Finger T, Bergmann JF, Fraitag B, Geneve J, Caulin C. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut.* 1999; 44(4):527-33.
294. Wong E, Guyatt G, Cook DJ, Griffith LE, Irvine EJ. Development of a questionnaire to measure quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Surg* 1998; 583:50-6.
295. Groll D, Vanner SJ, Depew WT, *et al.* IBS-36: a new quality of life measure for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:962-71.

296. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel syndrome severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:395-402.
297. Poitras MR, Verreir P, So C, Paquet S, Bouin M, Poitras P. Group counseling psychotherapy for patients with functional gastrointestinal disorders: development of a new measures for symptom severity and quality of life. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1297-1307.
298. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, *et al*. An irritable bowel symptom questionnaire development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:957-54.
299. O'keefe EA, Talley NJ, Zinsmeister AR, Jacobsen SJ. Bowel disorders impair functional status and quality of life in the elderly: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50:184-9.
300. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(1):67-71.
301. Amouretti M, Le Pen C, Gaudin AF, Bommelaer G, Frexinos J, Ruszniewski P, Poynard T, Maurel F, Priol G, El Hasnaoui A. Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30(2):241-6.
302. Lacy BE, Weiser K, Noddin L, Robertson DJ, Crowell MD, Parratt-Engstrom, C, Grau MV. Irritable bowel syndrome: patients' attitudes, concerns and level of knowledge. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:1329-41.
303. Creed F, Ratcliffe J, Fernández L, Tomenson B, Palmer S, Rigby C, *et al*. Health-related quality of life and health care cost in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 1:860-8.
304. Spiegel B, Graknek IM, Bolus R, Chang L, Dulai G, Mayer E, Naliboff B. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164:1773-80.
305. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW 3rd, Taub E. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci*. 1996; 41(11):2248-53.
306. Simrén M, Adrahamsson H, Swedlung J, Björnsson ES. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:545-52.
307. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999; 60:77-81.

308. Faresjo A, Anastasiou F, Lionis C, Johansson S, Wallander MA, Faresjo T. Health-related quality of life of irritable bowel syndrome patients in different cultural settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4:21-28.
309. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:389-96.
310. Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrugger R, Bianchi Porro G, Drossman DA. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(10):1031-8.
311. Jones MP, Bratten J, Keefer L. Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome Differs Between Subjects Recruited from Clinic or the Internet. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(10):2232-37.
312. Ellgring H, Seller S, Perleth B, et al. Psychosocial aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:641-44.
313. Gallo JJ. Depression in caregivers. *J Family Pract* 1990; 304:430-36.
314. Weitzner M, Stein K, Jacobson P, Gearing-Small M. Development of a family caregiver quality of life (QoL) instrument: psychometric properties and preliminary factorial structure. *Qual Life Res* 1998; 2:A673.
315. Enskar K, Carisson M, Von Essen L, Kreuger A, Hamrin E. Development of a tool to measure the life situation of parents of children with cancer. *Qual Life Res* 1997; 6:248-56.
316. Townsend M, Feeny DH, Guyatt GH, Furlang WJ, Seip AE, Dolovich J. Evaluation of the burden of illness for pediatric asthmatic patients and their parents. *Annals Allergy* 1991; 67:403-08.
317. Vergara M, Casellas F, Badia X, Malagelada JR. Assessing the quality of life of household members of patients with inflammatory bowel disease: development and validation of a specific questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6):1429-37.
318. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl 170):2-6.
319. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, Pablo, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25:277-83.
320. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the country of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol*. 1992; 27(7):609-14.

321. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen country from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol.* 1991; 26(12):1247-56.
322. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large population based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-358.
323. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut.* 1994; 35(10):1433-1438.
324. Saro C, Lacort M, Argüelles G, Antón J, Garcia R, Navascues CA. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón (Asturias). *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23(7):322-32.
325. Brullet E, Bonfill X, Urrútia G, Ruiz V, Cueto M, Clofent J, Martínez JF, Riera J, Obrador A. Estudio epidemiológico sobre la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:651-656.
326. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, Cadahía V, Tojo R, Fuentes D, Moreno M, GonzálezBallina E, Fernández E. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(5):296-305.
327. Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Sánchez Fernández R, Milla Crespo A, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Chobak Z, Florido Mancheño JI, Antón Magarzo JL, Altadill Arregui A, Vizoso F, Pineda García E, Fernández de Ocariz Archs E, Albert Colomer J, García Pérez J, López Rivas L, Lombraña JL. Epidemiology in inflammatory bowel disease in five areas of Asturias, Spain. *An Med Interna.* 2003; 20(5):232-8.
328. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88:1818-25.
329. Tavalera F, Tomé J, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: Análisis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:306-13.
330. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L. EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690-7.

331. Roskell DE, Hyde GM, Campbell AP, Jewell DP, Gray W. HIV associated cytomegalovirus colitis as a mimic of inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37(1):148-50.
332. Tedesco FJ, Moore S. Infectious diseases mimicking inflammatory bowel disease. *Am Surg.* 1982; 48(6):243-9.
333. Flejou JF, Potet F, Bogomolez WV, Rigaud C, Feuzy A, Le Quintec Y, Goldfain D, Brousse N. Lymphoid follicular proctitis. A condition different from ulcerative proctitis? *Dig Dis Sci* 1988; 33:314-320.
334. Liang H, Wu P, Fan K. A clinical and pathological analysis of 20 cases of lymphal follicular rectitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1996;35(3): 172-4.
335. Babb RR. Evaluation of acute proctitis. *JAMA* 1980; 244(4):358-59.
336. Farmer RG. Nonspecific ulcerative proctitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987; 16(1):157-74.
337. Levine TS, Tzardi M, Mitchell S, Sowter C, Price AB. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996; 49:319-23.
338. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29(4):318-32.
339. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29(3):265-74.
340. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg* 1997; 577(suppl): 32-9.
341. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Nasser C, diZerega GS. Adhesions: pathogenesis and prevention. Panel discussn and summary. *Eur J Surg* 1997; 55(suppl):56-62.
342. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg* 1997; 577(suppl):5-9.
343. Escrig VJ, Ángel V, Senent V. Síndrome adherencial: evolución temporal y consecuencias prácticas derivadas. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95(5):322-27.
344. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Infl Bowel Dis* 2000; 5:8-15.
345. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of

- inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A):5-36.
346. Chow DK, Leong RW, Lai LH, Wong GL, Leung WK, Chan FK, Sung JJ. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(4):536-41.
347. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001; 49(6):777-82.
348. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(7):1371-85.
349. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report of a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 4947:1041-48.
350. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index, National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444.
351. Winship DH, Summers RW, Singleton JW, *et al*. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979; 77:829-842.
352. Whorwell PJ, Mccallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27:37-40.
353. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 2002; 324:1417.
354. Simon GE, Revicky DA, Grothaus L, Von Korff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care* 1998; 36:567-72.
355. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Performance of the SF-36, SF-12 and RAND-36 summary scales in a multiple sclerosis population. *Med Care* 2000; 38:1022-8.
356. Taft C, Karisson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res* 2001; 10:395-404.
357. Ferrer M, Alonso J. The use of the short form (SF)-36 questionnaire for older patients. *Age ageing*. 1998; 27:755-6.
358. Deimling GT, Bass DM. Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. *J Gerontol*. 1986; 41(6):778-84.

359. O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M, Brook CP, Reiss BB. Problems reported by relatives in a community study of dementia. *Br J Psychiatry*. 1990; 156:835-41.
360. Hjortswang H, Almer S, Ström M. The network: a strategy to describe the relationship between quality of life and disease activity. The case of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11(10):1099-104.
361. Casellas F, Alcalá MJ, Prieto L, Miró JR, Malagelada JR. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(3):457-61.
362. Saibeni S, Cortinovis I, Beretta L, Tatarella M, Ferraris L, Rondonotti E, Corbellini A, Bortoli A, Colombo E, Alvisi C, Imperiali G, de Franchis R; Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali. Gender and disease activity influence health-related quality of life in inflammatory bowel diseases. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52(62):509-15.
363. Graff LA, Walker JR, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Jakul L, McPhail C, Ediger J, Bernstein CN. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(12):1491-1501.
364. Larsson K, Lööf L, Rönnblom A, Nordin K. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *J Psychosom Res* 2008; 64:139-148.
365. Pace F, Molteni P, Ferri A, Mellado C, Bianchi G. IBD vs IBS : A case control study of disease impact on quality of life. *Gastroenterol* 2000; 118:A2083.
366. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, et al. Uso clínico de la HADS (Hospital Anxiety and Depresión Scale) en población psiquiátrica: estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Depto Psiquiatría Facultad de Med Barna* 1986; 13: 233-38.
367. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale: a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42:17-41.
368. Lisspers J, Nygren A, Soderman E. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): some psychometric data for a Swedish sample. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:281-286.
369. Hall A, A'Hern R, Fallowfield L. Are we using appropriate self-report questionnaires for detecting anxiety and depression in women with early breast cancer? *Eur J Cancer* 1999; 35:79-85.
370. Silverstone PH. Poor efficacy of the Hospital Anxiety and Depression scale in the diagnosis of major depressive disorder in both medical and psychiatric patients. *J Psychosom Res* 1994; 38:441-450.

371. Dowell AC, Biran LA. Problems in using the hospital anxiety and depression scale for screening patients in general practice. *Br J Gen Pract* 1990; 40:27-28.
372. Vinaccia S, Quiceno JM, Zapata C, Obesso S, Quintero DC. Calidad de vida relacionada con la salud y emociones negativas en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Psicología*. Universidad del Norte 2006; 18:89-108.
373. Nijboer C, Tempelaar R, Sanderman R, Triemstra M, Spruijt RJ, Van Den Bos G. Cancer and caregiving: The impact on the caregiver's health. *Psycho-oncology* 1998; 7:3-13.
374. Monsalve V, Cerdá-Olmedo G, Minués A, De Andrés JA. Ansiedad y depresión en pacientes domiciliarios frente a pacientes ambulatorios con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7:6-11.
375. Solmaz M, Kavuk I, Sayar K. Psychological factors in the irritable bowel syndrome. *Eur J Med Res*. 2003; 8(12):549-56.
376. Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ, Li L, Amos D, Jirenek G. Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1656-61.
377. Kovács Z, Kovács F. Depressive and anxiety symptoms, dysfunctional attitudes and social aspects in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Med*. 2007; 37(3):245-55.
378. Kurtz ME, Given B, Kurtz JC, Given CW. The interaction of age, symptoms and survival status on physical and mental health of patients with cancer and their families. *Cancer* 1994; 74(7): 2071-77.
379. Vergara M, Casellas F, Badia X, Malagelada JR. Prevalencia de los trastornos mentales en los familiares de pacientes con EII. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:107.
380. Smith RC, Greenbaum DS, Vancouver JB, Henry RC, Reinhart MA et al. Psychosocial factors are associated with health care seeking rather than diagnosis in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98:293-301.
381. Blewett A, Allison M, Calcraft B, et al. Psychiatric disorder and outcome in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 1996; 37:155-60.
382. Van Kerkhoven LA, Van Rossum LG, Van Oijen MG, Witteman EM, Jansen JB, Laheij RJ, Tan AC. Anxiety, depression and psychotropic medication use in patients with persistent upper and lower gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 25:1001-6.
383. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med* 1999; 107:41S-50S.

384. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, *et al.* Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1447-58.
385. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Vonghia L, Cardone S, Leso V, Cossari A, Capristo E, Gasbarrini G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract.* 2008; 62(7):1063-1069.
386. Reséndiz-Figueroa FE, Ortiz-Garrido OM, Pulido D, Arcilla-Martínez D, Schmulson M. Impact of the anxiety characteristics and depresión on clinical aspects and quality of life in patients with irritable bowel síndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73(1):3-10.
387. Drossman DA, Creed FH, Fava Ga, *et al.* Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastrointestinal Int* 1995; 8:47-90.
388. Mikocka-Walus A, Turnbull D, Moulding N, Wilson I, Andrews JM, Holtmann G. Psychological comorbidity and complexity of gastrointestinal symptoms in clinically diagnosed irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(7):1137-43.
389. Hu WH, Wong WM, Lam CL, Lam KF, Hui WM, Lai KC, Xia HX, Lam SK, Wong BC. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(12):2081-8.
390. Vinaccia S, Fernández H, Amador O, Tamayo RE, Vásquez A. Calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable. *Terapia psicológica* 2005; 23:65-74.
391. Soriano J, Allueva F. Fiabilidad y validez del HAD en una muestra militar. *Boletín de Psicología* 1996; 53:111-126.
392. Spinhoven PH, Ormel J, Sloekers PP, *et al.* A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997; 27:363-370.
393. Carroll BT, Kathol RG, Noyes R, Wald TG, Clamon GH. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry* 1993; 15:69-74.



Anexos

10. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos de los casos índices.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DEL PACIENTE AFECTO DE EII

(CASO ÍNDICE)

- **Código del paciente:**
(iniciales)

- **Variables clínicas del paciente:**

Edad:

Sexo:

Enfermedad de Crohn/Colitis ulcerosa:

Extensión y localización:

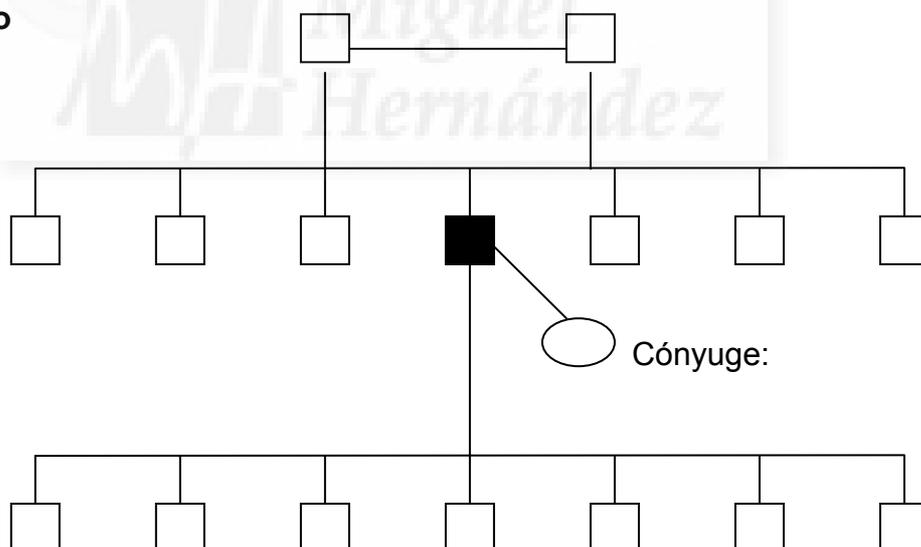
CDAI/Truelove-Witts modificado:

Fecha diagnóstico:

- **Valoración subjetiva de la evolución de la EII:** Mala / Regular / Buena

- **Enfermedad inactiva:** Si / No Desde:.....(año)

- **Parentesco**



Rodear con un círculo los familiares a los que no se puede encuestar y escribir el motivo (fallecimiento, residencia lejana, etc). Anotar debajo de cada el sexo y la edad de los individuos a los que se entrega la encuesta (evaluables). Marcar con una flecha los familiares que convivan actualmente en el mismo domicilio.

■ Caso índice (Paciente afecto de EII)

Anexo 2. Diario para evaluar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Crohn (CDAI).

TARJETA DIARIO

Año _ _ _ _	día/mes _/_						
Número de deposiciones muy líquidas o muy blandas (no ha tenido, escriba 0)							
Severidad del dolor abdominal 0 = Ninguno 1 = Ligero. Presencia de síntomas fácilmente tolerables 2 = Moderado. Suficiente molestia como para interferir en las actividades normales 3 = Severo. Incapacidad para realizar las actividades normales							
Bienestar general 0 = Habitualmente bien 1 = Regular 2 = Mal 3 = Muy mal 4 = Fatal							
Temperatura (°C) sólo si tiene fiebre							

Anexo 3. Cuestionario para el diagnóstico de SII (criterios de Roma I y II).

1) ¿Sufre o ha sufrido alguno de los siguientes problemas de salud, cuál/es?

Enfermedad de Crohn

Colitis ulcerosa

Enfermedad celíaca

Tumor maligno de colon

No

2.1) ¿Ha sufrido dolor o malestar en el abdomen?

Sí

No

2.2) ¿Ha sufrido dolor o malestar en el abdomen por lo menos durante 12 semanas (consecutivas o no) durante los últimos 12 meses?

Sí

No

3.1) ¿El dolor o malestar abdominal se alivia con la defecación (hacer de vientre, ir al water)?

Sí

No

3.2) ¿El dolor o malestar abdominal está asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones (número de veces que va al water)?

Sí

No

3.3) ¿El dolor o malestar abdominal está asociado con un cambio en la forma (aspecto) de las heces?

Sí

No

4.1) ¿Ha tenido que hacer mucha fuerza para evacuar (hacer de vientre) o se ha quedado con la sensación de “no haber evacuado del todo” después de ir al lavabo/water o ha tenido que ir urgentemente (“corriendo”) al lavabo/water?

Sí

No

4.2) ¿Ha visto moco o “como mucosidades” en las deposiciones?

Sí

No

5) Sus síntomas incluyen:

Menos de 3 deposiciones a la semana

Heces duras o como bolas

Esfuerzo durante la defecación

6) Sus síntomas incluyen:

Más de 3 deposiciones al día

Heces blandas o líquidas

Urgencia (tener que apresurarse para ir al lavabo/water)

7) Sus síntomas son variables, unas veces hace menos de 3 veces a la semana con heces duras y otras más de 3 veces a la semana con heces blandas

Sí

No



Anexo 4. Cuestionario genérico de Salud SF-36.

Las preguntas que siguen a continuación se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus preguntas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta que punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste a cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1. Excelente
2. Muy buena
3. Buena
4. Regular
5. Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

1. Mucho mejor ahora que hace un año
2. Algo mejor ahora que hace un año
3. Más o menos igual que hace un año
4. Algo peor ahora que hace un año
5. Mucho peor ahora que hace un año

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual ¿le limita para.....

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a) hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?	1	2	3
b) hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?	1	2	3
c) coger o llevar la bolsa de la compra?	1	2	3

d) subir varios pisos por la escalera	1	2	3
e) subir un solo piso por la escalera	1	2	3
f) agacharse o arrodillarse?	1	2	3
g) caminar un kilómetro o más?	1	2	3
h) caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?	1	2	3
i) caminar una sola manzana (unos 100 metros)?	1	2	3
j) bañarse o vestirse por sí mismo?	1	2	3

4. Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas. Durante las últimas 4 semanas...

	SÍ	NO
a) Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	1	2
b) Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?	1	2
c) Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	1	2
d) Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal) , a causa de su salud física?	1	2

5. Durante las últimas 4 semanas...

	SÍ	NO
a) ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
b) ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
c) ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo, durante las últimas 4 semanas?

1. No, ninguno
2. Sí, muy poco
3. Sí, un poco
4. Sí, moderado
5. Sí, mucho
6. Sí, muchísimo

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1. Nada
2. Un poco
3. Regular
4. Bastante
5. Mucho

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a como se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a) se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b) estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c) se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6

d) se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f) se sintió desanimado o triste?	1	2	3	4	5	6
g) se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h) se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i) se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante las últimas 4 semanas, con que frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Sólo alguna vez
5. Nunca

11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalment e cierta	Bastant e cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalment e falsa
a) Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b) Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c) Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d) Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

Anexo 5. Escala Hospitalaria de Ansiedad y depresión (HADS).

Indique sus sentimientos personales sobre cada frase marcando una sólo respuesta a cada frase. No piense mucho las respuestas. CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS.

1. Me siento tenso o molesto

Todos los días

Muchas veces

A veces

Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba

Como siempre

No lo bastante

Sólo un poco

Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder

Totalmente, y es muy fuerte

Sí, pero no es muy fuerte

Un poco pero no me preocupa

Nada

4. Puedo reirme y ver el lado divertido de las cosas

Igual que lo hice siempre

Ahora no tanto

Casi nunca

Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones

La mayoría de las veces

Con bastante frecuencia

A veces, aunque no muy a menudo

Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre

Nunca

No muy a menudo

A veces

Casi siempre

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado

Siempre

Por lo general

No muy a menudo

Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento

Por lo general, en todo momento

Muy a menudo

A veces

Nunca

9. Tengo sensación de miedo, como de “mariposas” en el estómago

Nunca

En ciertas ocasiones

Con bastante frecuencia

Muy a menudo

10. He perdido interés por mi aspecto físico

Totalmente

No me preocupo tanto como debiera

Podría tener un poco más de cuidado

Me preocupa igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si estuviera en movimiento

Mucho

Bastante

No mucho

Nada

12. Me siento optimista respecto al porvenir

Igual que siempre

Menos de lo que acostumbraba

Mucho menos de lo que acostumbraba

Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

Muy frecuentemente

Bastante a menudo

No muy a menudo

Nada

14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión

A menudo

A veces

No muy a menudo

Rara vez



