

TESIS DOCTORAL

CALIDAD DE VIDA EN CONVIVIENTES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

Doctorando: Manuel López Vico

Director: Eduardo Redondo Cerezo

Programa de doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública
Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Tesis Doctoral

**CALIDAD DE VIDA EN CONVIVIENTES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL: UN ESTUDIO TRANSVERSAL**

Programa de doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública
Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Línea de Investigación: Fisiopatología de las Enfermedades Médico-Quirúrgicas



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Manuel López Vico

Granada, 2024

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Manuel López Vico
ISBN: 978-84-1195-754-0
URI: <https://hdl.handle.net/10481/103214>

Director:

Profesor Eduardo Redondo Cerezo. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Agradecimientos:

A mis padres y a mi hermano, por ser el espejo en el que siempre me he mirado y mis mayores referentes. Gracias por inculcarme el valor del esfuerzo, la disciplina y la constancia, por haberme acompañado en cada etapa de mi vida con amor y sabiduría, por vuestro apoyo incondicional y por estar siempre. Gracias a vosotros me he convertido en la persona que soy hoy.

A Leles, por ser mi apoyo constante y por acompañarme en cada paso del camino. Gracias por tu amor, tu paciencia infinita y tu fe en mí. Has sido mi motivación y mi calma en los momentos difíciles, recordándome siempre la importancia de seguir adelante.

A Eduardo, porque su guía y dedicación han sido fundamentales para la culminación de este trabajo. Has sido un referente en lo profesional y en lo personal, un ejemplo de dedicación y compromiso y una fuente de inspiración constante para ser mejor médico. Esta tesis es un reflejo de su esfuerzo y compromiso como mentor.

A mis compañeros del Servicio de Aparato Digestivo del HUVN, porque en este trabajo hay un poco de cada uno de ellos. Gracias por ayudarme a dar los primeros pasos en esta profesión, por vuestras enseñanzas y vuestro cariño en lo profesional y en lo personal. Todos habéis dejado una huella y os habéis convertido en otra familia.

ÍNDICE

RESUMEN	13
I. INTRODUCCIÓN	16
1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	16
1.1 Definición.....	16
1.2 Epidemiología.....	16
1.2.1 Prevalencia e incidencia	16
1.2.2 Factores demográficos	18
1.3 Manifestaciones clínicas e historia natural.....	19
1.3.1 Colitis ulcerosa.....	20
1.3.1.1 Localización y extensión.....	20
1.3.1.2 Curso clínico y riesgo de brote	20
1.3.1.3 Mortalidad	22
1.3.1.4 Hospitalización y reingreso.....	23
1.3.1.5 Cirugía	23
1.3.1.6 Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasias extraintestinales	24
1.3.2 Enfermedad de Crohn.....	25
1.3.2.1 Localización	25
1.3.2.2 Patrón de comportamiento	27
1.3.2.3 Enfermedad perianal	29
1.3.2.4 Curso clínico	30
1.3.2.5 Hospitalización y reingreso.....	31
1.3.2.6 Cirugía	32
1.3.2.7 Recurrencia posquirúrgica.....	33
1.3.2.8 Mortalidad	33
1.3.2.9 Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia extraintestinal.....	34
1.4. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales.....	36
1.5. Diagnóstico.....	38
1.5.1 Marcadores bioquímicos	38

1.5.2 Estudios fecales	38
1.5.3 Endoscopia en EII	39
1.5.4 Histología	41
1.5.5 Técnicas de imagen	43
1.5.6 Retraso diagnóstico	44
1.6. <i>Tratamiento</i>	44
1.6.1 Objetivos del tratamiento	44
1.6.2 Tratamiento farmacológico.....	45
1.6.3 Tratamiento quirúrgico	47
2. CALIDAD DE VIDA	48
2.1 <i>Definición y concepto de calidad de vida</i>	48
2.2 <i>Teoría integradora de la calidad de vida</i>	51
2.2.1 Bienestar	51
2.2.2 Satisfacción vital	52
2.2.3 Felicidad.....	53
2.2.4 Significado de la vida	54
2.2.5 Calidad de vida desde el punto de vista biológico	54
2.2.6 Reconocimiento del potencial vital.....	55
2.2.7 Cobertura de las necesidades	56
2.2.8 Factores objetivos	57
2.3 <i>Calidad de vida relacionada con la salud</i>	57
2.4 <i>Calidad de vida en enfermedad inflamatoria intestinal</i>	58
2.4.1 Calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	58
2.4.2 Calidad de vida de los cuidadores de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal	59
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	61
2. HIPÓTESIS.....	62
3. OBJETIVOS.....	62

III. MATERIAL Y MÉTODOS	64
1. TIPO DE ESTUDIO	64
2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.....	65
3. VARIABLES DEL ESTUDIO	65
4. IMPLICACIONES ÉTICAS	66
5. ANÁLISIS DE DATOS	66
IV. RESULTADOS.....	68
1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	68
2. PACIENTES.....	69
3. CONVIVIENTES.....	73
V. DISCUSIÓN	79
VI. CONCLUSIONES.....	85
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	87
VIII. ANEXOS.....	108
ANEXO I. ESCALA INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE 32.....	108
ANEXO II. ESCALA HOUSEHOLD MEMBERS QUALITY OF LIFE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE QUESTIONNAIRE.....	123

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de enfermedades crónicas entre las que encontramos la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, caracterizadas por afectar a distintos tramos del aparato digestivo y por tener un curso clínico episódico en el que se alternan periodos de remisión con periodos de brote de actividad. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea, asociándose a síntomas y manifestaciones extraintestinales. Los pacientes con EII, independientemente del tipo y edad de presentación, experimentan un deterioro en su calidad de vida en comparación con la población sana. Los cuidadores principales de los pacientes experimentan también un importante deterioro de su calidad de vida y una sobrecarga en este papel. En la práctica clínica habitual se pone de manifiesto cómo el impacto de la enfermedad se extiende al resto de convivientes y al núcleo familiar, sin haber estudios que lo hayan evaluado.

Objetivos

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la calidad de vida de los convivientes de pacientes con EII sin relación directa con los propios cuidados del paciente. Como objetivos específicos, se investigó la relación entre la calidad de vida de los convivientes y la calidad de vida de los pacientes y los factores asociados con un deterioro de la calidad de vida de los convivientes.

Material y métodos

Llevamos a cabo un estudio observacional transversal en el que se incluyó a pacientes diagnosticados de EII en seguimiento en la consulta externa monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y a sus convivientes. El reclutamiento de pacientes y convivientes se realizó entre el 1 de junio de 2021 y el 31 de agosto de 2021. Para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes se empleó la escala de 32 ítems Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-32) y para la evaluación de la calidad de vida de los convivientes de los pacientes la escala Household Members Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease (HHMQoL-IBD), ambas traducidas y validadas en nuestra lengua. Se recogieron variables demográficas de pacientes y convivientes y variables en relación a la EII. Las variables continuas de distribución normal se analizaron mediante la prueba de la T de Student y las de distribución no normal mediante la prueba no

parámetrica de Wilcoxon-Mann-Whitney. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la regresión lineal simple para la comparación entre el IBDQ-32 y el HHMQoL-IBD y otras variables continuas y la prueba de análisis de la varianza para la comparación de variables cualitativas. Para la estimación de variables asociadas de forma significativa a la HHMQoL-IBD se empleó la prueba de regresión lineal múltiple.

Resultados

Se incluyeron 56 pacientes y 82 convivientes, sin diferencias entre ambos grupos en las características sociodemográficas. En los pacientes, la IBDQ-32 se asoció de forma significativa con la HHMQoL-IBD, el número de brotes en los últimos 12 meses, el tipo de EII y la puntuación en la escala de Harvey-Bradshaw. Los pacientes con EC tuvieron una puntuación en la escala IBDQ-32 significativamente inferior en comparación con los pacientes con CU. El número de brotes en los últimos 12 meses, el número de ingresos hospitalarios y el índice de Mayo parcial se relacionaron significativamente con la puntuación en la escala IBDQ-32. En el caso de los convivientes, la HHMQoL-IBD se asoció a la puntuación en la IBDQ-32 en sus familiares, a la última PCR, al número de brotes y a la presencia de manifestaciones extraintestinales, destacando entre éstas la afectación articular. Los convivientes de pacientes con EC tuvieron una puntuación significativamente inferior en la HHMQoL-IBD en comparación con los convivientes de pacientes de CU. Tanto entre los convivientes de pacientes de CU como de EC, la puntuación en la HHMQoL-IBD se asoció de forma significativa a la PCR en el último control y a la IBDQ-32 de los pacientes. En el análisis de regresión lineal múltiple, la puntuación de la IBDQ-32 de los pacientes y la presencia de manifestaciones extraintestinales fueron predictores independientes de la calidad de vida de los convivientes.

Conclusiones

La EII es una enfermedad crónica que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los convivientes de los pacientes, derivado de la propia enfermedad y asociado a la calidad de vida de los propios pacientes. Por ello, se hace necesario un abordaje integral y transversal de los pacientes con EII, en el que se incluyan aspectos relacionados con su situación personal y familiar.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad inflamatoria intestinal

1.1 Definición

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de enfermedades crónicas entre las que se encuentran la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Éstas se caracterizan por afectar a distintos tramos del aparato digestivo. En la CU la inflamación mucosa se inicia en el recto y se extiende proximalmente de forma continua estando limitada al colon, mientras que en la EC la afectación puede aparecer en cualquier tramo del tracto gastrointestinal y de forma más característica la afectación es discontinua, con áreas de mucosa sana entre áreas de mucosa inflamada. En la CU, la inflamación está limitada a la capa mucosa, dando lugar a un daño superficial de la pared intestinal. Sin embargo, en la EC la inflamación es transmural, lo que dará lugar a complicaciones como fibrosis, estenosis y fístulas. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea, aunque también se asocian a sintomatología y manifestaciones extraintestinales. Su curso clínico es episódico, alternándose periodos de actividad conocidos como brotes con periodos de remisión. Su fisiopatología es compleja y no está completamente establecida, estando implicados factores inmunes, genéticos, ambientales, microbianos y epiteliales (1,2).

1.2 Epidemiología

1.2.1 Prevalencia e incidencia

Tradicionalmente, la EII se ha considerado una enfermedad de países industrializados. Sin embargo, este paradigma está cambiando, con un aumento tanto de la prevalencia como de la incidencia a nivel global, afectando no sólo a los países industrializados, sino también a los países de industrialización reciente y a los países en vías de industrialización (3). En los países occidentales la incidencia se está estabilizando con un aumento progresivo de la prevalencia, pero en los países en vías de industrialización y progresivamente más

occidentalizados de Asia, Sudamérica y África, tanto la incidencia como la prevalencia están en aumento (4). Por esta razón la incidencia y la prevalencia de la EII varían marcadamente según la región geográfica y en el caso del continente europeo, tanto la incidencia como la prevalencia presentan un gradiente norte-sur y oeste-este. En Europa la EII afecta a aproximadamente 1.3 millones de personas, lo que representa el 0,2% de la población europea (5). En Europa la incidencia anual de CU se ha estimado entre 0,6 y 24,3 por cada 100.000 habitantes y en el caso de la EC entre 0,3 y 12,7 por cada 100.000 habitantes. La prevalencia de la CU se ha estimado entre los 4,9 y los 505 por cada 100.000 habitantes y en el caso de la EC entre 0,6 y 322 por cada 100.000 habitantes (6).

Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, inicio precoz y relativa baja mortalidad, es esperable que la prevalencia se incremente de forma progresiva a medida que la población envejezca y la carga global de enfermedad se incremente. En este sentido, se ha propuesto un modelo de cuatro fases epidemiológicas en la evolución global de la EII (figura 1) (7). En la primera fase de “emergencia”, los primeros casos de EII empiezan a aparecer en una población; en la segunda fase de “aceleración de la incidencia”, se produce un aumento rápido en el número de casos incidentes observados, pero la prevalencia global permanece baja; en la tercera fase de “prevalencia compuesta” la incidencia se estabiliza o incluso disminuye, pero la prevalencia total aumenta debido a las décadas acumuladas de incidencia y la baja mortalidad; y en la cuarta y última fase de “equilibrio de prevalencia” la curva de prevalencia se estabiliza debido a los niveles estables de incidencia y el envejecimiento de la población prevalente con mayor mortalidad. De este modo, los países tradicionalmente considerados como industrializados y entre los que se incluirían los Estados Unidos, Canadá y la mayoría de los países europeos, estarían en la fase de prevalencia compuesta, mientras que los países asiáticos y de Sudamérica se encontrarían en la fase de aceleración de incidencia. Los países africanos se encontrarían en la fase de emergencia de la EII.

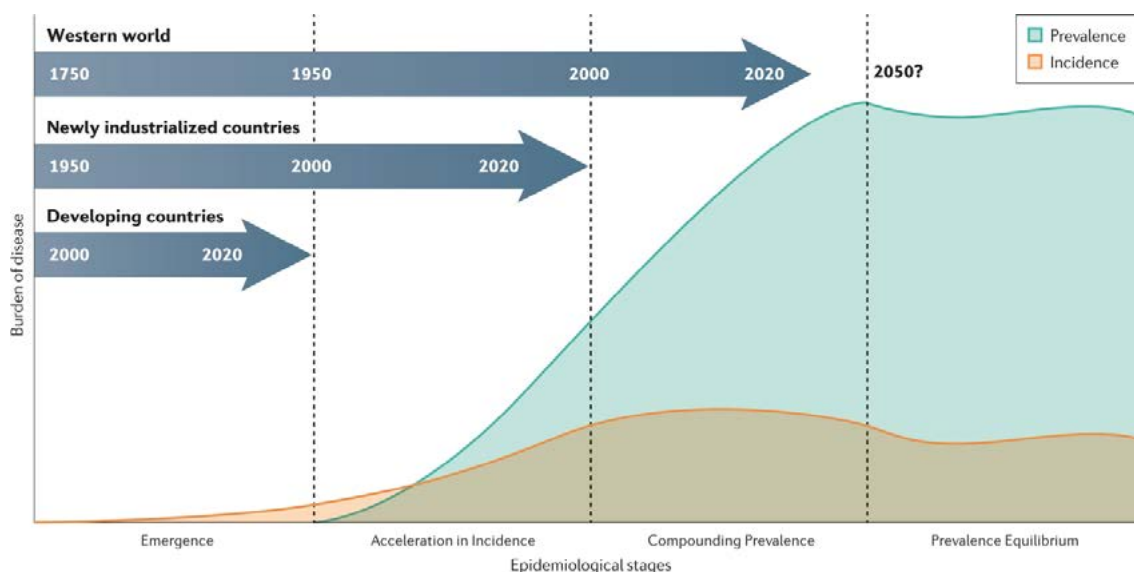


Figura 1. Fases epidemiológicas de la EII, con cambios en la incidencia (naranja) y prevalencia (azul) a lo largo de éstas (6)

1.2.2 Factores demográficos

En la mayoría de las poblaciones, la EII se diagnostica entre los 20 y los 30 años, aunque se puede diagnosticar a cualquier edad (8). En el caso de la CU el pico de incidencia tiene lugar en el mismo rango de edad, pero unos cinco años más tarde que en la EC (9). Tradicionalmente se ha descrito un segundo pico de incidencia de EII entre los 60 y 70 años, aunque esta observación no ha sido confirmada de forma homogénea (10). Por otro lado, es destacable que la incidencia pediátrica de EII se está incrementando de forma global (11).

En cuanto a la distribución entre sexos, se han demostrado diferencias entre ambos, aunque esto variará dependiendo de la región geográfica. En el caso de los países industrializados, la EC es más frecuente en mujeres y la CU en varones (12). En un estudio combinado de análisis poblacionales (13) en el que se incluyeron a 17 cohortes de pacientes de 16 regiones de Europa, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, las mujeres de 25 a 29 años y las mayores de 35 años tenían un aumento del riesgo de ser diagnosticadas de EC de entre el 16% y el 47% en comparación con varones del mismo rango de edad. Por el contrario, los varones presentaron un aumento del riesgo de ser diagnosticados de CU de entre el 13% y

el 32% a partir de los 45 años en comparación con las mujeres, siendo la incidencia similar antes de los 44 años con excepción de la infancia precoz, en la que las mujeres van a presentar un 22% de más riesgo de ser diagnosticadas de CU.

La EII ha sido considerada una enfermedad que afecta predominantemente a la raza blanca. En un estudio estadounidense en el que se incluyeron a más de treinta y nueve millones de participantes (14), los pacientes pertenecientes a grupos raciales no blancos tenían significativamente menor riesgo de ser diagnosticados de EII en comparación con los pacientes de raza blanca. Los adultos de raza negra tenían menor riesgo de ser diagnosticados tanto de EC como de CU en comparación con adultos de raza blanca con odds ratio de 0,53 y 0,41 respectivamente. Resultados similares se obtuvieron con los pacientes hispanos, con menor riesgo de desarrollo tanto de EC como de CU en comparación con los participantes no hispanos con odds ratio de 0,33 y 0,45 respectivamente. En otro estudio estadounidense en el que se incluyeron a catorce millones de participantes (15), la EII fue menos incidente en las poblaciones negras, asiáticas e hispanas. Sin embargo, tanto la prevalencia como la incidencia en estas minorías está aumentando de forma progresiva, lo que concuerda con la descripción de la EII como una enfermedad global emergente (16).

1.3 Manifestaciones clínicas e historia natural

La EII no tiene una única forma clínica de presentación, sino que la sintomatología va a variar dependiendo del tipo de EII y dentro de éstas, dependerá del segmento afecto y de la gravedad de la afectación. En ambos casos, tanto en la CU como en la EC, la diarrea líquida y el dolor abdominal son unos de los síntomas más frecuentes. En el caso de la CU, es más característica la presencia de sangre y/o moco con las deposiciones, la urgencia defecatoria y la ansiedad por la distancia al baño. En el caso de la EC, es más frecuente la asociación con dolor abdominal, astenia y fatigabilidad y otros síntomas como náuseas, vómitos, pérdida de peso, hiporexia o febrícula. Hay que considerar también en la EC las manifestaciones perianales (17–19).

1.3.1 Colitis ulcerosa

1.3.1.1 Localización y extensión

En la CU la afectación está limitada al colon y ésta sigue un gradiente de extensión de distal a proximal, es decir, de recto hacia colon derecho. Según la clasificación de Montreal (20), la CU se divide según la extensión en E1 o rectitis cuando la afectación está limitada al recto, E2 o colitis izquierda o distal cuando la afectación se encuentra distal a la flexura esplénica y E3 o pancolitis cuando la afectación se extiende proximal a la flexura esplénica. Al diagnóstico, la afectación más frecuente es la colitis izquierda (mediana 41,6%), seguida de la colitis extensa (mediana 30,5%) y la proctitis (mediana 29,4%) (21). Sin embargo, esta afectación no es estática, sino dinámica, y puede variar a lo largo de los años. Así, el riesgo general de extensión proximal de la afectación se ha estimado en el 22,8%. Cuando se considera el tiempo de evolución, hasta el 17,8% de los pacientes presentan una extensión proximal de la enfermedad a los cinco años y hasta el 31% a los diez años. La extensión de rectitis a colitis izquierda se da hasta en el 20,8% de los pacientes, de rectitis a pancolitis en el 17,8% y de colitis izquierda a pancolitis en el 27,5% (22). La edad precoz al diagnóstico, la actividad inflamatoria persistente o la asociación con colangitis esclerosante primaria se han identificado como factores de riesgo para esta extensión proximal (23,24).

1.3.1.2 Curso clínico y riesgo de brote

Un aspecto importante es la ausencia de una definición estandarizada de remisión en CU. Así, en distintos ensayos clínicos realizados en CU, la definición de remisión varía de forma notable (25). El tercer consenso para el diagnóstico de EII de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) (26), coincide en la ausencia de una definición validada de remisión, acordando como definición una combinación de parámetros clínicos, con ausencia de sangrado rectal y menos de 3 deposiciones diarias, asociados a una remisión endoscópica, sin lesiones mucosas. El concepto de brote o recaída tampoco tiene una definición validada, habiéndose descrito como un incremento de la sintomatología que requiere una consulta médica, aumento del tratamiento habitual, modificación de tratamiento o cirugía.

En cuanto al curso clínico, se han descrito cuatro patrones de evolución en la CU: una forma en la que la enfermedad inicialmente es muy activa, seguida de una fase de remisión o síntomas leves; un segundo patrón en el que la actividad inicial es leve y se sigue de un incremento en la actividad y severidad de los síntomas intestinales; una tercera forma de presentación con síntomas crónicos continuos a nivel intestinal; y una cuarta forma en la que la presentación de síntomas es intermitente pero crónica (figura 2) (27).

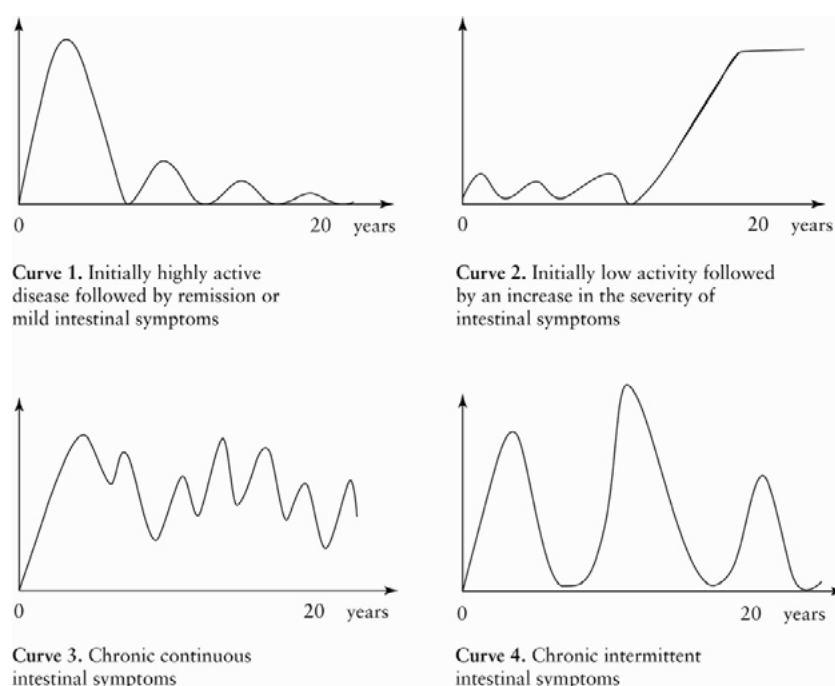


Figura 2. Cuatro curvas predefinidas del curso clínico de la CU (28)

En la cohorte prospectiva IBSEN (28) en la que se incluyeron a 340 pacientes con CU que completaron un seguimiento de veinte años, el 69% de los pacientes seguirían el primer patrón de presentación, el 4% el segundo, el 8% el tercero y el 8% el cuarto. En el primer año de diagnóstico, más del 70% de los pacientes presentaron un brote. De éstos, presentaron un brote en el primer año de seguimiento el 52,7%, el 73% a los cinco años, el 80% a los diez años y el 85% a los veinte años. Es importante destacar que, en esta cohorte, tras veinte años de seguimiento más del 70% de los pacientes se encontraban en remisión. En la cohorte de Asia-Pacífico (29), durante el primer año de diagnóstico, el 65% de los pacientes se

encontraban en remisión, el 18% presentaban una actividad leve-moderada y el 17% una actividad severa. En otra cohorte danesa (30), el riesgo acumulado de brote en el primer año de seguimiento, a los cinco y a los siete años fue del 51%, 75% y 79% respectivamente.

Se han relacionado distintos factores con un incremento del riesgo de brote, como el sexo femenino, el elevado nivel educativo o el no consumo de tabaco, habiéndose descrito el consumo de tabaco como un factor protector (31). En la cohorte IBSEN (28), se identificó la curación mucosa al año del diagnóstico como un importante factor protector, presentando estos pacientes aproximadamente la mitad de riesgo de brote en comparación con aquellos que sí presentaban inflamación mucosa (HR ajustada 0,5, IC 95% 0,3-0,7). Otros estudios también han relacionado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en los últimos quince días (HR 6,41; IC 95 % 1,88-21,9) y la toma de vitamina A (HR 1,008; IC 95% 1,000-1,016) con un incremento del riesgo de brote (32).

1.3.1.3 Mortalidad

En el pronóstico a largo plazo, los resultados sobre la mortalidad de la CU son contradictorios en los estudios. En un metaanálisis de estudios poblacionales publicado en 2007 (33) en el que se analizaron datos de diez cohortes, la CU no asoció un incremento de la tasa de mortalidad estandarizada (TME), con una tasa global estimada de 1,1 (IC 95%, 0,9-1,2). En una revisión posterior publicada en 2012 (34) en la que se analizaron los datos de mortalidad de veintidós estudios además del metaanálisis mencionado anteriormente, la TME se encontraba entre 0,7 y 1,7. De estos veintidós estudios, catorce demostraron una supervivencia similar a la población general. En estudios de cohortes poblacionales posteriores, la CU sí se ha asociado con un aumento de la mortalidad. Así, en un estudio publicado en 2014 de una cohorte nacional finlandesa (35) en la que se incluyeron a 16.649 pacientes con CU, la TME fue de 1,1 (IC 95%, 1,05-1,15). En este estudio la CU se relacionó con un aumento de la TME por enfermedades pulmonares (1,24, IC 95% 1,02-1,46), enfermedades cardiovasculares (1,14, IC 95% 1,06-1,22), cáncer de colon (1,9, IC 95% 1,38-2,55), cáncer de recto (1,79, IC 95% 1,14-2,69) y neoplasia biliar (5,65, IC 95% 3,54-8,54). En un estudio de 2019 de una cohorte sueca (36) obtenida a partir de registros nacionales se incluyeron a 50.684 pacientes con CU y

también se halló que los pacientes con CU presentan una mayor mortalidad, con un HR de 1,4 (IC 95%, 1,4-1,5). En vista de los resultados contradictorios entre las distintas publicaciones, son necesarios más estudios de calidad en los que se evalúe la mortalidad derivada de la CU.

1.3.1.4 Hospitalización y reingreso

El riesgo de hospitalización en el primer año de diagnóstico se ha estimado en el 10,4%, a los tres años en el 17% y a los cinco años en el 21,5% (37). De este modo, uno de cada cinco pacientes con CU precisará una hospitalización en los cinco primeros años desde el diagnóstico. A largo plazo, el riesgo de hospitalización va a incrementarse, estimándose en el 38,7% a los diez años, 49,2% a los veinte años y el 52,3% a los treinta años (38). Algunos de los factores que se han relacionado con un incremento del riesgo de hospitalización han sido la edad joven al diagnóstico, la colitis extensa, la necesidad de tratamiento con corticoides o inmunomoduladores y el ingreso en los primeros noventa días desde el diagnóstico (37,38). En cuanto al riesgo de hospitalización, en los países industrializados y en los países de industrialización reciente en fase de aceleración de incidencia la tasa de ingreso por CU presenta una tendencia a la estabilización (39). El riesgo de reingreso en CU se ha estimado en los primeros treinta días en un 28,17% y en los primeros noventa días en un 29,82%. Se han relacionado numerosos factores con este incremento del riesgo de reingreso, tales como la comorbilidad asociada, la duración de la hospitalización inicial, el uso crónico de opioides, la edad mayor de 65 años, el sexo femenino o el ingreso en un hospital universitario, entre otros. Además, estos reingresos asocian graves consecuencias para el paciente, como un incremento de la mortalidad (mortalidad al ingreso inicial 0,33%, reingreso 30 días 1,99% y reingreso 90 días 1,65%; $p < 0,05$) y mayor número de días de hospitalización (5,05, 6,62 y 6,04 respectivamente; $p < 0,05$) además de un incremento significativo de los costes sanitarios (40).

1.3.1.5 Cirugía

En los últimos años, desde la incorporación al arsenal terapéutico de los nuevos fármacos biológicos y la mejoría en la capacidad diagnóstica, el riesgo de colectomía ha descendido de forma significativa (41–44). En un metaanálisis de 26 estudios de CU (44), el riesgo de colectomía a partir del año 2000 se estimó al año en el 2,8%, a los tres años en el 7%

y a los cinco años en el 9,6%, y el riesgo acumulado de colectomía de cinco años en el 7%, con diferencias significativas con respecto al riesgo de cirugía antes del año 2000. Antes del año 2000, el riesgo de cirugía al año, a los tres años y a los cinco años fue del 4,8%, 9,5% y 15,2% respectivamente. Los factores que se han relacionado con mayor riesgo de colectomía han sido el sexo masculino (38) o la colitis extensa, la cual incrementa tres veces el riesgo de colectomía (HR 2,8, IC 95% 1,3-6,1). Por otro lado, la edad al diagnóstico superior a los cuarenta años (0,5, IC 95% 0,3-0,9) o la curación mucosa al año (HR 0,4, IC 95% 0,2-0,8) se han identificado como factores protectores, disminuyendo esta última el riesgo de colectomía en un 60% (28).

1.3.1.6 Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasias extraintestinales

En estudios previos, la CU no se relacionó con un exceso global de riesgo de cáncer de forma significativa (45,46). Sin embargo, en un metaanálisis publicado recientemente (47) la CU sí se asoció de forma significativa con un aumento del riesgo global de cáncer (RR 1,10, IC 95% 1,01-1,2).

Una asociación importante de la CU a largo plazo es el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Un metaanálisis de estudios publicado en 2001 (48), antes de la incorporación de las nuevas terapias biológicas al arsenal terapéutico actual, reveló una prevalencia global de CCR en CU del 3,7%, con una incidencia acumulada del 2%, 8% y 18% a los diez, veinte y treinta años respectivamente. Sin embargo, estudios más recientes han estimado una incidencia inferior de CCR en CU, con una incidencia global del 1,7% y un riesgo acumulado del 1%, 2% y 5% a los diez años, veinte años y para pacientes con más de veinte años evolución respectivamente (49). Una cohorte escandinava (50) en la que se comparó el riesgo de CCR en pacientes con CU y pacientes sanos apareados por sexo, edad y lugar de residencia, observó que la incidencia de CCR en el grupo de CU fue de 1,29 por 1.000 personas y año y en el grupo de pacientes sanos la incidencia fue de 0,82 por 1.000 personas y año, lo que pone de manifiesto el riesgo incrementado de CCR en los pacientes con CU. Los factores de riesgo que se han relacionado con un mayor riesgo de CCR han sido los antecedentes familiares de CCR, la extensión de la colitis, tiempo de evolución de la

enfermedad, la colangitis esclerosante primaria (CEP) o la presencia de displasia previa. Es importante recordar que los pacientes con una afectación limitada al recto presentan el mismo riesgo de CCR que la población general y por lo tanto no se benefician de una vigilancia intensiva en caso de que no haya una extensión proximal de la enfermedad (51).

Con respecto al riesgo de neoplasia extraintestinal, los resultados son contradictorios. En un metaanálisis de estudios poblacionales de cohortes (52), la CU no se relacionó con un incremento del riesgo de neoplasia extraintestinal de forma global con un índice estandarizado de incidencia de 1,10 (IC 95%, 0,96-1,27), aunque sí se relacionó con un incremento significativo del riesgo de neoplasias biliares y hepáticas, así como de leucemia y, por el contrario, con un descenso del riesgo de neoplasias pulmonares. En este mismo estudio, la CU no se relacionó con un incremento del riesgo de linfoma, melanoma, cáncer de próstata o cérvix. Sin embargo, en otro metaanálisis y revisión sistemática publicado recientemente (53), en 2021, la CU sí se relacionó de forma significativa con un incremento del riesgo de neoplasias extraintestinales con una tasa de incidencia de 1,15 (IC 95% 1,02-1,31). Los pacientes con CU presentaron mayor riesgo de cáncer cutáneo y hepatobiliar. Como se indica en este trabajo, son necesarios más estudios con mayor tiempo de seguimiento para determinar el riesgo real de neoplasias extraintestinales en los pacientes con CU. Otro metaanálisis (47) también relacionó la CU con un incremento significativo del riesgo de neoplasias (RR 1,13, IC 95% 1,01-1,27).

1.3.2 Enfermedad de Crohn

1.3.2.1 Localización

La EC se caracteriza por su capacidad para poder afectar a cualquier punto del tracto digestivo, tradicionalmente descrito con el tópico de “desde la boca hasta el ano”. Sin embargo, además de esta descripción tradicional, es importante incluir en ésta la potencial afectación de localizaciones extraintestinales en forma de Crohn metastásico (54). De este modo, según el consenso de Montreal (20), la EC se clasifica según su localización en L1 si afecta exclusivamente a íleon, L2 si la afectación es solo colónica, L3 si hay afectación ileocolónica y L4 cuando se afecten tramos digestivos altos, incluyendo cavidad oral, esófago, estómago,

duodeno y yeyuno, tanto de forma aislada o en combinación con alguna de las localizaciones descritas. Al diagnóstico, la localización ileal o L1 representa entre el 21,4% y el 42% de los casos, la colónica o L2 sería la más frecuente, afectando a entre el 45,9% y el 58,4%, la afectación ileocolónica o L3 afecta a entre el 14% y 23% y la afectación de tramos digestivos altos está presente en entre el 4% y el 20,1% de los pacientes (55–57). Se ha observado que la localización al diagnóstico varía según el grupo de edad. Así, según datos del estudio EPIMAD (58), en la edad pediátrica la localización más frecuente sería la ileocolónica, afectando al 69% de los pacientes diagnosticados a esta edad, seguida de la ileal (23%) y la colónica (8%). En el caso de la población mayor de 60 años la localización más frecuente es la colónica, representando el 59% de los casos, seguida de la ileocolónica que afectaría al 32% y por último la ileal al 9%. Según observó el estudio IBSEN (59), la localización de la EC tiene mayor tendencia a permanecer estable tras el diagnóstico. Tras cinco años de seguimiento, solo el 13,5% de los pacientes fueron reclasificados de L1 o L2 a L3 o L4. Esto es consistente con los hallazgos de un estudio previo en el que la localización tras diez años de seguimiento se modificó en el 15,9% de los casos (60). Otro estudio más reciente de una cohorte prospectiva danesa (61) describió cambios en la localización hasta en el 24% de los pacientes durante siete años de seguimiento (figura 3). Según datos del estudio EPIMAD (58), se observan diferencias en estos cambios de localización en función del grupo de edad. Así, en la población diagnosticada por encima de los 60 años, en el 92% de los casos la localización se mantiene estable, mientras que en la población pediátrica hasta el 31% sufren una extensión de la enfermedad.

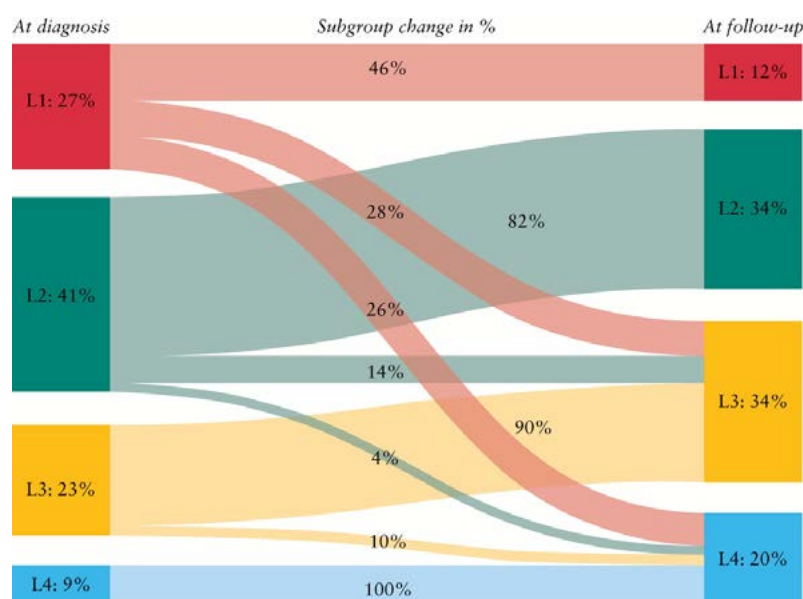


Figura 3. Localización de la enfermedad al diagnóstico y a los 7 años de seguimiento en una cohorte prospectiva danesa (61)

1.3.2.2 Patrón de comportamiento

Debido a su afectación transmural de la pared intestinal, la EC puede dar lugar a complicaciones como estenosis o fístulas. En función del patrón de comportamiento, el patrón predominantemente inflamatorio, el patrón estenosante y el patrón penetrante se clasificaron en el consenso de Montreal en B1, B2 y B3 respectivamente (20). La mayoría de los pacientes presentan en el momento del diagnóstico un patrón inflamatorio, seguido en frecuencia por el patrón estenosante y siendo el menos frecuente el penetrante. Esta tendencia se mantiene en la mayoría de las cohortes estudiadas de EC. El patrón inflamatorio aparece según la cohorte estudiada en entre el 75% y el 90,6%; el patrón estenosante en entre el 9% y el 30%; y el patrón penetrante en entre el 4% y el 9,7% (55–59,61). Con respecto a estos patrones de afectación se ha observado, asimismo, que, al igual que en lo que respecta a la localización, tampoco se mantienen estáticos, sino que pueden modificarse durante el seguimiento. En una cohorte danesa de 213 pacientes con EC (61), el 15% presentaron un cambio de patrón durante el seguimiento. El 10% de los pacientes diagnosticados con patrón B1 progresaron a

B2 y el 7% a B3. De los pacientes diagnosticados con B2, el 10% progresaron a B3 (figura 4). Se obtuvieron resultados parecidos en el estudio IBSEN (59), en el que el 17,5% de los pacientes presentaron un cambio de patrón en los cinco años de seguimiento. En la cohorte EPIMAD (58) destaca la diferencia en estos cambios entre los distintos grupos de edad, siguiendo un curso más agresivo en la población pediátrica. En la población diagnosticada en edad pediátrica, el 39% tienen un patrón penetrante y el 32% un patrón estenosante a los 20 años de seguimiento. Sin embargo, en el grupo de pacientes diagnosticado por encima de los 60 años, el 22% presenta un comportamiento estenosante y el 10% penetrante tras 15 años de evolución de la enfermedad. Más aún, según algunos estudios estos cambios de patrón ya están presentes en los primeros 90 días de seguimiento. En una cohorte de 306 pacientes del condado de Olmsted (62) el 18,6% de los pacientes presentaron complicaciones estenosantes o penetrantes durante los primeros 90 días y hasta el 50% durante los 20 años de seguimiento. Se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones la afectación ileal y la enfermedad perianal. Se obtuvieron datos similares en una cohorte de 181 pacientes del grupo ACCESS de Asia-Pacífico (29), en el que el 15,5% de los pacientes presentaron complicaciones estenóticas y el 11,2% complicaciones penetrantes en los primeros 90 días desde el diagnóstico. En otra cohorte noruega (63), la aparición de al menos una complicación estenótica o penetrante se asoció con la afectación ileal (L1), pero no con la colónica ni con la ileocolónica. Además, el desarrollo de estenosis se asoció con la afectación ileal, pero no con el resto de las localizaciones ni con la edad, mientras que el desarrollo de complicaciones penetrantes se asoció con la edad menor de 40 años, pero no con la localización.

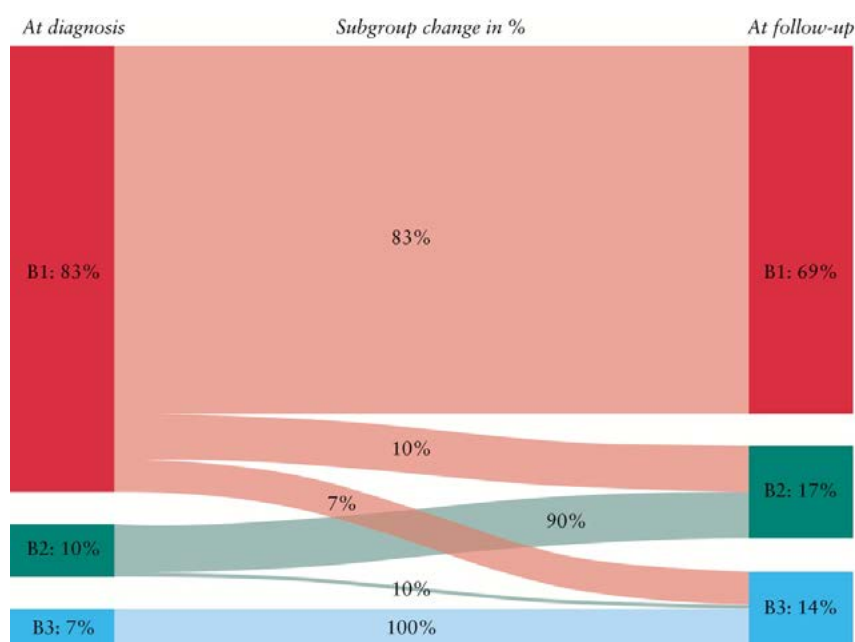


Figura 4. Patrón de enfermedad al diagnóstico y a los siete años de seguimiento en una cohorte danesa prospectiva (61)

1.3.2.3 Enfermedad perianal

La EC se puede asociar a lesiones a nivel perianal entre las que se encuentran los colgajos cutáneos, lesiones en el canal anal como fisuras, úlceras y estenosis, fístulas y abscesos y neoplasias (64). En un metaanálisis en el que se analizaron datos de doce estudios de cohortes poblacionales (65), la prevalencia de enfermedad perianal (EPA) fue del 18,7% (IC 95%, 12,5%-27%), con un riesgo acumulado de EPA al año, a los cinco años y a los diez años del 14,3%, 17,6% y 18,9% respectivamente. Hasta el 3,8% de los pacientes desarrollaron EPA antes del diagnóstico de la EC luminal. Se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de EPA la localización colónica, la localización rectal, el sexo masculino y la edad joven al diagnóstico. En uno de los estudios que se incluyeron en el metaanálisis de una cohorte neozelandesa (66), el 17,2% presentaron EPA más de seis meses antes del diagnóstico de EC, el 26,9% presentaron EPA entre los seis meses previos y los seis meses posteriores al diagnóstico de EC y el 55,9% presentaron EPA pasados más de seis meses tras el diagnóstico de EC.

1.3.2.4 Curso clínico

Al igual que en la CU, los cuatro patrones de comportamiento previamente descritos e ilustrados en la figura 2, son también aplicables para la EC y del mismo modo que en la CU, una limitación importante es la ausencia de una definición estandarizada y validada tanto de remisión como de brote (67). En una cohorte prospectiva noruega con 197 pacientes (63), se observó una tasa acumulada de brote del 53%, 85% y 90% al año del diagnóstico, a los cinco años y a los diez años respectivamente. Analizado por periodos, entre el diagnóstico y el primer año, presentaron un riesgo acumulado de brote del 54%; entre el primer y el quinto año de seguimiento del 79%; y entre el quinto y el décimo año de seguimiento, del 56%. De este modo, hasta el 44% de los pacientes mantuvieron la remisión en el segundo intervalo de seguimiento de 5 años, relacionándose la remisión en este periodo de forma inversa con la edad inferior a 40 años. En esta cohorte, el 43% siguieron el patrón de comportamiento representado en la curva 1 de la figura 2, el 3% la curva 2, el 19% la curva 3 y el 32% la curva 4. Se asociaron a un curso crónico y recurrente el uso de corticoides intravenosos para el tratamiento del primer brote (OR 2,32, IC 95% 1,04-5,14) y la edad inferior a los 40 años (OR 2,63, IC 95% 1,18-5,88). En la cohorte ACCESS de Asia-Pacífico (29), en el primer año de seguimiento, el 85% de los pacientes se encontraban en remisión, el 12% presentaban una actividad leve y el 2% una actividad moderada, con un 2% de pacientes con actividad severa al diagnóstico, pero no al año de seguimiento. En el estudio IBSEN (59), durante los cinco años de seguimiento, hasta el 86% de los pacientes presentaron un brote. En otra cohorte danesa en la que se incluyeron 213 pacientes con EC (30), el riesgo acumulado de brote al año, a los cinco años y a los siete años fue del 40%, 63% y 66% respectivamente. De los pacientes que presentaron un brote, el 54% presentaron su segundo brote en los dos años siguientes y de éstos, el 56% presentaron un tercer brote en los dos años siguientes. En ésta, se identificaron como factores de riesgo para la recaída el hábito tabáquico (HR 1,65, IC 95% 1,11-2,44), mientras que la edad mayor o igual a 40 años en el momento del diagnóstico se identificó como un factor protector (HR 0,58, IC 95% 0,39-0,85).

1.3.2.5 Hospitalización y reingreso

En un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios de cohortes con EC (37), la mediana de riesgo acumulado de hospitalización fue del 31,2%, 41,8% y 48,9% al año de diagnóstico, a los tres años y a los cinco años, respectivamente. Tras la incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico, este riesgo, fue del 25,6%, 33,7% y 40% al año del diagnóstico, a los tres años y los cinco años, respectivamente. La incidencia acumulada de hospitalización a los diez años se estimó entre el 59% y el 72% y la mediana de riesgo de reingreso tras un primer ingreso en relación con la EC fue del 32,3%. En una antigua cohorte danesa de 1962 a 1987 (68), el 83% de los pacientes con EC precisaron un ingreso en el primer año de diagnóstico, disminuyendo en los cinco años sucesivos el porcentaje de pacientes que necesitaron hospitalización, que se estabilizó en una tasa de alrededor de un 20% por año. En un estudio poblacional canadiense posterior (69), entre 1994 y 2001, aproximadamente el 25% de los pacientes con EC precisaron un ingreso a causa de la enfermedad durante los siete años de seguimiento. En esta cohorte, solo el 4% y el 1% precisaron dos y tres reingresos en un año, respectivamente. El tiempo medio de estancia hospitalaria fue 9,1 días en el periodo 2000-2001, inferior a los 10,3 días entre 1994 y 1995. En la cohorte Epi-IBD (70) que incluyó a centros de veintidós países europeos e Israel, en la que se incluyeron 422 pacientes con EC y que se siguieron durante cinco años, el 36% precisó hospitalización a causa de la EC y el 23% necesitó de ingreso en el primer año tras el diagnóstico. La mediana de tiempo para la primera hospitalización fue de seis meses y la mediana de hospitalizaciones por paciente fue una. En este estudio, el patrón penetrante y estenosante fueron factores de riesgo para el ingreso hospitalario, mientras que el uso de inmunomoduladores fue un factor protector. En una revisión sistemática de la tendencia global de hospitalización en EII (39), la hospitalización por EC en los países industrializados en fase de acumulación de prevalencia mostró una tendencia a la estabilización, mientras que en los países de industrialización reciente en fase de aceleración de incidencia se observó un aumento significativo de la tasa de ingresos. En una cohorte californiana (71) que incluyó a 2.892 pacientes con EC entre 1998 y 2005, se observó una disminución de la tasa de hospitalización de un 33%.

1.3.2.6 Cirugía

Es importante tener en cuenta que la cirugía en la EC no es curativa. En un metaanálisis de veintidós estudios poblacionales de cohortes (44) se estimó el riesgo de cirugía en pacientes con EC desde el año 2000 en un 12,3%, 18% y 26,2% al año, a los cinco años y a los diez años desde el diagnóstico. Estos resultados suponen un descenso significativo con respecto a los datos previos al año 2000, en los que el riesgo de cirugía era del 23,6%, 35,7% y 46,5%, respectivamente. El riesgo acumulado de una segunda intervención a los cinco y a los diez años fue del 17,7% y 31%, respectivamente. Estos datos coinciden con otro metaanálisis previo de estudios poblacionales de cohortes (72) en el que también se observó una disminución significativa del riesgo de cirugía en pacientes con EC en las últimas seis décadas. En este estudio se estimó que el riesgo de cirugía para aquellos casos diagnosticados después del año 2000 era de un 12,6% y 24,2% al año y a los cinco años desde el diagnóstico. Estos datos sobre la disminución de la necesidad de cirugía en los últimos años son consistentes con el impacto de los fármacos biológicos en otros aspectos de la EC. En otro metaanálisis de diez estudios poblacionales (73) se estimó que, tras una primera cirugía, el riesgo global de una segunda intervención era del 28,7% y a los cinco y diez años tras la primera cirugía el riesgo de una segunda intervención era del 24,2% y del 35%, respectivamente. En una cohorte del condado de Olmsted (74) de 310 casos incidentes de EC diagnosticados entre 1970 y 2004, el riesgo acumulado de cirugía a los veinte años del diagnóstico fue del 58%. En este estudio se identificaron como factores de riesgo para la cirugía el sexo masculino (HR 1,6, IC 95% 1,02-2,4), el hábito tabáquico en los noventa primeros días tras el diagnóstico (HR 1,7, IC 95% 1,1-2,7), la localización ileocolónica (HR 3,3, IC 95% 1,8-5,8), la afectación de intestino delgado (HR 3,4, IC 95% 1,9-6,1), la afectación del tracto digestivo superior (HR 4, IC 95% 1,2-13,8), el tratamiento con corticoides en los primeros noventa días tras el diagnóstico (HR 1,6, IC 95% 1,03-2,5) y el patrón penetrante (HR 2,8, IC 95% 1,1-6,7). En la cohorte europeo-israelí Epi-IBD (70), el 22% de los pacientes se sometieron a una cirugía durante los cinco años de seguimiento y en el 13% la cirugía se realizó en el primer año tras el diagnóstico. En la cohorte ACCESS de Asia-Pacífico (29) en la que se incluyeron a 181 pacientes con EC y se siguieron desde 2011 a 2013, el 12,3% precisó cirugía en algún punto del seguimiento y, de éstos, el 73% en el primer año desde el diagnóstico, con una mediana de tiempo hasta la primera

cirugía de dos meses. Se identificaron como factores de riesgo para la cirugía el patrón penetrante, el cual incrementaba en hasta siete veces el riesgo de cirugía (HR 7,67, IC 95% 3,93-14,96) y el patrón estenosante, aunque no alcanzó la significación estadística, también mostraba una tendencia a mayor riesgo de cirugía. Las localizaciones colónica (HR 0,15, IC 95% 0,09-0,24) e ileocolónica (HR 0,3, IC 95% 0,08-1,17) se relacionaron con un menor riesgo de cirugía en comparación con la afectación ileal.

1.3.2.7 Recurrencia posquirúrgica

Como se ha indicado anteriormente, la cirugía en la EC no es un tratamiento curativo y tras ésta, la actividad inflamatoria puede volver a aparecer dando lugar a lo que se conoce como recurrencia posquirúrgica. La recurrencia posquirúrgica se puede definir desde un punto de vista endoscópico, clínico y quirúrgico. Desde un punto de vista endoscópico entre el 30% y el 90% de los pacientes presentan recurrencia endoscópica de la enfermedad en los doce primeros meses tras la cirugía y a los cinco años la recurrencia está presente de forma prácticamente universal. Desde un punto de vista clínico la recurrencia ocurre en entre el 20% y el 40% de los pacientes en los doce primeros meses tras la cirugía y en entre el 35% y 50% de los pacientes a los cinco años de la cirugía (75). Desde un punto de vista quirúrgico, entendido como la necesidad de una segunda intervención, a los cinco años se ha estimado en el 24,7% y a los diez años en el 35%, como se ha detallado anteriormente (73).

1.3.2.8 Mortalidad

Según indican resultados de distintos estudios, los pacientes con EC presentan una mortalidad superior a la población general. En un metaanálisis publicado en 2007 (76) en el que se incluyeron y analizaron trece estudios poblacionales, los pacientes con EC presentaron un riesgo de mortalidad ajustado por edad 50% superior a la población general, con una TME de 1,52 (IC 95%, 1,32-1,64). Este incremento en la mortalidad se observó que variaba entre distintos países. Por ejemplo, Reino Unido presentaba una TME de 1,42, Escandinavia de 1,5 e Italia de 1,38. Además de por región geográfica, también se observaron diferencias entre los centros de atención sanitaria. Así, la TME fue significativamente mayor en hospitales y centros de referencia, con TME de 1,73 y 2,06 respectivamente, en comparación con aquellos estudios

realizados en la comunidad, con una TME de 1,43. Cabe destacar también que se observaron diferencias significativas en la mortalidad en distintos periodos de tiempo. Los pacientes diagnosticados antes de 1970 presentaron una TME de 1,8, en comparación con el 1,48 que presentaron aquellos diagnosticados después de 1970. Desde entonces la TME se mantuvo estable, con una TME combinada de la década de 1990 y 2000 de 1,48. Estos resultados son consistentes con otro metaanálisis de estudios poblacionales publicado en 2010 (77) y en el que se analizaron nueve estudios. En éste se observó también una TME significativamente aumentada de 1,39 (IC 95%, 1,30-1,49). Analizando las causas específicas de mortalidad, hallaron una mortalidad aumentada por cáncer (TME 1,5, IC 95% 1,18-1,92) y en particular cáncer de pulmón (TME 2,72, IC 95% 1,35-5,45), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (TME 2,55, IC 95% 1,19-5,47), enfermedades gastrointestinales (TME 6,76, IC 95% 4,37-10,45) y enfermedades genitourinarias (TME 3,28, IC 95% 1,69-6,35). En una cohorte finlandesa (35) de 5.315 pacientes con EC también se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, con una TME de 1,33 (IC 95% 1,21-1,46) y relacionándose con mayor mortalidad por enfermedades pulmonares (2,01, IC 95% 1,39-2,8), infecciones (4,27, IC 95% 2,13-7,63), cáncer biliar (4,51, IC 95% 1,23-11,5) y neoplasias hematológicas (2,95, IC 95% 1,85-4,45). En otra cohorte nacional sueca (36) con 25.582 pacientes con EC también se identificó un aumento del riesgo de mortalidad con una HR de 1,6 (IC 95% 1,6-1,7).

1.3.2.9 Riesgo de cáncer colorrectal y neoplasia extraintestinal

Los pacientes con EC presentan un riesgo global significativamente superior a la población general de cáncer (RR 1,35, IC 95% 1,24-1,46) (47).

Con respecto al CCR y las neoplasias de intestino delgado, los pacientes con EC también tienen mayor riesgo de aparición de éstos. En un metaanálisis de ocho estudios (78), los pacientes con EC presentaron una tasa de incidencia (TI) de CCR de 2,08 (IC 95% 1,43-3,02) y de cáncer de intestino delgado de 22,01 (IC 95% 9,1-53,25). Otro metaanálisis previo (79) reveló resultados similares, con una TI de CCR de 1,9 (IC 95% 1,4-2,5) y de cáncer de intestino delgado de 27,1 (IC 95% 14,9-49,2).

También se ha asociado la EC con un aumento significativo del riesgo de neoplasias extraintestinales. En un metaanálisis de quince estudios (53) recientemente publicado, la TI de neoplasias extraintestinales en pacientes con EC fue de 1,43 (IC 95% 1,26-1,63). En este metaanálisis la EC se asoció de forma significativa al riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas (TI 2,22, IC 95% 1,41-3,48), hepatobiliares (TI 2,31, IC 95% 1,25-4,28), hematológicas (TI 2,4, IC 95% 1,81-3,18) y pulmonares (TI 1,53, IC 95% 1,23-1,91). Otro metaanálisis que incluyó veinticuatro estudios (47) obtuvo resultados similares con respecto al riesgo de neoplasias extraintestinales, con un RR de 1,49 (IC 95% 1,26-1,76). En éste, la EC se asoció con un mayor riesgo de cáncer de vía biliar (RR 3,24, IC 95% 1,77-5,94), hepático (RR 2,18, IC 95% 1,69-2,82), pancreático (RR 1,71, IC 95% 1,17-2,51), hematológico (RR 2,79, IC 1,86-4,19), linfoma (RR 1,72, IC 95% 1,29-2,28), linfoma no Hodgkin (RR 2,26, IC 95% 1,43-3,56), leucemia (3,39, IC 95% 1,12-10,2), cáncer cutáneo (RR 1,77, IC 95% 1,52-2,06), melanoma (RR 1,31, IC 95% 1,13-1,53) y no melanoma (RR 3,58, IC 95% 1,53-8,4) y cáncer de vía aérea (RR 1,24, IC 95% 1,05-1,48) y pulmón (RR 1,49, IC 95% 1,32-1,68).

1.4. Manifestaciones y complicaciones extraintestinales

Las manifestaciones extraintestinales (MEIs) se han definido como una patología inflamatoria en un paciente con EII que se localiza fuera del intestino y para la que la patogénesis es o bien dependiente de la extensión/translocación de las respuestas inmunes intestinales o bien un evento inflamatorio independiente perpetuado por la EII o que comparte una predisposición genética o un factor ambiental común a la EII (80). Por otro lado, tendríamos las complicaciones extraintestinales, las cuales son causadas por la enfermedad en sí y sus tratamientos y corresponderían a la malaabsorción de nutrientes, osteoporosis, neuropatías periféricas, litiasis renales, litiasis biliares y los efectos adversos derivados de los tratamientos (81). Éstas vienen recogidas en la tabla 1.

La prevalencia de las MEIs es controvertida y va a variar entre las estimaciones dependiendo de los métodos para la obtención de los datos, la región geográfica o la definición de MEI. De este modo, varía según algunas estimaciones entre el 31% en el caso de la EC y el 43% en el caso de la CU, aunque también otras estimaciones las sitúan entre el 6% y el 46,6% (82). En un metaanálisis de treinta y tres estudios (83) publicado recientemente, se estimó la prevalencia de al menos una manifestación articular, cutánea u oftalmológica en EII en un 24% y, distinguiendo entre CU y EC, en un 27% y 35%, respectivamente. Además, hasta en el 25,8% de los pacientes con EII, las MEIs pueden aparecer antes del diagnóstico de la propia EII, con una mediana de presentación de cinco meses antes del diagnóstico (rango 0-25 meses) y en el 74,2% restante de los casos, las MEIs se presenta después del diagnóstico de EII, con una mediana de 92 meses (rango 29-183 meses) (84).

Tabla 1. *Manifestaciones y complicaciones extraintestinales de la EII. Adaptado de Hedin et al. (80)*

Sistema o aparato	Manifestaciones extraintestinales	Complicaciones extraintestinales	Patologías asociadas de mecanismo incierto
Osteoarticular	Espondiloartritis	Alteraciones metabolismo óseo (osteoporosis/osteopenia)	Artralgia no inflamatoria
Oftalmológico	Uveítis Epiescleritis Escleritis	Cataratas en relación con el tratamiento farmacológico	
Oral, aural y nasal	EC oral Granulomatosis orofacial EC metastásica		Hipoacusia neurosensorial
Cutánea	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Síndrome de Sweet EC metastásica	Reacciones cutáneas farmacológicas Cáncer cutáneo inducido por el tratamiento Hipersensibilidad al tratamiento	Vitíligo Psoriasis Eczema Epidermolisis bullosa adquirida Poliarteritis nodosa cutánea Hidradenitis supurativa
Urogenital	EC metastásica	Nefrolitiasis Amiloidosis Glomerulonefritis tubulointersticial farmacológica	
Hepato-bilio-pancreática	Colangitis esclerosante primaria	Trombosis vena porta Amiloidosis hepática Daño hepático inducido por fármacos Pancreatitis medicamentosas	Hepatitis autoinmune Hepatitis granulomatosa Pancreatitis autoinmune
Neurológico		Neuropatía periférica (medicamentosa o nutricional) Trombosis venosa sinus Ictus	Desmielinización central
Cardiovascular		Cardiopatía isquémica Isquemia mesentérica Ictus	
Pulmonar		Fibrosis pulmonar farmacológica	Enfermedad pulmonar bronquial y parenquimatosa inflamatoria
Coagulopatía		Enfermedad tromboembólica venosa	
Endocrino		Cushing y Addison medicamentoso Diabetes medicamentosa	Diabetes tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmune
Infeccioso		Infecciones sistémicas y locales secundarias a la inmunosupresión; complicaciones sépticas de la EII o cirugía	

1.5. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la EII, no hay una única prueba definitiva, sino que se basa en una combinación de hallazgos clínicos, bioquímicos, fecales, endoscópicos, de técnicas de imagen e histopatológicos (85).

1.5.1 Marcadores bioquímicos

Se han estudiado diversos para el diagnóstico de la EII. Debido a su amplia disponibilidad en nuestro medio, la proteína C reactiva (PCR) es uno de los más ampliamente utilizados. En un metaanálisis (86) en el que se analizó la utilidad de la PCR en pacientes con diarrea crónica, niveles elevados de PCR fueron predictivos de EII. Niveles superiores a 1,7 mg/dL tuvieron un valor predictivo de EII superior al 52% y niveles superiores a 2,7 mg/dL con una posibilidad superior al 90% de EII. Es importante destacar que los pacientes con EII también pueden tener valores normales de PCR. La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un medidor indirecto de inflamación que también se ha utilizado en el diagnóstico y seguimiento de la EII. Sin embargo, su utilidad es más limitada que la PCR debido a que sus niveles se alteran por múltiples factores, como la anemia, la policitemia, otras enfermedades y situaciones fisiológicas como el envejecimiento o el embarazo, reduciendo su rentabilidad en la EII (87). Otros hallazgos analíticos que se relacionan con EII son la leucocitosis, la trombofilia, la elevación del fibrinógeno o la hipoalbuminemia (88).

1.5.2 Estudios fecales

Uno de los marcadores fecales más ampliamente utilizados en la actualidad para el estudio de la diarrea crónica es la calprotectina fecal. La calprotectina es un complejo proteico citosólico expresado por los neutrófilos. Los niveles de calprotectina fecal se correlacionan con el número de neutrófilos presentes en la luz intestinal, permitiendo la detección de una respuesta inflamatoria intestinal (89). La calprotectina ha demostrado ser útil para el cribado de pacientes con diarrea crónica, permitiendo la diferenciación entre cuadros de origen orgánico y funcional y también en el caso de la EII, para la monitorización de la actividad, control de respuesta al tratamiento o la predicción de brote (90). Según las guías de práctica clínica,

valores de calprotectina entre 50-100 $\mu\text{g/g}$ hacen muy improbable la presencia de inflamación intestinal, mientras que valores por encima de 150 $\mu\text{g/g}$ o 250 $\mu\text{g/g}$ se asocian a presencia de inflamación endoscópica en pacientes diagnosticados tanto de CU como de EC (91). Otros marcadores fecales disponibles, también derivados de proteínas de los neutrófilos, son la lactoferrina fecal, la elastasa o la lisozima, aunque su sensibilidad parece ser inferior a la calprotectina (85).

1.5.3 Endoscopia en EII

La endoscopia juega un papel fundamental en el diagnóstico de la EII. La endoscopia no sólo permite la exploración de los tramos más frecuentemente afectados, colon e íleon, sino que permite también la obtención de material para estudio histológico. Los hallazgos endoscópicos contribuyen de forma fundamental al diagnóstico de EII, siendo posible diferenciar entre CU y EC en la mayoría de los casos, además de excluir otras posibles etiologías como colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis peridiverticular o colitis medicamentosa. La colonoscopia es una prueba segura con escasa tasa de complicaciones en pacientes con EII, exceptuando el cuadro de megacolon tóxico, en el que la colonoscopia está contraindicada por las potenciales complicaciones. Clásicamente, los hallazgos descritos en la colonoscopia en la CU son el edema, la pérdida del patrón vascular, eritema, friabilidad, erosiones, úlceras y pseudopólipos, siguiendo una distribución en pacientes sin tratamiento previo con un inicio de las lesiones a nivel rectal y una extensión proximal con una transición gradual hacia mucosa normal. En el caso de la EC, muchos de los hallazgos descritos en la CU también aparecen, con unas características distintivas clásicas que son las úlceras aftosas, patrón en empedrado y una afectación discontinua, con mucosa sana entre las lesiones (92). Además, la colonoscopia ayuda a monitorizar la actividad, valorar la respuesta al tratamiento y la vigilancia de la aparición de lesiones preneoplásicas (93).

La endoscopia digestiva alta se recomienda en aquellos pacientes con EC que presenten sintomatología digestiva alta como náuseas, vómitos o dispepsia, pero no su realización rutinaria a pacientes asintomáticos o recién diagnosticados de EII (85). En la EC, a nivel esofágico, los segmentos más frecuentemente afectados son el esófago medio y distal y los hallazgos endoscópicos más frecuentes son la presencia de eritema, edema, erosiones,

úlceras, fístulas, estenosis o formaciones polipoideas, siendo estos hallazgos con frecuencia indistinguibles de otras patologías esofágicas benignas y malignas. A nivel gástrico, la EC se caracteriza por erosiones y úlceras (94).

La videocápsula endoscópica es un procedimiento que permite la evaluación del intestino delgado mediante un dispositivo inalámbrico con forma de cápsula que se ingiere por vía oral y que se desplaza a través del tracto digestivo mediante la motilidad intestinal normal. Éste permite la visualización del intestino delgado de forma completa en más del 85% de los casos. Su utilidad se fundamenta en su baja invasividad y en su capacidad diagnóstica además de su alto valor predictivo negativo cuando es normal (93). Los hallazgos típicos son eritema, erosiones, úlceras o estenosis (92). Una de las principales limitaciones de la cápsula es el potencial riesgo de retención de ésta, entendida como la ausencia de expulsión en dos o más semanas. Por este motivo en pacientes con enfermedad estenosante conocida o con antecedente de obstrucción intestinal no se recomienda su uso y, en el caso de pacientes con sospecha de enfermedad estenosante se recomienda la realización previa de una prueba de imagen, aunque ésta no excluye por completo el riesgo de retención. El riesgo varía entre el 1,4% y el 2,6% en pacientes con sospecha de EC y hasta el 13,4% en pacientes con enfermedad diagnosticada. La retención puede ser asintomática o asociar sintomatología oclusiva, siendo posible según la forma de presentación y localización un manejo médico, endoscópico o quirúrgico (95). Debido al riesgo de retención de la cápsula convencional en EC, se desarrolló la cápsula reabsorbible Patency (Medtronic, Minneapolis, E.E.U.U), la cual permite evaluar la permeabilidad luminal del tracto gastrointestinal de forma no invasiva antes de la realización de la cápsula endoscópica convencional. Se trata de una cápsula cilíndrica de celofán que contiene lactosa mezclada con bario y cuya cobertura impide el paso del flujo intestinal. En caso de permanecer en el intestino durante más de 30 horas, la cobertura se erosiona permitiendo la penetración del flujo intestinal en su interior con la subsecuente disolución de la cápsula. Al contener bario, se puede detectar mediante pruebas de imagen como una radiografía abdominal (96). Su uso se suele recomendar en pacientes con mayor riesgo de retención de la cápsula convencional, como pacientes con EC diagnosticada, o aquellos con cirugías abdominales previas, radioterapia abdominal o pélvica (97,98).

La enteroscopia asistida por balón, debido a la disponibilidad de alternativas menos invasivas y con alta rentabilidad diagnóstica, tiene un papel limitado en la evaluación inicial de los pacientes con EC, siendo de utilidad para el estudio endoscópico e histológico de lesiones identificadas mediante otras modalidades diagnósticas de intestino delgado (92).

1.5.4 Histología

Los hallazgos anatomopatológicos son fundamentales en el proceso diagnóstico de la EII, ya que permitirán diferenciar tanto entre CU y EC en la mayoría de los casos, como excluir otras etiologías. En un consenso europeo publicado en 2013 (99), se describen los hallazgos microscópicos característicos de la CU y la EC para poder establecer ambos diagnósticos y vienen recogidos en la tabla 2. En el caso de la CU, cuatro características son las que tienen mayor relevancia: la arquitectura mucosa, la celularidad de la lámina propia, la infiltración neutrofílica y la anormalidad del epitelio. En el caso de la EC, la inflamación crónica focal y discontinua, la distorsión arquitectural de las criptas de forma focal y los granulomas no relacionados con la afectación de las criptas son los hallazgos de mayor relevancia diagnóstica (100).

Tabla 2. *Características microscópicas empleadas en el diagnóstico de la EII.*
Adaptado de Magro F et al. (99)

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<i>Irregularidad en la arquitectura de las criptas</i>	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
<i>Inflamación crónica</i>	Disminuye proximalmente	Variable
<i>Afectación parcheada</i>	Infrecuente	Variable
<i>Localización</i>	Superficial. Transmucosa. Ocasionalmente submucosa	Transmural
<i>Serositis</i>	Ausente salvo en colitis fulminante	Presenta
<i>Agregados linfoides</i>	Frecuentes en mucosa y submucosa	Frecuentes y transmurales
<i>Granulomas</i>	Ausentes	Presentes
<i>Inflamación aguda</i>	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
<i>Polimorfos epiteliales en criptas</i>	Difusos (continuos)	Focal (discontinuos)
<i>Abscesos crípticos</i>	Frecuentes	Infrecuentes
<i>Depleción mucinosa</i>	Presente, marcada	Infrecuente, leve
<i>Hiperplasia neuronal</i>	Rara	Frecuente
<i>Hipertrofia muscular</i>	Ausente	Presente
<i>Metaplasia células Paneth</i>	Presente	Infrecuente
<i>Metaplasia glándulas pilóricas</i>	Rara	Presente

1.5.5 Técnicas de imagen

Tradicionalmente, la ileocolonoscopia con toma de biopsias ha sido la prueba escogida para el diagnóstico y monitorización de los pacientes con EII. Sin embargo, la ileocolonoscopia no siempre se puede realizar de forma completa, además de presentar desventajas asociadas a su carácter invasivo y potencial riesgo de complicaciones. Como consecuencia de esto y de los avances y mayor disponibilidad de las pruebas de imagen, el uso de éstas se ha extendido y establecido en la EII. Las más utilizadas actualmente son la enterografía mediante tomografía computarizada (entero-TC) o mediante resonancia magnética (entero-RM) además de la ecografía abdominal e intestinal. Éstas son de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la enfermedad y la detección de complicaciones. Debido al carácter progresivo y destructivo de la EC, además de su potencial capacidad para producir afectación no solo luminal, sino también complicaciones extraluminales, es en ésta donde las pruebas de imagen adquieren mayor relevancia y utilidad en comparación con la CU. La ecografía abdominal presenta las ventajas de ser una prueba accesible, de bajo coste y amplia disponibilidad, además de tener una elevada sensibilidad (80%-90%) y especificidad (93%-98%) para la evaluación de la enfermedad a nivel del íleon terminal, disminuyendo su utilidad para el estudio de la enfermedad proximal al íleon terminal. La entero-RM y entero-TC tienen también una elevada sensibilidad (78%-93% la entero-RMN y 74%-93% la entero-TC) y especificidad (85%-94% la entero-RMN y 64%-100% la entero-TC), presentando la ventaja de permitir la evaluación de tramos de intestino proximal y la no dependencia del operador (101). Un metaanálisis (102) que comparó la capacidad diagnóstica en EII de la ecografía abdominal, la entero-RMN, la entero-TC, la gammagrafía y el PET-TC no encontró diferencias significativas entre ellas. Debido a la ausencia de radiaciones ionizantes, la entero-RMN o la ecografía abdominal se suelen priorizar por encima de la entero-TC. Este aspecto es de gran relevancia debido al carácter crónico de la EII. Un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios con 1.704 participantes (103) y en el que se evaluó la exposición a radiaciones ionizantes en pacientes con EII sometidos a pruebas diagnósticas, el 8,8% (IC 95% 4,4%-16,8%) de los pacientes con EII recibieron dosis de radiación potencialmente dañinas, definidas como ≥ 50 mili-sieverts y que serían equivalentes a cinco TC de abdomen. Analizando por tipo de EII, la

prevalencia estimada de exposición a niveles de radiación potencialmente dañinos en EC es del 11,1% y del 2% en CU. En este estudio, se relacionó con mayor exposición el uso de corticoides y la cirugía asociada a la EII.

1.5.6 Retraso diagnóstico

Las diferencias en la presentación clínica entre ambas suponen un retraso diagnóstico significativo en la EC con respecto a la CU. La mediana en el retraso diagnóstico de EII se ha estimado entre los dos y los cinco meses (104). En la mayoría de los estudios, el retraso diagnóstico de la CU se sitúa entre los dos y cuatro meses mientras que en la EC este retraso se sitúa entre los siete y nueve meses (105–108). En el caso de la EC, se han identificado como factores de riesgo independientes para el retraso diagnóstico la edad inferior a cuarenta años y la afectación ileal (105). Este retraso diagnóstico no está exento de consecuencias, habiéndose relacionado con peores resultados como un incremento en la necesidad de cirugía intestinal tanto en pacientes con CU como EC (109) y en el caso concreto de la EC también con un aumento del riesgo de complicaciones y con la presencia de estenosis al diagnóstico (107).

1.6. Tratamiento

1.6.1 Objetivos del tratamiento

En el consenso STRIDE-II (110), en el cual se definen los objetivos terapéuticos en EII, se distinguen objetivos terapéuticos a corto, medio y largo plazo (figura 5). Como objetivo inmediato o a corto plazo se encuentra la respuesta clínica, entendida como una disminución de más del 50% en escalas de evaluación de respuesta como la patient-reported outcomes (PRO2) tanto en CU como en EC. La remisión clínica y bioquímica se plantean como objetivos a medio plazo. La remisión clínica se define en CU como un índice de Mayo parcial <3 y ningún ítem >1 mientras que en EC se define como un índice de Harvey-Bradshaw <5 . La remisión bioquímica se define como la normalización de la PCR y de la calprotectina fecal, considerando

valores objetivo de la calprotectina entre 100 y 200 µg/g. La curación endoscópica se plantea como un objetivo a largo plazo, mientras que la remisión histológica y transmural aún no se plantean como objetivos terapéuticos.

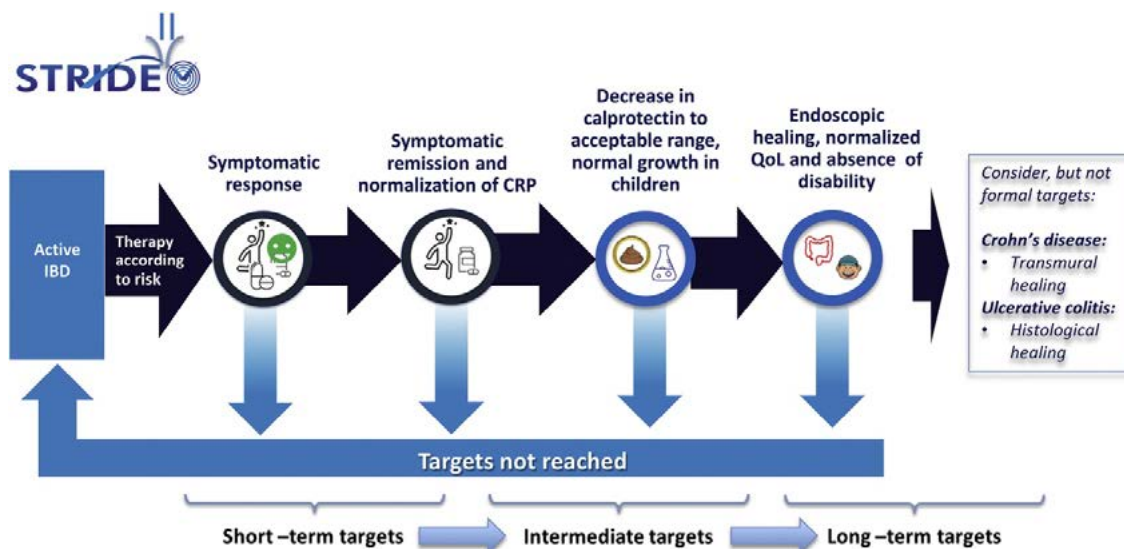


Figura 5. Objetivos terapéuticos en CU y EC. Tomado de Turner et al. (110)

1.6.2 Tratamiento farmacológico

El arsenal terapéutico en EII se ha incrementado en los últimos años. En el caso de la CU, los aminosalicilatos (5-ASA) son un pilar fundamental del tratamiento en aquellos pacientes que no presentan efectos adversos, tanto en periodos de actividad para inducir la remisión, como para el mantenimiento de la misma (111). Sin embargo, en el caso de la EC, hay controversia con respecto a su utilidad pese a que se ha estimado que hasta la mitad de los pacientes con EC reciben 5-ASA en algún punto de la enfermedad (112). Recientemente se han publicado revisiones Cochrane de estudios aleatorizados que no demostraron ventajas sobre el placebo para la inducción de la remisión en caso de la EC activa o para el mantenimiento de ésta (113,114), por lo que se está cuestionando su empleo en esta patología (115,116).

Los corticoides se han empleado en el tratamiento de la EII desde la década de los cincuenta (117). Desde el advenimiento de nuevos tratamientos para el mantenimiento de la remisión, la utilidad de los corticoides actualmente se limita al tratamiento de los brotes leves, moderados y graves, existiendo fórmulas tópicas, orales e intravenosas. Debido a sus efectos adversos a largo plazo como la diabetes mellitus, hipertensión, infecciones oportunistas, osteoporosis o fenómenos tromboembólicos, entre otros, no se postulan como un tratamiento de mantenimiento (118).

Entre los inmunomoduladores más empleados en el tratamiento de la EII se encuentran las tiopurinas y el metotrexato. Las tiopurinas se emplean en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU y EC con un curso corticodependiente o en combinación con un anti-TNF para la inducción de la remisión para disminuir el riesgo de inmunogenicidad. El metotrexato en CU no se recomienda dado que no ha demostrado ser superior a placebo, mientras que en el caso de la EC se recomienda para aquellos pacientes con un curso corticodependiente que no toleren las tiopurinas (119,120).

Los fármacos biológicos están dirigidos a inhibir distintas citocinas proinflamatorias e integrinas. Entre ellos encontramos los anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF como el infliximab, adalimumab, certolizumab o golimumab. Otro grupo serían los anti-interleucina 12/23 (anti-IL 12/23), como el ustekinumab, disponiendo también de biológicos dirigidos a la IL-23 como el mirikizumab y el risankizumab. Dentro de los anti-integrina disponemos de vedolizumab, un anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (118). De forma individualizada, dependiendo de cada paciente y considerando el perfil de efectos adversos y contraindicaciones de cada biológico, éstos se recomiendan para la inducción de la remisión en EC y CU con actividad moderada a grave en caso de respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional y para el posterior mantenimiento de la misma (119,120).

Otro grupo de fármacos frecuentemente empleado en el tratamiento de la EII son los inhibidores de la quinasa Janus (JAK). Entre ellos encontramos el tofacitinib, un inhibidor de todas las JAKs pero preferencialmente de la JAK1 y JAK 3, el cual se emplea en el tratamiento de la CU. El upadacitinib y filgotinib, ambos inhibidores selectivos de la JAK1, han sido recientemente aprobados para el tratamiento de la EII. El upadacitinib se emplea tanto en la EC

como en la CU moderada a grave para inducir la remisión, mientras que el filgotinib sólo está aprobado para el tratamiento de la CU moderada a grave para inducir la remisión (121).

1.6.3 Tratamiento quirúrgico

En CU, el tratamiento quirúrgico se recomienda en caso de brote grave sin respuesta al tratamiento de rescate con infliximab o ciclosporina o aquellos que presenten un deterioro clínico o complicaciones como perforación, hemorragia grave o megacolon tóxico, realizándose en este caso una colectomía subtotal e ileostomía y preservándose el recto para una reconstrucción en un segundo tiempo en caso de ser posible. La otra indicación de cirugía en CU es la persistencia de la actividad y sintomatología a pesar de optimización del tratamiento médico. La cirugía realizada con mayor frecuencia es la proctocolectomía con reservorio ileoanal (122).

En la EC, el tratamiento quirúrgico está indicado en aquellos pacientes sin respuesta a tratamiento médico o en aquellos que no deseen continuar con el tratamiento médico. El abordaje preferible es el laparoscópico frente a la laparotomía. En aquellos pacientes con enfermedad estenosante, la estricturoplastia es una alternativa a la resección en el caso de estenosis cortas inferiores a diez centímetros y es especialmente útil en el caso de que haya múltiples estenosis o la necesidad de preservar intestino. En caso de que haya múltiples estenosis próximas entre sí en un mismo segmento intestinal, una resección corta puede ser preferible a múltiples estricturoplastias. Para los abscesos intraabdominales, inicialmente se recomienda tratamiento antibiótico asociado o no a drenaje percutáneo radiológico, reservando la cirugía en caso de no respuesta. En las fístulas enterovesicales, enterovaginales y las fístulas enterocutáneas de alto débito, es necesaria la cirugía (122).

2. Calidad de vida

2.1 Definición y concepto de calidad de vida

La calidad de vida fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la percepción de un individuo de su situación vital en el contexto cultural y de sistema de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas estándares y preocupaciones (123).

Sin embargo, pese a toda la literatura disponible en torno a la definición del concepto de calidad de vida, no hay una definición única y universal del mismo. Así, es considerada por algunos autores como un concepto vago y etéreo del que mucha gente habla, pero sin una definición clara. En este sentido, puede ser considerado un concepto abstracto y su definición variaría al aplicarlo a un contexto concreto. Dependiendo de cada contexto concreto en el que se aplique este concepto, obtendremos una definición diferente, y dependiendo también del enfoque con el que se plantee la definición y el contexto, habrá unas limitaciones inherentes a ésta (124).

La calidad de vida se puede también definir como tener una buena vida, que sería lo mismo que tener una vida de gran calidad. Esta simplificación se hace necesaria debido a la gran cantidad de definiciones empleadas para este mismo concepto en el ámbito médico, muchas limitantes en su capacidad y potencial integrador, reduciéndolo a un único factor.

El concepto de una buena vida ha sido abordado a lo largo de la historia por las grandes religiones y doctrinas filosóficas, variando desde algo alcanzable a través de códigos de conducta prácticos, a actitudes positivas con respecto a la vida o a través de la reflexión y búsqueda interior. El concepto de una buena vida está íntimamente ligado a la cultura de cada individuo. Estas nociones de buena vida se pueden separar groseramente entre tres grupos:

1. La calidad de vida *subjetiva* es cómo de buena una persona siente que es su vida. Cada individuo valora personalmente cómo ve las cosas y sus sentimientos y nociones. Si un individuo está contento con su vida y es feliz son aspectos que se reflejan en la calidad de vida subjetiva.

2. La calidad de vida *existencial* se traduce en como de buena es la vida de uno en un plano más profundo. Se asume que el individuo tiene una naturaleza más profunda que merece ser respetada y con la que cada uno debe vivir en armonía. Podemos pensar que una serie de necesidades de nuestra naturaleza biológica deben ser atendidas o que debemos vivir de acuerdo con ciertos ideales religiosos y espirituales establecidos por la naturaleza de nuestro ser.
3. La calidad de vida *objetiva* significa como la vida es percibida por el mundo externo. Esta visión está directamente influenciada por la cultura en la que cada uno vive. Ésta se revela en la habilidad de una persona para adaptarse a los valores culturales y nos refleja poco de la vida de esa persona. Un ejemplo sería el estatus social o símbolos de estatus de una persona.

Estos tres aspectos tienden a solaparse y pueden considerarse dentro de un espectro desde lo subjetivo a lo objetivo. Los elementos existenciales se encuentran en el centro porque unen lo objetivo y lo subjetivo, además de representar la profundidad de la propia humanidad. Así, este espectro que incorpora varias teorías de calidad de vida se ha definido como la *teoría integradora de la calidad de vida*, cuyos aspectos principales se representan en la figura 6 (125).

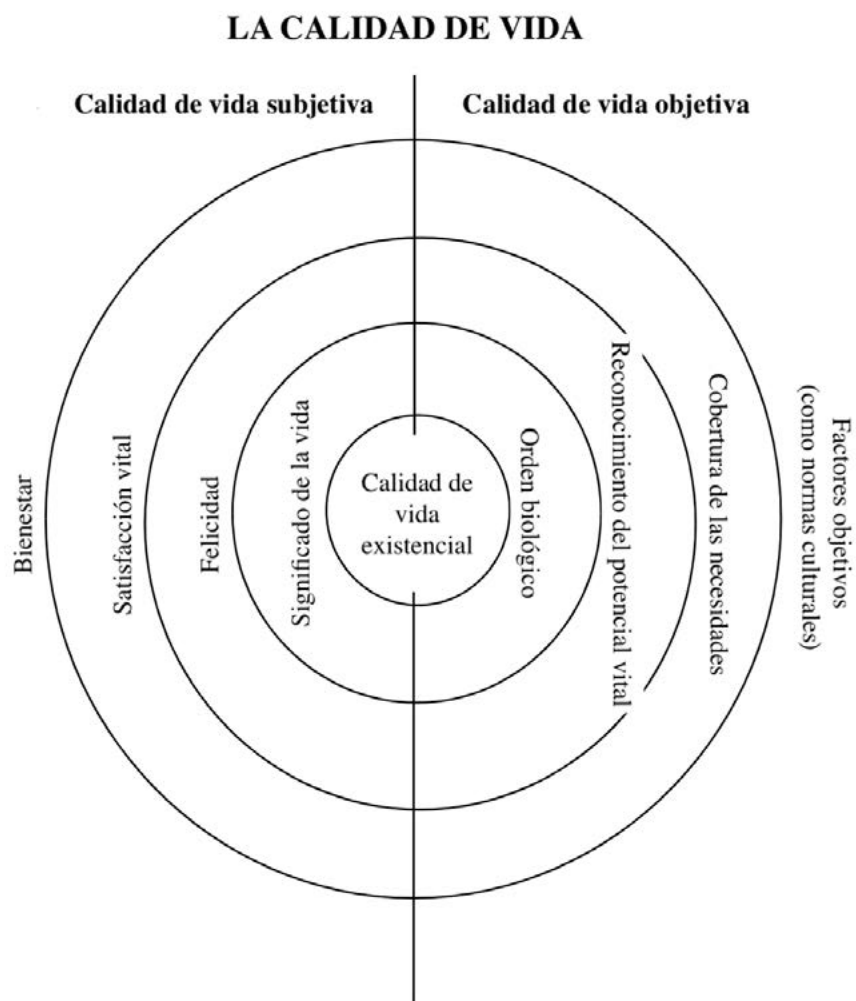


Figura 6. Teoría integradora de la calidad de vida. Adaptado de Ventegodt et al. (125)

2.2 Teoría integradora de la calidad de vida

2.2.1 Bienestar

El bienestar es uno de los aspectos más naturales de la calidad de vida subjetiva. La calidad de vida se evalúa desde la valoración individual de la propia calidad de vida. Cuando nos encontramos con alguien, muy frecuentemente preguntamos, “¿cómo estás?” o “¿cómo te va la vida?”. En este caso estamos demandando a la otra persona que nos haga una valoración de su calidad de vida. Estas preguntas suelen implicar una valoración espontánea de la vida en general, más que una descripción detallada de cuestiones vitales, las cuales son preguntas de mayor complejidad. La satisfacción vital y la felicidad son dimensiones de mayor profundidad y no tan directas como el bienestar.

Las preguntas sobre el bienestar suelen ir acompañadas de una explicación. Por ejemplo, “las cosas no están yendo bien en el trabajo” o “mi salud ya no es lo que era”. Esto significa que el bienestar está estrechamente relacionado con cómo funcionan las cosas en un mundo objetivo y con los factores externos de la vida.

En el caso de cuando hablamos sobre encontrarnos bien, generalmente no nos embarcamos en largas discusiones sobre el significado de la vida y asuntos profundos y existenciales o las aspiraciones que tenemos. El bienestar es algo diferente y más superficial que el significado de la vida, la cobertura de las necesidades y la realización personal.

La mayoría de la gente suele decir que se encuentra bien, pero solo unos pocos se atreven a abrir sus sentimientos y valorar su sentido de la vida. Tenemos por así decirlo una superficie que abrimos a todo el mundo y un mundo más profundo oculto al que muy poca gente tiene acceso, frecuentemente ni nuestras propias conciencias. La calidad de vida individual y espontánea puede parecer una cosa tan natural que puede ser esta la razón por la cual no se ha investigado.

2.2.2 Satisfacción vital

Cuando se le pregunta a la gente sobre si están satisfechos con su vida, frecuentemente encuentran algo que no está bien. La gente suele estar menos satisfecha con su vida en comparación con lo que su situación de bienestar pudiera indicar, es decir, que la gente tiene tendencia a estar bien, pero no a estar muy satisfechos, simplemente satisfechos y siempre hay algo que genera insatisfacción o desconcierto.

Estar satisfecho significa tener sensación de que la vida es tal y como debería ser. Cuando las expectativas propias, necesidades y deseos vitales se cumplen en el mundo que nos rodea, uno está satisfecho. Por lo tanto, la satisfacción es un estado mental, una entidad cognitiva.

Esta simetría puede establecerse de dos maneras: podemos intentar cambiar el mundo externo para que se adecúe a nuestros sueños o dejamos nuestros sueños porque son irreales y los adaptamos al mundo como es, creando así una consonancia entre el mundo externo y nuestros sueños. Ambas estrategias generan el mismo grado de satisfacción. Sin embargo, generan distintas vidas: una vida se acomoda a los sueños individuales y la otra es vivida con resignación; pero ambas vidas serán satisfactorias. Por ello, la satisfacción no implica necesariamente establecer el potencial vital, el cumplimiento de las necesidades o la habilidad para funcionar objetivamente bien en la vida. Personas con vidas difíciles, a través de una adaptación gradual mediante la resignación parecen estar satisfechos con sus vidas.

Uno puede estar satisfecho con su vida, pero sentirse mal interiormente. El proceso de adaptarse al ambiente puede llevar al individuo a comprometer sus sueños de una buena vida y generar la sensación de encontrarse perdido o de haberse fallado a uno mismo. Así, la persona puede no estar infeliz con la vida, pero considerar que no tiene sentido. De este modo, la satisfacción vital no es lo mismo que experimentar sentido en la vida. Es muy frecuente estar satisfecho, pero no ser completamente feliz.

Hay varias teorías clásicas sobre la satisfacción vital. Una de ellas es la teoría de la preferencia. Se formula típicamente de un modo en el que una buena vida reside en ver cómo

se alcanzan los objetivos o deseos de uno mismo. Se insiste en la idea de “ver” puesto que no es suficiente con que los objetivos se cumplan en sí, sino que uno tiene que experimentar que realmente es así. La calidad de vida se basa en si uno obtiene o no lo que desea. Esta teoría no distingue entre necesidades destructivas, autodestructivas o constructivas.

La mayoría de las teorías de calidad de vida actuales se basan en la satisfacción. La idea de satisfacción es fácil de utilizar y se presta a la reflexión y rumiación intelectual. Sin embargo, el problema de utilizar la satisfacción como la única medida de la calidad de vida es que una vida buena es más que sentirse simplemente satisfecho, implicando otros conceptos como la felicidad o el sentido de la vida.

2.2.3 Felicidad

La felicidad no es sólo estar contento y animado. Es un sentimiento especial que es deseado ypreciado, pero difícil de conseguir. La felicidad es algo profundo en el individuo que implica un balance o simetría.

La felicidad está estrechamente asociada con el cuerpo, pero no limitada a éste. Comprende de forma global la existencia del individuo y se significa mediante la intensidad de una determinada experiencia, que también es el caso de la infelicidad. La intensidad de la experiencia es una dimensión que no separa la felicidad de aspectos más superficiales de la calidad de vida como el bienestar o estar satisfecho con la vida.

El concepto de felicidad se relaciona frecuentemente con la naturaleza humana en el sentido de que la felicidad les llega a aquellos que viven en armonía con su naturaleza. No obstante, no está aceptado que la felicidad se logre simplemente mediante la adaptación a factores culturales (126).

La felicidad también se ha relacionado con dimensiones no racionales, como el amor, pero no con el dinero, salud y otros factores objetivos. En la filosofía clásica y la religión también vamos a encontrar conceptos de felicidades que han inspirado ampliamente a la humanidad.

2.2.4 Significado de la vida

El significado de la vida es un concepto complejo y utilizado rara vez. Sólo con aquellas personas más íntimas hablamos de él. Las personas que buscan el significado de su vida se ven catapultados a una situación confusa, donde el valor de cada aspecto vital se ve con un enfoque diferente, pudiendo analizarse las relaciones personales, el trabajo, talentos o creencias.

La búsqueda del sentido de la vida implica la aceptación del sinsentido y el propio sentido que es la vida. La cuestión del significado de la vida es profundamente personal y poca gente se atreve a abordarlo puesto que haciéndolo ponemos en riesgo nuestra seguridad en el día a día.

El problema de definir un significado de la vida es que éste puede perderse. Una forma de expresarlo es que nos sentimos perdidos, que no vivimos de acuerdo con nuestro yo más profundo o que la vida se siente vacía.

El significado de la vida es un tema de la religión clásica, y en las religiones del mundo se plantean teorías del significado de la vida. En el hinduismo, el objetivo clásico es obtener una experiencia de unidad con el mundo. En el budismo, el objetivo máximo es el vacío o nirvana, el cual se centra en ser uno con el significado profundo del mundo. En el cristianismo, el mensaje de amor de Dios lleva al significado central de la vida.

2.2.5 Calidad de vida desde el punto de vista biológico

Este aspecto del concepto de calidad de vida hace referencia a la constitución biológica de los humanos. Desde un punto de vista biológico, el humano es un organismo vivo, una colonia de células que mediante un intenso intercambio de información cumple el potencial biológico para crear a un ser humano.

Cuando la fórmula para convertirse en persona, que está contenida en nuestra naturaleza, se cumple en la estructura de un organismo humano, la vida se caracteriza por el

orden; biológico, psicológico, social y religioso entendido en un sentido amplio como lo que creemos sobre la vida y la realidad.

Desde este punto de vista, la salud física refleja el estado del sistema de información biológico, cómo las células del organismo necesitan información precisa para funcionar de forma correcta y mantener el cuerpo sano. La calidad de vida recae en una conformidad entre la vida real vivida y la fórmula de ser una persona que se encuentra en un organismo.

Como nuestra conciencia y experiencias vitales se encuentran también condicionadas biológicamente, la experiencia de que la vida tiene o no tiene sentido también puede ser vista como condicionada por el estado del sistema biológico de información. Si la comunicación entre las células del organismo no es óptima, las experiencias y conciencia vital tampoco pueden ser óptimos.

La conexión entre la enfermedad y la calidad de vida probablemente se encuentre en un plano más profundo y en conexión con el centro existencial y no solo con la superficie y en conexión con cómo de bien nos sentimos.

2.2.6 Reconocimiento del potencial vital

Los humanos nos encontramos en continuo desarrollo. Desde el momento de la fecundación, toda la información biológica se desarrolla y manifiesta y se hace consciente de su potencial vital. Los humanos empleamos nuestro potencial para actividades creativas, relaciones sociales buenas, un trabajo con significado o empezar una familia: vivir la vida al máximo de nuestras posibilidades.

En el curso de ser conscientes y desarrollar nuestro potencial vital, nos conectamos a la realidad a distintos niveles. Nuestro sistema nervioso central – el cerebro – nos permitió desplazarnos y reubicarnos en otros lugares mejor acomodados para nuestra realización personal. Nuestra naturaleza nos permite desarrollar nuestra vida en sentidos abstractos para alcanzar nuestro potencial vital.

La teoría del reconocimiento del potencial vital es una teoría sobre las vinculaciones entre la naturaleza y la humanidad. Vincula la calidad de vida de forma estrecha con las raíces de la humanidad en la naturaleza. Este punto de partida biológico no reduce el significado de los seres vivos, sino que se establece como una teoría general del intercambio de información entre sistemas vivos: desde las células a organismos y a la sociedad (127).

2.2.7 Cobertura de las necesidades

Este concepto es menos abstracto que los previos, es más superficial y está más condicionado por la cultura. Esta cobertura de las necesidades se ha relacionado con la calidad de vida de forma tradicional en el sentido de que, si éstas están cubiertas, la calidad de vida es alta. Las necesidades son una expresión de nuestra naturaleza y algo que tenemos en común los humanos.

El concepto de cobertura de las necesidades está presente en muchos ámbitos de nuestra vida. En el caso de la ciencia, cuando se analiza el concepto, éste es ambiguo y poco definido.

Maslow, psicólogo estadounidense, aportó una formulación muy importante del concepto de necesidad (128). Más allá de las necesidades como comida, sexo o relaciones sociales, Maslow habla de una necesidad abstracta de realización personal, habiéndose convertido esto en una parte integral de nuestra cultura.

Intuitivamente, el concepto de cobertura de las necesidades está cargado de significado. Abarca desde aspectos profundos y existenciales hasta fenómenos superficiales y objetivos. La necesidad también está ligada a deseos y a la satisfacción que logramos cuando se cumplen estas necesidades. La parte subjetiva del espectro incluye la satisfacción y es intermedia entre los aspectos más superficiales y profundos de nuestro ser.

El concepto de cobertura de las necesidades no es equivalente a bienestar, dado que las necesidades se relacionan con la propia naturaleza humana. Sin embargo, es parte de la teoría de las necesidades que nos sentimos bien una vez nuestras necesidades han sido cubiertas.

Si consideramos la necesidad abstracta definida por Maslow, el concepto se vuelve vago y menos claro ya que la necesidad deja de ser algo que el individuo debe satisfacer a través de una fuente externa, como la comida o el alojamiento, sino algo a lo que la persona debe contribuir para alcanzar. De este modo, cuanto más se profundiza en el concepto de necesidad, más ambiguo se vuelve. Pese a ello, el concepto de necesidad está ampliamente extendido en diferentes lenguas.

2.2.8 Factores objetivos

Los aspectos objetivos de la calidad de vida se relacionan con factores externos que son fácilmente distinguibles. Entre ellos encontramos la salud, el salario, el estado civil, el estado de salud y el número de contactos diarios con otras personas.

Es necesario distinguir entre estos aspectos de la calidad de vida, porque una buena vida es fácilmente confundida con aquella vida que generalmente identificamos como correcta y rica en un sentido externo de la palabra. Los factores que elegimos para indicar una calidad de vida objetiva están íntimamente asociados a la cultura en la que vivimos y nuestra calidad de vida objetiva refleja nuestra capacidad para adaptarnos a nuestra cultura. Es en algún modo superficial, puesto que no implica un peso o reflexión profunda de la naturaleza de esta cultura. El grado de adaptación a las normas culturales es superficialmente sinónimo de la noción de bienestar.

Esta calidad de vida objetiva se ha intentado medir en el campo de la investigación mediante diferentes escalas. Estas escalas van a variar dependiendo del campo de investigación, desde puramente aspectos médicos a sociológicos

2.3 Calidad de vida relacionada con la salud

La definición de calidad de vida relacionada con la salud es controvertida debido a su tendencia a solaparse con el concepto de salud y el de calidad de vida. Hay una relativa clara distinción entre calidad de vida y salud, pero la distinción entre calidad de vida relacionada con la salud y salud y calidad de vida es difícil de establecer. Muchas escalas de calidad de vida relacionada con la salud son realmente medidas de la percepción propia del estado de salud.

Actualmente la utilización que se hace de este concepto es confusa y poco útil, por lo que un planteamiento sería diferenciar de forma clara entre calidad de vida y salud. Así la calidad de vida relacionada con la salud puede emplearse en dos sentidos; uno para significar la utilidad asociada con la salud o para medir cómo la salud afecta la calidad de vida (129)

2.4 Calidad de vida en enfermedad inflamatoria intestinal

2.4.1 Calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

La calidad de vida de los pacientes con EII ha sido ampliamente estudiada. Un metaanálisis publicado recientemente (130,131) que incluyó en el análisis final 466 estudios obtuvo resultados que confirmaron que los pacientes con EII tanto en edad infantil como adulta tienen peor calidad de vida en comparación con individuos sanos. Además, se identificó una relación clara entre la enfermedad activa y una peor calidad de vida, relacionándose también la EC con una peor calidad de vida en comparación con la CU. Se ha identificado también una alta tasa de ansiedad y depresión en los pacientes con EII, presentando sintomatología de ansiedad hasta el 30% de los pacientes y de depresión hasta el 25% (132).

Además de este impacto negativo en la calidad de vida y el riesgo de presentar ansiedad y depresión, la EII tiene un impacto en la capacidad de los pacientes de desarrollar su actividad laboral. La EII supone una incapacidad entendida como una limitación para llevar a cabo las actividades diarias habituales en hasta el 25% de los pacientes (133). Más de un tercio de los pacientes con EII experimentan presentismo laboral, entendido como una disminución de la productividad laboral cuando uno se encuentra trabajando (134). Además de disminuir su productividad laboral durante el horario de trabajo, los pacientes con EII pierden más días de trabajo en comparación con la población general, incluso tras la realización de una colectomía total (135). Debido al impacto que tiene la EII también en este aspecto, se ha considerado que debe incluirse como uno de los condicionantes secundarios de mayor relevancia a evaluar en ensayos y estudios (136).

2.4.2 Calidad de vida de los cuidadores de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Las enfermedades crónicas como la EII afectan no sólo a los pacientes que las padecen, sino también a los cuidadores de éstos. Frecuentemente, miembros de la familia son los que asumen el papel de cuidadores y especialmente durante los periodos de brote. La EII, por su curso alternante en brotes y periodos de remisión, puede implicar un importante deterioro de la relación interpersonal y alterar las dinámicas habituales de la relación entre el paciente y el cuidador, dando lugar a una sobrecarga en este papel. Esta sobrecarga puede llevar a resultados negativos no sólo para el cuidador, sino también para la persona que recibe esos cuidados (137).

La calidad de vida de los cuidadores ha sido poco estudiada en el campo de la EII, con datos limitados con respecto a su prevalencia e impacto (138). En un estudio de Parekh et al. (139) se relacionó la calidad de vida de los cuidadores con factores demográficos del cuidador, factores de salud del cuidador como el antecedente de enfermedad psiquiátrica o factores relacionados con el paciente. La sobrecarga de los cuidadores se relacionó con factores demográficos como el sexo femenino, la edad joven, tener a más de una persona dependiente a cargo; con factores socioeconómicos como ingresos anuales inferiores a 30.000\$; factores de salud como el antecedente de enfermedad psiquiátrica; y con factores del paciente, como la enfermedad activa o de mayor gravedad. En este estudio, se relacionó el acudir a actividades religiosas o grupos de ayuda con una reducción de la carga. Hasta un tercio de los cuidadores desarrollaban técnicas de afrontamiento deletéreas, como el consumo de sustancias o la negación, y se relacionaron con factores demográficos como el sexo masculino o vivir en una residencia diferente al paciente y con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Otros estudios también han relacionado una peor calidad de vida de los cuidadores con factores como la ansiedad por el riesgo de desarrollar cáncer en el paciente con EII y la falta de información y conocimiento con respecto a la enfermedad de la persona a su cargo (140). Además, esta sobrecarga en el papel de cuidador también se traduce en una pérdida de productividad, con mayores tasas de absentismo laboral y de presentismo laboral (141).

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación del estudio

La EII es una enfermedad con un curso crónico y episódico que tiene un impacto significativo en la salud y en la calidad de vida de los pacientes (130,131). Sin embargo, este impacto no está limitado solo a los pacientes, sino que sus cuidadores también van a experimentar un deterioro significativo de su calidad de vida (138–140). La mayoría de la evidencia actualmente disponible está limitada a la calidad de vida de los pacientes, habiendo de forma progresiva en los últimos años más datos sobre la calidad de vida de los cuidadores principales (138).

En nuestra práctica clínica habitual se hace evidente que el impacto de la enfermedad no se limita sólo a pacientes y cuidadores principales, sino que se extiende al núcleo familiar y resto de convivientes, transmitiendo estos últimos muy frecuentemente sus inquietudes y dudas. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la calidad de vida de los convivientes de pacientes con EII es limitada debido, entre otras causas, a la ausencia de instrumentos para medirla. En este sentido, Vergara et al. (142) desarrollaron y validaron en nuestra lengua un cuestionario para medir y cuantificar la calidad de vida de los convivientes de pacientes con EII. Por un lado, que este cuestionario no se haya validado en otras lenguas y, por otro, la ausencia de cuestionarios específicos desarrollados en otras lenguas para la evaluación de la calidad de vida de los convivientes de pacientes con EII es probablemente una de las razones principales de la falta de evidencia en este campo.

Estudios en otras patologías inflamatorias de curso crónico como el acné, la hidradenitis supurativa, la psoriasis o la alopecia areata han demostrado que los convivientes de pacientes con estas enfermedades presentan un deterioro de su calidad de vida, con mayores tasas de ansiedad y depresión y una disminución de la satisfacción sexual (143–147).

Considerando lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de expandir el prisma habitual con el que evaluamos la calidad de vida en el campo de la EII, debiendo integrar al

conjunto de convivientes y núcleo familiar de los pacientes con EII para poder reconocer el impacto real de la enfermedad, no limitándolo a pacientes y cuidadores.

2. Hipótesis

Los convivientes de los pacientes con EII sin relación directa con los propios cuidados del paciente experimentan un deterioro de su calidad de vida debido a la propia enfermedad.

3. Objetivos

a. Objetivo general

- Evaluar la calidad de vida de los convivientes de los pacientes con EII.

b. Objetivos específicos

- Relacionar la calidad de vida de los convivientes con la calidad de vida de los pacientes.
- Identificar factores asociados con un deterioro de la calidad de vida de los convivientes.

III.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Llevamos a cabo un estudio observacional transversal en el que se incluyó a pacientes diagnosticados de EII en seguimiento en la consulta externa monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y a sus convivientes.

El reclutamiento de pacientes y convivientes se realizó entre el 1 de junio de 2021 y el 31 de agosto de 2021. Para el reclutamiento se contactó telefónicamente en primer lugar con los pacientes de EII que cumplían los criterios de inclusión y se les explicó el estudio, motivo y método de recogida de datos, aclarándose las posibles dudas. En caso de aceptar la participación, se contactaba y explicaba el estudio a los convivientes del paciente. En caso de aceptar tanto el paciente como sus convivientes la participación en el estudio y en caso de que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión, se les remitía por correo postal el consentimiento informado y las encuestas. Posteriormente, la documentación era entregada en la secretaría del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- a) Pacientes con diagnóstico definitivo de EII.
- b) Ser conviviente del paciente durante al menos un año previo a la inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Edad inferior a los 18 años.
- b) Rechazo o incapacidad para la firma del consentimiento informado.

2. Evaluación de la calidad de vida

Para la medición y evaluación de la calidad de vida en los pacientes con EI empleamos la escala de 32 ítems de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-32) (Anexo I). Esta escala de calidad de vida es una de las más ampliamente utilizadas en el campo de la EI y ha sido traducida y validada en nuestra lengua (148). Para la evaluación de la calidad de vida de los convivientes de los pacientes empleamos la escala Household Members Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease (HHMQoL-IBD) (Anexo II), la cual fue desarrollada y validada en nuestra lengua para este fin (142).

3. Variables del estudio

- Identificativas: Número de referencia.
- Demográficas y de características basales de los pacientes: Edad, sexo, nivel educativo, ocupación, estado civil.
- Demográficas y de características basales de los convivientes: Edad, sexo, nivel educativo, ocupación, estado civil, relación del conviviente con el paciente.
- Relativas a las escalas de evaluación: Puntuación en la escala IBDQ-32 para los pacientes; puntuación en la escala de calidad de vida de convivientes (HHMQoL-IBD).
- En relación con la enfermedad inflamatoria intestinal: Fecha de diagnóstico; tiempo de evolución desde el diagnóstico; tipo de EI; cirugías previas; tipo de cirugía; extensión de la CU según la clasificación de Montreal; gravedad de la CU según la clasificación de Montreal; localización de la EC según la clasificación de Montreal; patrón de la EC según la clasificación de Montreal; presencia de enfermedad perianal en la EC; otras fístulas en la EC; manifestaciones extraintestinales; tipo de manifestación articular; tipo de manifestación dermatológica; tipo de manifestación oftalmológica; curso corticodependiente o corticorrefractario; tiopurina previa; metotrexate previo; aféresis previa; tratamiento actual; efectos adversos previos; número de brotes desde el diagnóstico; número de hospitalizaciones desde el diagnóstico; índice Harvey-

Bradshaw en última revisión en EC; índice de Mayo parcial en última revisión en CU; calprotectina última revisión; PCR última revisión.

4. Implicaciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica. De igual modo, el protocolo está en conformidad con las guías éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

5. Análisis de datos

Todos los datos fueron recogidos e incluidos en una base datos por dos investigadores.

Las variables continuas se expresaron como la media y la desviación estándar (DE) y se emplearon la prueba de la T de Student para variables continuas y de distribución normal y la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney para variables de distribución no normal. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones y se compararon empleando la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. En estos casos, un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la regresión lineal simple para la comparación entre el IBDQ-32 y el HHMQoL-IBD y otras variables continuas y la prueba de análisis de la varianza para la comparación de variables cualitativas. Para la estimación de las variables asociadas de forma significativa a la HHMQoL-IBD se empleó la prueba de regresión lineal múltiple.

El análisis estadístico fue realizado mediante el software SSPS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.).

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Características de los pacientes

Se incluyeron 56 pacientes y 82 convivientes. Ambos grupos presentaban características sociodemográficas similares (tabla 3), sin diferencias estadísticamente significativas. Entre los pacientes, la proporción de mujeres y hombres fue similar, aunque entre los convivientes la proporción de mujeres fue superior (55%). Se incluyeron 22 pacientes con CU, 32 pacientes con EC y 2 pacientes con colitis indeterminada.

Tabla 3. *Características sociodemográficas de pacientes y convivientes*

Variables	Pacientes (n=56)	Convivientes (n=82)
Sexo		
<i>Masculino</i>	50% (28)	45% (37)
<i>Femenino</i>	50% (28)	55% (45)
Nivel educacional		
<i>Ninguno</i>	3 (5%)	8 (10%)
<i>Educación primaria</i>	13 (23%)	20 (24%)
<i>Educación secundaria</i>	18 (32%)	19 (23%)
<i>Educación superior</i>	22 (39%)	35 (43%)
Ocupación		
<i>Empleado</i>	35 (62%)	56 (69%)
<i>Desempleado</i>	8 (14%)	11 (13%)
<i>Retirado</i>	13 (23%)	15 (18%)
Estado civil		
<i>Casado</i>	42 (75%)	58 (71%)
<i>Soltero</i>	14 (25%)	24 (29%)

2. Pacientes

La escala IBDQ-32 mostró una media moderada de calidad de vida en pacientes con EII mientras que los convivientes mostraron una media en la HHMQoL-IBD de 55,91. La IBDQ-32 se asoció de forma estadísticamente significativa con la HHMQoL-IBD ($p < 0,0001$) (figura 7), el número de brotes en los últimos 12 meses ($p = 0,008$), el tipo de EII ($p = 0,007$) y la puntuación en la escala de Harvey-Bradshaw ($p = 0,001$) (tabla 4).

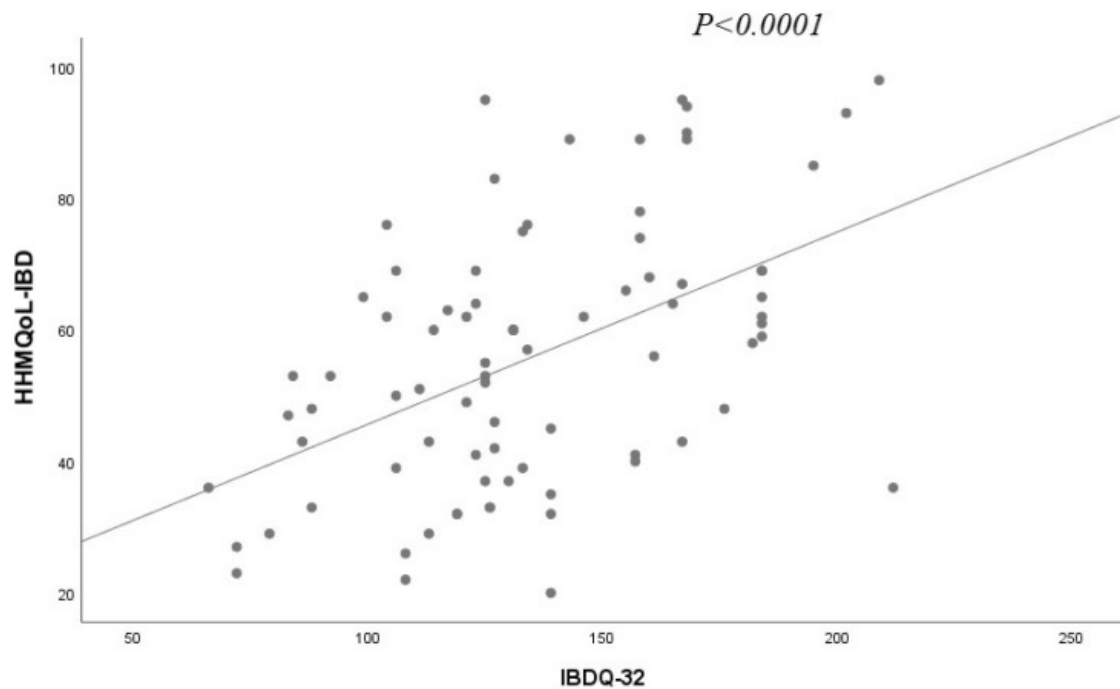


Figura 7. Regresión lineal simple para la calidad de vida de los convivientes (HHMQoL-IBD) y los resultados de la IBDQ-32 de los pacientes

Tabla 4. Análisis univariante de factores potencialmente relacionados con la calidad de vida de los pacientes

Variables	IBDQ (Media ± DE)	p
Sexo		0,16
Femenino (28)	127 ± 34	
Masculino (28)	140,6 ± 35	
Edad	-0,24 ± 0,33	0,46
Estado civil		0,41
Solteros (14)	141 ± 31	
Casados (42)	132 ± 36	
Tratamiento quirúrgico		0,21
No (42)	137 ± 35	
Sí (13)	123 ± 36	
Número de brotes en el último año		0,008
≤2 (20)	145 ± 31	
>2 (36)	128 ± 36	
Número de ingresos hospitalarios en el último año		0,99
Ninguno (25)	134 ± 31	
≥1 (31)	134 ± 39	
Manifestaciones extraintestinales		0,9
No (45)	134 ± 36	
Sí (11)	135 ± 34	
Tipo de EI		0,007
Colitis ulcerosa (22)	150,55 ± 32	0,009
Enfermedad de Crohn (32)	121,5 ± 33	0,006
Colitis indeterminada (2)	150,5 ± 36	0,8
Tiempo desde el diagnóstico	-0,05 ± 0,03	0,05
Extensión de la colitis ulcerosa		0,14
E1 (3)	161	
E2 (4)	124 ± 42	
E3 (15)	93 ± 21	
Severidad de la colitis ulcerosa		0,97
S1 (15)	151 ± 32	
S2 (6)	151,5 ± 38	
S3 (1)	143	
Índice de Mayo	-3,1 ± 3,2	0,35
Fenotipo de Enfermedad de Crohn		0,319
B1 (18)	117 ± 28	
B2 estenosante (8)	117 ± 43	
B3 penetrante (6)	140 ± 29	
Enfermedad de Crohn perianal		0,6
No (29)	120,5 ± 32	
Sí (3)	131 ± 49	
Enfermedad de Crohn de colon		0,29
No (19)	126 ± 29	
Sí (13)	115 ± 39	
Índice de Harvey-Bradshaw	-5,7 ± 1,5	0,001
Manifestaciones extraintestinales		0,89
No (45)	134 ± 36	
Sí (11)	135 ± 34	
Afectación articular		0,46
No (50)	135 ± 36	
Sí (6)	124 ± 28	

Los pacientes con EC tuvieron una puntuación en la escala IBDQ-32 significativamente inferior en comparación con los pacientes con CU, mayor número de brotes ($p=0,024$) y mayor necesidad de tratamiento quirúrgico ($p=0,033$). En los pacientes con EC, la calprotectina en el último control ($p=0,017$) y el índice de Harvey-Bradshaw ($p<0,0001$) se relacionaron de forma significativa con la puntuación en la escala IBDQ-32 (tabla 5).

En el análisis de regresión univariante, el número de brotes en los últimos 12 meses ($p=0,007$), el número de ingresos hospitalarios ($p=0,029$) y el índice de Mayo parcial ($p=0,049$) se relacionaron de forma significativa con la puntuación en la escala IBDQ-32. También encontramos relación significativa entre un aumento en la puntuación IBDQ-32 y un mayor tiempo de evolución desde el diagnóstico de la EII ($p=0,005$) (tabla 4). En el análisis de regresión lineal multivariante se evidenció que el índice de Mayo parcial ($p=0,001$) y el número de ingresos hospitalarios ($p<0,0001$) tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la calidad de vida de los pacientes medida por la escala IBDQ-32.

No encontramos asociación significativa entre el IBDQ-32 y la situación de empleo o el nivel de educación.

Tabla 5. Características comparativas entre EC y CU

	Enfermedad de Crohn (n=32)	Colitis ulcerosa (n=22)	p
Edad, años	43 ± 12	48 ± 15	0,21
Sexo			0,58
Masculino	53%	46%	
Femenino	47%	54%	
Educación			0,82
Ninguna	6%	5%	
Primaria	22%	23%	
Secundaria	38,5%	27%	
Universitaria o superior	34%	46%	
Ocupación			0,26
Empleado	56,3%	73%	
Desempleado	15,6%	13,6%	
Jubilado	28,1%	13,6%	
Estado civil			0,65
Pareja	71,9%	72,3%	
Soltero	28,1%	22,3%	
Cirugía previa	34,4%	9,1%	0,033
PCR	7,15 ± 4,75	4,11 ± 3,21	0,35
Calprotectina	1121 ± 608	3909 ± 1338	0,075
HHMQoL-IBD	53 ± 18	62 ± 23	0,049
Puntuación IBDQ-32	121,5 ± 33	150,2 ± 32	0,002
Número de brotes desde el diagnóstico	5,5 ± 4,4	3,8 ± 3,3	0,024
Número de ingresos hospitalarios desde el diagnóstico	2,1 ± 3,1	0,689 ± 0,99	0,13
Respuesta a esteroides			0,33
Corticorrefractario	4%	0%	
Corticodependiente	22%	23%	
Número de convivientes			0,17
1	59%	77%	
2	31%	9%	
≥3	9%	14%	

3. Convivientes

En el análisis univariante de la calidad de vida de los convivientes, la HHMQoL-IBD se asoció de forma significativa a la puntuación en la IBDQ-32 en sus familiares ($p<0,0001$) (figura 7), a la última PCR ($p=0,043$), al número de brotes en el último año ($p=0,04$) y a la presencia de manifestaciones extraintestinales ($p=0,01$) (figura 8), destacando entre éstas la afectación articular ($p=0,04$) (tabla 6).

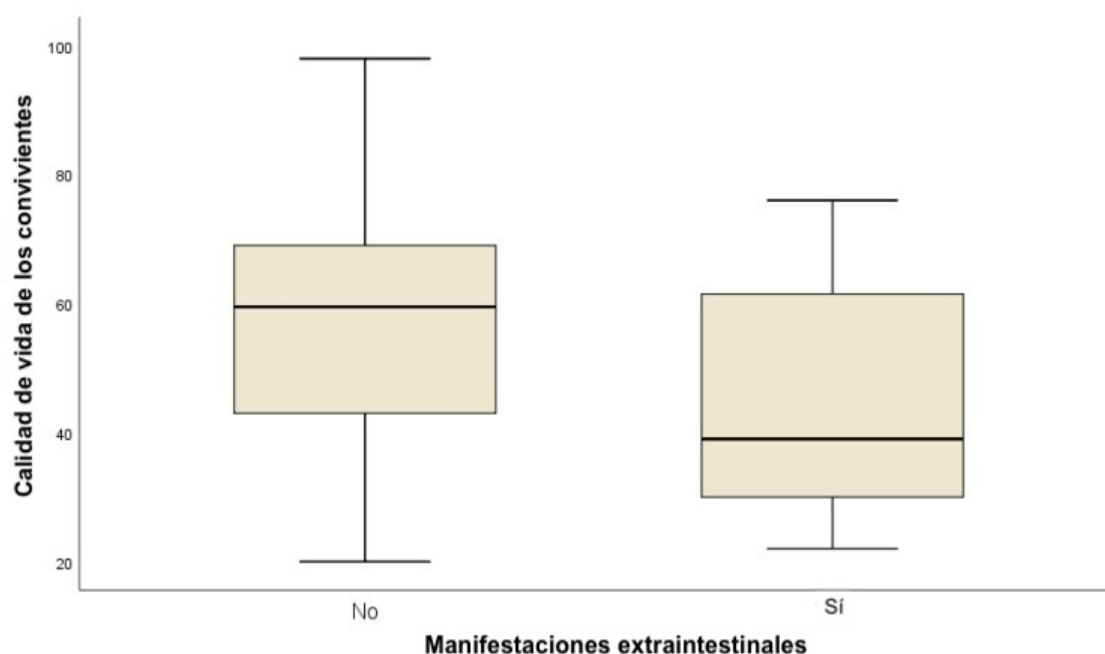


Figura 8. Comparación de las medias de HHMQoL-IBD de convivientes de pacientes sin y con manifestaciones extraintestinales

Tabla 6. *Análisis univariante de factores potencialmente relacionados con la calidad de vida de convivientes*

Variables	HHMQoL-IBD (Media ± DE)	p
Sexo Femenino (45) Masculino (36)	56 ± 18 56 ± 22	0,09
Edad	-0,14 ± 0,13	0,68
Estado civil Solteros (24) Casados (58)	57 ± 19 55 ± 20	0,65
IBDQ-32 (pacientes)	0,28 ± 0,05	<0,0001
Tratamiento quirúrgico No (59) Sí (21)	56 ± 21 55 ± 17	0,7
Número de brotes en el último año ≤2 (25) >2 (56)	58 ± 22 55 ± 19	0,52
Número de ingresos hospitalarios en el último año Ninguno (33) ≥1 (48)	53 ± 22 58 ± 18	0,2
Tipo de EI Colitis ulcerosa (29) Enfermedad de Crohn (59) Colitis indeterminada (2)	62 ± 23 53 ± 8 50,5 ± 3,5	0,15
Extensión de la colitis ulcerosa E1 (3) E2 (7) E3 (19)	59 ± 27 74 ± 32 58 ± 17	0,27
Severidad de la colitis ulcerosa S1 (19) S2 (9) S3 (1)	25 ± 6 52 ± 12	0,2
Índice de Mayo parcial	-2,68 ± 1,18	0,16
Fenotipo de Enfermedad de Crohn B1 (27) B2 estenosante (10) B3 penetrante (13)	52 ± 18 44 ± 20 61 ± 13	0,075
Enfermedad de Crohn perianal No (42) Sí (8)	51,5 ± 19 59,5 ± 12	0,12
Enfermedad de Crohn de colon No (34) Sí (16)	55 ± 17 47 ± 19	0,12
Índice de Harvey-Bradshaw	-1,46 ± 0,75	0,056
Manifestaciones extraintestinales No (66) Sí (15)	59 ± 19 44 ± 19	0,01
Afectación articular No (52) Sí (9)	57,5 ± 20 43 ± 17	0,04

Los convivientes de pacientes con EC tuvieron una puntuación significativamente inferior en la HHMQoL-IBD en comparación con los convivientes de pacientes de CU (53 ± 18 vs. 62 ± 23 ; $p=0,049$) (figura 9).

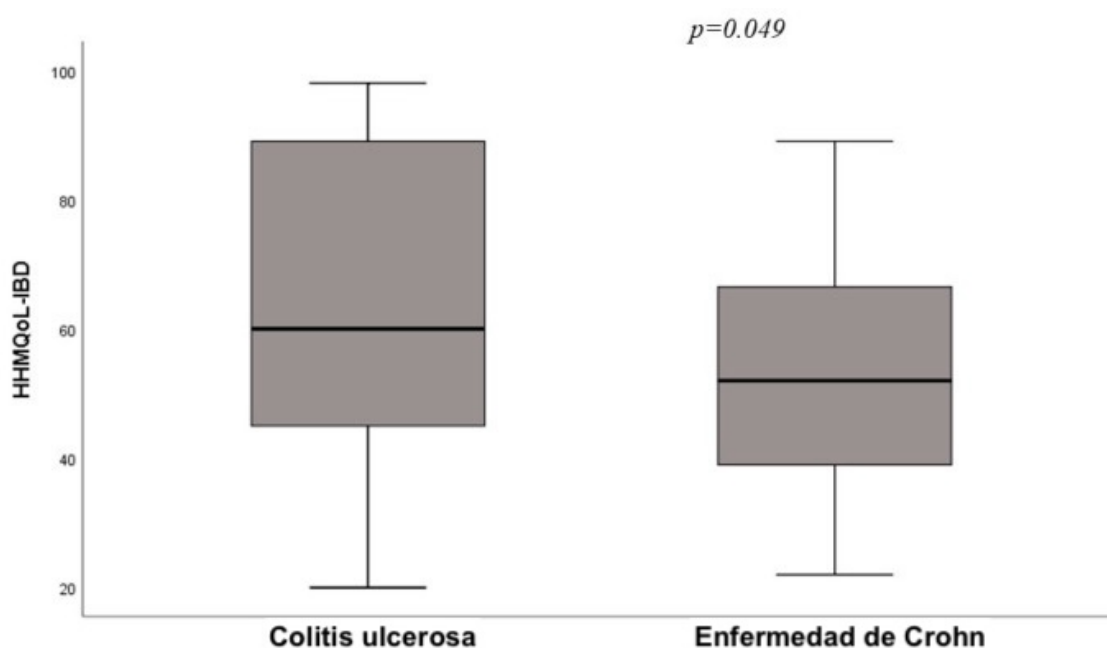


Figura 9. Comparación de medias de HHMQoL-IBD entre convivientes de pacientes con CU y EC

Entre los convivientes de pacientes con CU, la PCR de los pacientes en el último control se relacionó de forma significativa con la puntuación en la HHMQoL-IBD ($p=0,043$). En este grupo, la puntuación en la escala de calidad de vida de los convivientes se relacionó de forma significativa con la IBDQ-32 de los pacientes ($p=0,019$).

Entre los convivientes de pacientes con EC, la PCR de los pacientes en el último control se asoció de forma significativa con la puntuación en la HHMQoL-IBD ($p=0,04$). La puntuación de los convivientes se relacionó de forma significativa con la IBDQ-32 de los pacientes ($p<0,0001$). El fenotipo estenosante B2 y la puntuación en la escala de Harvey-Bradshaw casi alcanzaron la significación estadística en relación con la HHMQoL-IBD.

No se observaron cambios en la puntuación de HHMQoL-IBD con el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico.

En el análisis de regresión lineal múltiple, la puntuación de la IBDQ-32 de los pacientes ($p<0,0001$) y la presencia de manifestaciones extraintestinales ($p=0,048$) fueron predictores independientes de la calidad de vida de los convivientes (tabla 7). En este sentido, la afectación articular se asoció de forma significativa con una peor calidad de vida entre los convivientes (figura 10).

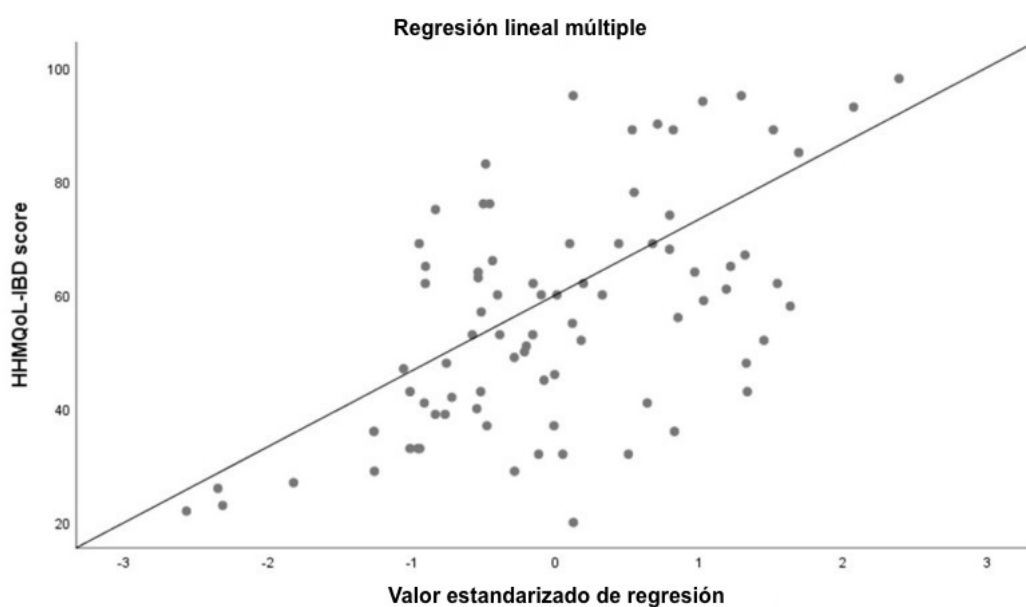


Figura 10. Regresión lineal múltiple

Tabla 7. Asociación de factores y la HHMQoL-IBD mediante análisis de regresión lineal múltiple

Variables	Coeficientes estandarizados (Beta)	p
Sexo Masculino Femenino	-0,069 Ref.	0,51
Edad	-0,038	0,78
Estado civil Casado Soltero	-0,098 Ref.	0,47
IBDQ-32 (pacientes)	0,064	<0,0001
Tiempo desde el diagnóstico	-0,018	0,867
Educación Universitaria Otra (ninguna, primaria, secundaria)	0,015 Ref.	0,894
Ocupación Activo Desempleado	-0,087 Ref.	0,431
Última PCR	-0,084	0,433
Número de convivientes	0,086	0,452
Manifestaciones extraintestinales	-0,21	0,048

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Los pacientes con EII, independientemente del tipo y edad, experimentan un deterioro en su calidad de vida en comparación con la población sana (131). Las personas que asumen el papel de cuidador principal de los pacientes también experimentan un importante deterioro de su calidad de vida y una sobrecarga en este papel (139). Debido al curso crónico y en muchas ocasiones incapacitante de la EII, es presumible que este impacto y deterioro en la calidad de vida que experimentan tanto pacientes como cuidadores se extienda a los convivientes.

Nuestro estudio muestra cómo la calidad de vida de los convivientes y de los pacientes están estrechamente relacionadas, asociándose de forma significativa la calidad de vida de los pacientes medida por la escala IBDQ-32 con la calidad de vida de los convivientes medida mediante la escala HHMQoL-IBD y siendo la puntuación en la escala IBDQ-32 y la presencia de manifestaciones extraintestinales predictores independientes de la calidad de vida de los convivientes. Además, tanto en los pacientes con CU como en los pacientes con EC, la HHMQoL-IBD se relacionó con la PCR, un marcador inflamatorio que refleja la actividad biológica de la enfermedad. Existen datos previos sobre la relación entre la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. En éstos, la enfermedad clínicamente activa, los niveles elevados de calprotectina o la anemia son marcadores que se han relacionado con puntuaciones significativamente inferiores en la escala IBDQ-32 (149). Por otro lado, el deterioro en la calidad de vida que condiciona la enfermedad activa en comparación con la enfermedad quiescente se ha relacionado también con el impacto que tiene ésta en el bienestar mental y el bienestar físico (130).

El impacto de la EII en la calidad de vida de los pacientes se ha relacionado con diversos factores. Por un lado, los síntomas como el dolor abdominal, la diarrea, la urgencia defecatoria o el sangrado con las deposiciones determinan un importante deterioro emocional. Algunas complicaciones de la EII como abscesos, fístulas o estenosis, problemas indirectos como la pérdida ponderal no intencionada, la fatiga, la malnutrición o la anemia, se relacionan directamente con un mayor deterioro de la calidad de vida. Todo ello implica una disfunción en

las actividades diarias de los pacientes, como la capacidad para el desempeño laboral, el rendimiento académico, la vida social, el ejercicio físico o la capacidad de llevar una dieta considerada como normal (150). Más aún, factores extrínsecos como el ambiente e infraestructura social, los valores religiosos y culturales o la red social, y también factores intrínsecos como aspectos físicos y mentales, el sexo, edad, rasgos de personalidad particulares, preferencias, expectativas vitales, estrategias de afrontamiento, experiencia vital, nivel de educación o la comorbilidad psiquiátrica se han relacionado también con la calidad de vida en pacientes con EII (151).

En nuestro estudio, la calidad de vida de los pacientes está relacionada esencialmente con la actividad y gravedad de la enfermedad. Las hospitalizaciones, el número de brotes o las escalas de gravedad como el Harvey-Bradshaw o la escala de Mayo parcial fueron los mejores predictores de la puntuación en la escala IBDQ-32. En nuestro análisis no encontramos asociación con el sexo, estado civil, nivel educativo o situación laboral. En otros estudios, sin embargo, sí se ha relacionado el sexo femenino con una peor calidad de vida, al igual que mejores niveles de instrucción con una mejor calidad de vida (152).

Los datos que analizan la relación entre edad y calidad de vida son contradictorios en la literatura previamente publicada. Mientras algunos estudios concluyen que la calidad de vida en pacientes de edad avanzada con EII es inferior a la de pacientes más jóvenes, otros han observado que la edad no tiene influencia sobre la calidad de vida (151). Nosotros no encontramos asociación entre la edad y la calidad de vida de pacientes y convivientes.

En nuestro estudio, los pacientes con EC presentaron una puntuación inferior a los pacientes con CU en la escala IBDQ-32. Este aspecto se ha publicado previamente (149), observándose concretamente que la CU presenta menor riesgo de tener una puntuación inferior a 170 en la escala IBDQ-32, considerándose este valor como el punto de corte entre enfermedad activa y remisión. Un metaanálisis y revisión sistemática publicado recientemente (130) también relacionó la EC con una calidad de vida inferior a la de los pacientes con CU y en otro estudio publicado en 2002 en el que se analizaron 258 artículos sobre la calidad de vida en EII (153), observaron que los pacientes con EC tienen una peor calidad de vida que los pacientes con CU y los controles sanos.

Los convivientes de los pacientes con EC en nuestro estudio presentaron también una puntuación inferior en la escala HHMQoL-IBD a los convivientes de pacientes con CU, por lo que es probable que los resultados previamente descritos en pacientes se extiendan a los convivientes. Sin embargo, hay estudios que no han relacionado el subtipo de EII con una peor calidad de vida, e incluso otros en los que la CU se asocia a mayores tasas de ansiedad, depresión y una peor calidad de vida en comparación con los pacientes con EC (154). En el caso de los cuidadores, hay distintos estudios en los que el subtipo de EII no se ha relacionado con la calidad de vida (139,140). Esto es probablemente debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas.

Un aspecto interesante es la relación observada entre el tiempo de evolución desde el diagnóstico con la calidad de vida de los pacientes, algo descrito en trabajos previos, aunque ni mucho menos universalmente. Probablemente la discordancia de resultados se deba a que este aspecto es más fácil de demostrar en estudios longitudinales, en los que sí se suele describir este fenómeno, que también nosotros hemos observado (130). Los motivos de que estos pacientes tengan una percepción de mejora de la calidad de vida con el tiempo podrían relacionarse con el fenómeno psicológico de la adaptación, y la adquisición de un autoconocimiento que es común en las enfermedades crónicas (155). Además, conforme uno vive con la enfermedad se produce un proceso de cambio en la escala de valores, con cambios en la importancia atribuida a los distintos dominios de la calidad de vida y asumiendo síntomas o situaciones que inicialmente se consideraban patológicas como la nueva normalidad (156). Cuando una persona experimenta un deterioro importante de su calidad de vida relacionada con la salud y sus expectativas de que ésta mejore son bajas, se desarrolla una mayor tolerancia a la incapacidad y a la propia enfermedad (157). Este hecho que nosotros constatamos en los pacientes no se observó en los convivientes. Esto puede ser debido al tamaño muestral reducido y, como se ha expuesto, al diseño transversal y no longitudinal del estudio.

Nuestros resultados se han observado también en otras enfermedades crónicas. En patologías dermatológicas con un curso crónico similar a la EII como la alopecia areata, la psoriasis o la hidradenitis supurativa también se ha demostrado un impacto significativo en la

calidad de vida de los convivientes, con mayores tasas de ansiedad y depresión y menor satisfacción sexual (143,144,146,147). El impacto de estas enfermedades crónicas en la calidad de vida de los convivientes es debido a diferentes razones. Por un lado, se distingue una carga objetiva derivada del cuidado directo del paciente y de tareas indirectas, como la necesidad de atender y lidiar con las necesidades emocionales del paciente y el impacto en otros apartados de la vida, tales como la interacción y rutina familiar, el tiempo libre, el trabajo, la salud física y mental, las capacidades sociales y la presión financiera. Por otra parte, tendríamos una carga subjetiva entendida como la reacción personal e individual derivada de los cuidados y el distrés que experimenta el conviviente en la gestión de los estresores objetivos descritos y que pueden ser el estigma, la preocupación, la vergüenza o la culpa (158).

La presencia de manifestaciones extraintestinales y, en particular, la afectación articular fue uno de los factores asociados a la calidad de vida de los convivientes y un predictor independiente de la calidad de vida de éstos en nuestro estudio. Los pacientes con CU y con EC también experimentan un deterioro en su calidad de vida en relación con la presencia de manifestaciones extraintestinales, estando muchas veces infravalorado el impacto de éstas sobre la calidad de vida (159,160). En la literatura, la presencia de manifestaciones extraintestinales en pacientes con EII se ha relacionado con un incremento de hasta cuatro veces del riesgo de presentar puntuaciones significativamente inferiores en las escalas de puntuación de calidad de vida de EII como la IBDQ-32 (149). Además, el impacto y deterioro de la calidad de vida de los pacientes que condicionan las manifestaciones extraintestinales está presente independientemente de la actividad intestinal y afecta tanto a aspectos físicos como psicológicos (160). Las manifestaciones extraintestinales se han asociado también a mayores tasas de incapacidad y frecuentemente son más limitantes que la propia EII (161,162). Entre las distintas manifestaciones extraintestinales, en particular las manifestaciones articulares se han relacionado con un mayor deterioro de la calidad de vida en EII (163).

A la vista de nuestros resultados, hemos de señalar la importancia de proponer y desarrollar medidas específicas para aliviar el impacto y la carga de la EII en los convivientes de los pacientes. Las terapias psicológicas han demostrado tener efectos beneficiosos a corto plazo en la ansiedad, depresión, estrés y en la calidad de vida de los pacientes con EII (164).

Asimismo, existen tecnologías que permiten la aplicación de intervenciones psicológicas y comportamentales de forma virtual (165) y se han descrito intervenciones que se han demostrado útiles aliviando la sobrecarga de los cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas. Algunas de éstas son los grupos de apoyo, las terapias psico-educacionales y cognitivo-conductuales o la educación e información sobre la enfermedad y los cuidados específicos que puede precisar (166).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el número de pacientes y convivientes incluidos en el análisis. El hecho de que no se hayan realizado trabajos similares en este campo con anterioridad y que no se haya empleado la escala de calidad de vida de convivientes ha determinado una limitación importante para el cálculo del tamaño muestral, que probablemente se pueda precisar con más exactitud en trabajos posteriores.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- La EII es una enfermedad crónica que condiciona un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, asociándose a la actividad y gravedad de la misma.
- Los convivientes de pacientes con EII experimentan un deterioro en su calidad de vida derivado de la propia enfermedad y que se asocia a la calidad de vida de los propios pacientes.
- La presencia de manifestaciones extraintestinales y, en particular, la presencia de afectación articular son predictores de la calidad de vida de los convivientes.
- La proteína C reactiva, un marcador bioquímico de actividad inflamatoria, se relaciona de forma significativa con la calidad de vida de los convivientes de pacientes con CU y EC, lo que apunta a una relación directa entre la actividad inflamatoria del paciente y la calidad de vida de los convivientes.
- Es esencial la evaluación transversal e integradora de los pacientes con EII, considerando no sólo aspectos clínicos, sino también aquellos relacionados con su situación personal y familiar.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 30;383(27):2652–64.
2. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1. 2020 Sep 10;6(1):1–20.
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2020 Mar 1;35(3):380–9.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
5. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 25;15(9):1573–87.
6. Molodecky NA, Ing Ꞥ, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *YGAST*. 2012;142:46-54.e42.
7. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. Vol. 18, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research; 2021. p. 56–66.
8. Duricova D, Burisch J, Jess T, Gower-Rousseau C, Lakatos PL. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1351–61.
9. Johnston RD, Logan RFA. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct 1;14(suppl_2):S4–5.

10. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.e4.
11. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr 1;162(4):1147-1159.e4.
12. Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020 17:12. 2020 Sep 8;17(12):740–54.
13. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. 2018;155(4).
14. Barnes EL, Nowell WB, Venkatachalam S, Dobes A, Kappelman MD. Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Jul 1;28(7):983–7.
15. Lewis JD, Parlett LE, Jonsson Funk ML, Brensinger C, Pate V, Wu Q, et al. Incidence, Prevalence, and Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterology*. 2023 Jul;0(0).
16. Afzali A, Cross RK. Racial and Ethnic Minorities with Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Systematic Review of Disease Characteristics and Differences. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May 31;22(8):2023–40.
17. Perler B, Ungaro R, Baird G, Mallette M, Bright R, Shah S, et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: Descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*. 2019 Apr 2;19(1):1–8.
18. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003 Nov 1;88(11):995–1000.

19. Singh S, Blanchard A, Walker JR, Graff LA, Miller N, Bernstein CN. Common Symptoms and Stressors Among Individuals With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Sep 1;9(9):769–75.
20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun 1;55(6):749–53.
21. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Mar 1;16(3):343-356.e3.
22. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos KH, Ungaro R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun 1;45(12):1481–92.
23. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk Factors and Characteristics of Extent Progression in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep 1;15(9):1320–5.
24. Sahami S, Konté K, Buskens CJ, Tanis PJ, Löwenberg M, Ponsioen CJ, et al. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2017 Jun 1;5(4):554–62.
25. Sood A, Singh A, Mahajan R, Midha V, Bernstein CN, Rubin DT. (Re)Appraising Remission in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Aug 1;29(8):1317–26.
26. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649–70.

27. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009 Apr;44(4):431–40.
28. Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, Hovde O, Henriksen M, Huppertz-Hauss G, et al. Outcome of Ulcerative Colitis 20 Years after Diagnosis in a Prospective Population-based Inception Cohort from South-Eastern Norway, the IBSEN Study. *J Crohns Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):969–79.
29. Ng SC, Zeng Z, Niewiadomski O, Tang W, Bell S, Kamm MA, et al. Early Course of Inflammatory Bowel Disease in a Population-Based Inception Cohort Study From 8 Countries in Asia and Australia. *Gastroenterology*. 2016 Jan 1;150(1):86-95.e3.
30. Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M V., Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, et al. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003–2011—A Danish population-based cohort study. *J Crohns Colitis*. 2014 Dec 1;8(12):1675–83.
31. Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1692–701.
32. Dhingra R, Kedia S, Mouli VP, Garg SK, Singh N, Bopanna S, et al. Evaluating clinical, dietary, and psychological risk factors for relapse of ulcerative colitis in clinical, endoscopic, and histological remission. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct 1;32(10):1698–705.
33. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):609–17.
34. Selinger CP, Leong RW. Mortality from inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Aug;18(8):1566–72.

35. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep 1;8(9):1088–96.
36. Olén O, Askling J, Sachs MC, Neovius M, Smedby KE, Ekbom A, et al. Mortality in adult-onset and elderly-onset IBD: a nationwide register-based cohort study 1964-2014. *Gut*. 2020 Mar 1;69(3):453–61.
37. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun 1;67(6):2451–61.
38. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Scott Harmsen W, Zinsmeister AR, et al. Cumulative Incidence and Risk Factors for Hospitalization and Surgery in a Population-based Cohort of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug 1;19(9):1858–66.
39. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, Coward S, Hansen TM, King JA, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug 1;21(9):2211–21.
40. Weissman S, Sharma S, Fung BM, Aziz M, Sciarra M, Swaminath A, et al. Increased Mortality and Healthcare Costs Upon Hospital Readmissions of Ulcerative Colitis Flares: A Large Population-Based Cohort Study. *Crohns Colitis* 360. 2021 Jul 1;3(3).
41. Dai N, Haidar O, Askari A, Segal JP. Colectomy rates in ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2023 Jan 1;55(1):13–20.
42. Barnes EL, Jiang Y, Kappelman MD, Long MD, Sandler RS, Kinlaw AC, et al. Decreasing Colectomy Rate for Ulcerative Colitis in the United States Between 2007 and 2016: A Time Trend Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jul 17;26(8):1225–31.

43. Jenkinson PW, Plevris N, Lyons M, Grant R, Fulforth J, Kirkwood K, et al. Analysis of colectomy rates for ulcerative colitis in pre- and postbiological eras in Lothian, Scotland. *Colorectal Dis.* 2021 May 1;23(5):1175–83.
44. Tsai L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, et al. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct 1;19(10):2031-2045.e11.
45. Yadav S, Singh S, Harmsen WS, Edakkanambeth Varayil J, Tremaine WJ, Loftus E V. Effect of Medications on Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jun 1;90(6):738–46.
46. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, Rasmussen HH, Jacobsen BA. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: A danish population-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology.* 2013 Dec;108(12):1869–76.
47. Piovani D, Hassan C, Repici A, Rimassa L, Carlo-Stella C, Nikolopoulos GK, et al. Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Umbrella Review and Reanalysis of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2022 Sep 1;163(3):671–84.
48. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48(4):526–35.
49. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Apr 1;19(4):789-99.
50. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *The Lancet.* 2020 Jan 11;395(10218):123–31.

51. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022 Mar 1;162(3):715-730.e3.
52. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of population-based cohort studies. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Jul;105(7):1480–7.
53. Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The Risk of Extraintestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jun 1;19(6):1117-1138.e19.
54. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):31–6.
55. Rönnblom A, Karlbom U. Clinical course of Crohn's disease in a population-based cohort in Uppsala County followed for 10 years. *Scand J Gastroenterol*. 2020 Nov 1;55(11):1301–7.
56. Ramadas A V., Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200–6.
57. Rönnblom A, Holmström T, Karlbom U, Tanghøj H, Thörn M, Sjöberg D. Clinical course of Crohn's disease during the first 5 years. Results from a population-based cohort in Sweden (ICURE) diagnosed 2005–2009*. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jan 2;52(1):81–6.
58. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013 Feb 1;45(2):89–94.
59. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: Results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(5):602–10.

60. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001 Dec 1;49(6):777–82.
61. Lo B, Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg M, Dubinsky M, Siegel CA, et al. Changes in Disease Behaviour and Location in Patients With Crohn's Disease After Seven Years of Follow-Up: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 2018 Feb 28;12(3):265–72.
62. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147.
63. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430–8.
64. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov 1;14(11):652–64.
65. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Oct 3;28(10):1477–84.
66. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jul;55(7):773–7.
67. Aniwan S, Park SH, Loftus E V. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Sep 1;46(3):463–80.
68. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(7):699–706.

69. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):110–8.
70. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019 Mar 1;68(3):423–33.
71. Herrinton LJ, Liu L, Fireman B, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, et al. Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology*. 2009;137(2):502–11.
72. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov 1;145(5):996–1006.
73. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, Debruyn J, et al. Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: A systematic review and meta-Analysis of population-based studies. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Nov 13;109(11):1739–48.
74. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus E V. Surgery in a population-based cohort of crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Nov;107(11):1693–701.
75. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, Bougatsos C, Chou R, Sultan S, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. *Gastroenterology*. 2017 Jan 1;152(1):277-295.e3.
76. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Apr;25(8):861–70.
77. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Feb 1;16(2):347–53.

78. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb 1;36(2):329–36.
79. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724–9.
80. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541–54.
81. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug 1;21(8):1982–92.
82. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 1;21(7):1–13.
83. Kilic Y, Kamal S, Jaffar F, Sriranganathan D, Quraishi MN, Segal JP. Prevalence of Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Apr 12;XX:1–10.
84. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Vavricka MP, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug 1;21(8):1794–800.
85. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb 1;13(2):144–64.
86. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to

exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar 10;110(3):444–54.

87. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Oct 1;149(5):1275-1285.e2.

88. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006 Mar;55(3):426–31.

89. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021 Oct 1;70(10):1978–88.

90. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jan 1;50(1):74–80.

91. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 1;41(8):514–29.

92. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4014–20.

93. Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):370–7.

94. Dąbkowski K, Graca-Pakulska K, Zawada I, Ostrowski J, Starzyńska T. Clinical significance of endoscopic findings in the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Sep 2;54(9):1075–80.

95. Goran L, Negreanu AM, Stemate A, Negreanu L. Capsule endoscopy: Current status and role in Crohn's disease. *World J Gastrointest Endosc*. 2018 Sep 16;10(9):184–92.

96. Nakamura M, Kawashima H, Ishigami M, Fujishiro M. Indications and Limitations Associated with the Patency Capsule Prior to Capsule Endoscopy. Vol. 61, Internal Medicine. 2022.
97. Rondonotti E, Spada C, Adler S, May A, Despott EJ, Koulaouzidis A, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. Vol. 50, Endoscopy. 2018.
98. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy. 2023;55(1).
99. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Nov 1;7(10):827–51.
100. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. Virchows Archiv. 2014 Feb 1;464(5):511–27.
101. Wang Y di, Zhang R nan, Mao R, Li X hua. Inflammatory bowel disease cross-sectional imaging: What's new? United European Gastroenterol J. 2022 Dec 1;10(10):1179–93.
102. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. Radiology. 2008 Apr;247(1):64–79.
103. Chatu S, Subramanian V, Pollok RCG. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Mar 1;35(5):529–39.

104. Cross E, Saunders B, Farmer AD, Prior JA. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: A systematic review. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2023 Feb 1;42(1):40–52.
105. Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic Evaluation of Risk Factors for Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar 1;18(3):496–505.
106. Cantoro L, Di Sabatino A, Papi C, Margagnoni G, Ardizzone S, Giuffrida P, et al. The Time Course of Diagnostic Delay in Inflammatory Bowel Disease Over the Last Sixty Years: An Italian Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):975–80.
107. Nguyen VQ, Jiang D, Hoffman SN, Guntaka S, Mays JL, Wang A, et al. Impact of Diagnostic Delay and Associated Factors on Clinical Outcomes in a U.S. Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Oct 1;23(10):1825–31.
108. Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, Poupardin C, Chaussade S, Peyrin-Biroulet L, et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep 1;8(9):964–9.
109. Lee DW, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 21;23(35):6474–81.
110. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr 1;160(5):1570–83.
111. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019 May 1;18(5):439–54.

112. Burisch J, Bergemalm D, Halfvarson J, Domislovic V, Krznaric Z, Goldis A, et al. The use of 5-aminosalicylate for patients with Crohn's disease in a prospective European inception cohort with 5 years follow-up – an Epi-IBD study. *UEG Journal*. 2020 Oct 1;8(8):949–60.
113. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 28;9(9).
114. Lim WC, Wang Y, Macdonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 3;7(7).
115. Burisch J. Editorial: Why are patients with Crohn's disease still treated with 5-aminosalicylates? *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 May 1;57(9):1044–5.
116. Honap S, Sharma E, Samaan MA. 5-ASAs in Crohn's Disease: Time to Stop the Salicylate? *Dig Dis Sci*. 2022 Jul 1;67(7):2699–700.
117. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *Br Med J*. 1955 Oct 29;2(4947):1041–8.
118. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 20;8:765474.
119. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4–22.
120. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2–17.
121. Jefremow A, Neurath MF. Novel Small Molecules in IBD: Current State and Future Perspectives. *Cells* 2023, Vol 12, Page 1730. 2023 Jun 27;12(13):1730.

122. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec 1;68(Suppl 3):s1–106.
123. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov 1;41(10):1403–9.
124. Barofsky I. Can quality or quality-of-life be defined? *Quality of Life Research*. 2012 May 3;21(4):625–31.
125. Ventegodt S, Merrick J, Andersen NJ. Quality of Life Theory I. The IQOL Theory: An Integrative Theory of the Global Quality of Life Concept. *The Scientific World Journal*. 2003;3:1030–40.
126. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well. *Unraveling the mystery of health: How people manage stress and stay well*. San Francisco, CA, US: Jossey-Bass; 1987. (The Jossey-Bass social and behavioral science series and the Jossey-Bass health series.).
127. Ventegodt S, Merrick J, Andersen NJ. Quality of life theory II. Quality of life as the realization of life potential: a biological theory of human being. *ScientificWorldJournal*. 2003;3:1041–9.
128. Ventegodt S, Merrick J, Andersen NJ. Quality of Life Theory III. Maslow Revisited. *The Scientific World Journal*. 2003;3:1050–7.
129. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016 Jul 1;34(7):645–9.
130. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Apr 23;24(5):966–76.

131. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Mar 19;24(4):742–51.
132. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 1;6(5):359–70.
133. Sellin J. Disability in IBD: The devil is in the details. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan 1;16(1):23–6.
134. Shafer LA, Walker JR, Restall G, Chhibba T, Ivekovic M, Singh H, et al. Association Between IBD Disability and Reduced Work Productivity (Presenteeism): A Population-Based Study in Manitoba, Canada. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Jan 10;25(2):352–9.
135. Neovius M, Arkema E V., Blomqvist P, Ekblom A, Smedby KE. Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. *Gastroenterology*. 2013 Mar 1;144(3):536–43.
136. Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The IBD Disability Index should become a Major Secondary Endpoint in Clinical Practice and in Clinical Trials. *J Crohns Colitis*. 2016 Dec 1;10(12):1375–7.
137. Lim JW, Zebrack B. Caring for family members with chronic physical illness: A critical review of caregiver literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 17;2:50.
138. Shukla R, Thakur E, Bradford A, Hou JK. Caregiver Burden in Adults With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 1;16(1):7–15.
139. Parekh NK, Shah S, McMaster K, Speziale A, Yun L, Nguyen DL, et al. Effects of caregiver burden on quality of life and coping strategies utilized by caregivers of adult patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2017;30(1):89.

140. Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, Cremers I, et al. Inflammatory bowel disease: A patient's and caregiver's perspective. *Dig Dis Sci*. 2009 Dec 9;54(12):2671–9.
141. Zand A, Zand A, Kim BJ, Van Deen WK, Van Deen WK, Stokes Z, et al. The effects of inflammatory bowel disease on caregivers: Significant burden and loss of productivity. *BMC Health Serv Res*. 2020 Jun 18;20(1):1–10.
142. 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 Jun;97(6):1429–37.
143. Sánchez-Díaz M, Díaz-Calvillo P, Ureña-Paniego CA, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Quality of Life and Mood Status Disturbances in Cohabitants of Patients with Alopecia Areata: A Cross-Sectional Study in a Spanish Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 1;19(23).
144. Martínez-García E, Arias-Santiago S, Valenzuela-Salas I, Garrido-Colmenero C, García-Mellado V, Buendía-Eisman A. Quality of life in persons living with psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):302–7.
145. Martínez-García E, Arias-Santiago S, Herrera-Acosta E, Affleck A, Herrera-Ceballos E, Buendía-Eisman A. Quality of Life of Cohabitants of People Living with Acne. *Acta Derm Venereol*. 2020 Oct 14;100(17):1–6.
146. Ramos-Alejos-pita C, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Quality of Life in Cohabitants of Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 2;17(16):1–11.
147. Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Krajewski PK, Szepietowski JC, Matusiak L, Arias-Santiago S, et al. Sexual Dysfunction and Quality of Life in Patients with Hidradenitis Suppurativa and Their Partners. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 1;20(1).

148. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2007;99(9):511–9.
149. Marinelli C, Savarino E, Inferrera M, Lorenzon G, Rigo A, Ghisa M, et al. Factors Influencing Disability and Quality of Life during Treatment: A Cross-Sectional Study on IBD Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Jan 1;2019(1):5354320.
150. Khan S, Sebastian SA, Parmar MP, Ghadge N, Padda I, Keshta AS, et al. Factors influencing the quality of life in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Disease-a-Month*. 2024 Jan 1;70(1):101672.
151. Carlsen K, Munkholm P, Burisch J. Evaluation of Quality of Life in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: What Is Health-Related Quality of Life? *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach: Second Edition*. 2017 Mar 1;279–89.
152. Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohns Colitis*. 2013;7(6).
153. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Sep;16(9):1603–9.
154. Zhang J, Liu C, An P, Chen M, Wei Y, Li J, et al. Psychological symptoms and quality of life in patients with inflammatory bowel disease in China: A multicenter study. *United European Gastroenterol J*. 2024 Apr 1;12(3):374–89.
155. Stanton AL, Revenson TA, Tennen H. Health psychology: psychological adjustment to chronic disease. *Annu Rev Psychol*. 2007;58:565–92.
156. Lix LM, Sajobi TT, Sawatzky R, Liu J, Mayo NE, Huang Y, et al. Relative importance measures for reprioritization response shift. *Qual Life Res*. 2013 May;22(4):695–703.

157. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ*. 2001 May 19;322(7296):1240–3.
158. Sales E. Family burden and quality of life. *Qual Life Res*. 2003;12 Suppl 1(SUPPL. 1):33–41.
159. Keller R, Mazurak N, Fantasia L, Fusco S, Malek NP, Wehkamp J, et al. Quality of life in inflammatory bowel diseases: it is not all about the bowel. *Intest Res*. 2020;19(1):45–52.
160. Barreiro-de Acosta M, Iglesias-Rey M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. P639 Influence of extraintestinal manifestations in health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb 1;7(Supplement_1):S266–7.
161. Lo B, Julsgaard M, Vester-Andersen MK, Vind I, Burisch J. Disease activity, steroid use and extraintestinal manifestation are associated with increased disability in patients with inflammatory bowel disease using the inflammatory bowel disease disability index: A cross-sectional multicentre cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 1;30(10):1130–6.
162. Ribaldone DG, Pellicano R, Actis GC. The gut and the inflammatory bowel diseases inside-out: Extra-intestinal manifestations. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(4):309–18.
163. Winders S, Yoo L, Clark-Snustad K, Jacobs J, Barahimi M, Heitkemper M, et al. TRENDS AND RELATED FACTORS OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jan 26;29(Supplement_1):S70–1.
164. Riggott C, Mikocka-Walus A, Gracie DJ, Ford AC. Efficacy of psychological therapies in people with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 1;8(10):919–31.
165. Stiles-Shields C, Keefer L. Web-based interventions for ulcerative colitis and Crohn's disease: systematic review and future directions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015 May 11;8:149–57.

166. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver Burden: A Clinical Review. JAMA. 2014 Mar 12;311(10):1052–60.

VIII. ANEXOS

VIII. ANEXOS

Anexo I. Escala *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* 32

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre en las últimas dos semanas?
 1. Más frecuentemente que nunca
 2. Extremada frecuencia
 3. Con mucha frecuencia
 4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación
 5. Ligero aumento de la frecuencia de defecación
 6. Aumento mínimo de la frecuencia de defecación
 7. Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación
2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?
 1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

3. ¿Con qué frecuencia se ha sentido frustrado, impaciente o inquieto a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

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

4. ¿Con qué frecuencia se ha visto incapacitado para ir a estudiar o al trabajo a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

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

5. ¿Durante cuánto tiempo en las últimas dos semanas ha tenido diarrea?

1. Siempre

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

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

1. Ninguna energía
2. Muy poca energía
3. Poca energía
4. Cierta energía
5. Bastante energía
6. Mucha energía
7. Rebosante de energía

7. ¿Con qué frecuencia ha estado preocupado por la posibilidad de tener que operarse por su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

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

5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
8. ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
9. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las últimas dos semanas?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca

10. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

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

11. ¿Con qué frecuencia ha estado preocupado por temor a no encontrar un lavabo cerca durante las últimas dos semanas?

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

12. ¿Qué dificultad ha tenido a causa de su problema intestinal en las actividades de ocio o deportes que le hubiera gustado hacer durante las últimas dos semanas?

1. Muchísima dificultad. Imposible hacer actividades

2. Mucha dificultad
3. Bastante dificultad
4. Algo de dificultad
5. Un poco de dificultad
6. Apenas ninguna dificultad
7. Ninguna dificultad. Mi problema intestinal no ha limitado mis actividades de ocio ni deportivas

13. ¿Con qué frecuencia ha tenido dolor abdominal durante las últimas dos semanas?

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

14. ¿Con qué frecuencia ha tenido problemas porque se ha despertado por la noche durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Bastantes veces

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

15. ¿Con qué frecuencia se ha sentido deprimido o desanimado a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

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

16. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido que dejar de asistir a actos sociales porque no había un lavabo cerca?

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

6. Casi nunca

7. Nunca

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

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

18. En general, ¿hasta qué punto ha sido un problema durante las últimas dos semanas el mantener o llegar al peso que Vd. le gustaría?

1. Un gran problema

2. Un problema importante

3. Bastante problemático

4. Algo problemático

5. Muy poco problemático

6. Casi ningún problema

7. Ningún problema

19. Muchos pacientes con un problema intestinal tienen frecuentes preocupaciones y angustias a causa de su enfermedad. En general, ¿con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido preocupado o angustiado por llegar a tener cáncer, o por pensar que nunca más volvería a encontrarse bien, o por tener una recaída?

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

20. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido una sensación de hinchazón abdominal?

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

21. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido relajado y libre de tensión?

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

22. ¿Cuántas veces durante las últimas dos semanas ha tenido problemas de sangrar al ir de vientre?

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

23. ¿Con qué frecuencia durante las última dos semanas se ha sentido avergonzado en público por olores desagradables o ruidos causados por su problema intestinal?

1. Siempre

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

24. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha tenido ganas de ir al lavabo sin realmente hacer de vientre?

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

25. ¿Con qué frecuencia se ha sentido deprimido, lloroso o desanimado a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

1. Siempre
2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

26. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas ha manchado accidentalmente su ropa interior?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

27. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido enfadado a causa de su problema intestinal?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

28. En general, durante las últimas dos semanas, ¿hasta qué punto su problema intestinal ha sido un problema para sus relaciones sexuales?

1. Un gran problema

2. Un problema importante

3. Bastante problemático

4. Algo problemático

5. Muy poco problemático

6. Casi ningún problema

7. Ningún problema

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

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

30. ¿Con qué frecuencia se ha sentido de mal humor durante las últimas dos semanas?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

31. ¿Con qué frecuencia durante las últimas dos semanas se ha sentido incomprendido por los demás?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

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

1. Muy insatisfecho, infeliz
2. Bastante insatisfecho, infeliz
3. Algo insatisfecho, descontento
4. Algo satisfecho, contento
5. Bastante satisfecho, contento
6. Muy satisfecho
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz

Anexo II. Escala *Household Members Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease questionnaire*

1. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha sentido preocupado por estar localizable las veinticuatro horas del día por si surgían problemas a causa de la enfermedad intestinal de su familiar?

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

2. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha sentido usted deprimido a causa de la enfermedad intestinal de su familiar?

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

3. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado de que su familiar tome la medicación correspondiente o comprársela?

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

4. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado usted por una posible muerte de su familiar a causa de la enfermedad inflamatoria intestinal?

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

5. ¿Con qué frecuencia durante el último mes le ha cambiado a usted el carácter a causa de la enfermedad intestinal de su familiar?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

6. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado usted por la delgadez o pérdida de peso de su familiar a causa de la enfermedad intestinal?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

7. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado en mirar el aspecto o número de deposiciones de su familiar a causa de la enfermedad intestinal?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
8. ¿Con qué frecuencia en el último mes ha tenido miedo de dejar solo a su familiar a causa de la enfermedad intestinal?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces
 6. Casi nunca
 7. Nunca
9. ¿Con qué frecuencia durante el último mes ha sentido usted sensación de impotencia o frustración a causa de la enfermedad intestinal de su familiar?
1. Siempre
 2. Casi siempre
 3. Bastantes veces
 4. A veces
 5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

10. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado por una posible incapacidad laboral de su familiar a causa de la enfermedad intestinal?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

11. ¿Con qué frecuencia durante el último mes le ha preocupado la posibilidad de que la enfermedad intestinal impidiese a su familiar llevar una vida normal?

1. Siempre

2. Casi siempre

3. Bastantes veces

4. A veces

5. Pocas veces

6. Casi nunca

7. Nunca

12. ¿Con qué frecuencia durante el último mes le ha costado dormirse pensando en la enfermedad intestinal de su familiar?

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

13. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha preocupado por la posibilidad de que su familiar precise una intervención quirúrgica o tenga que ingresar en el hospital a causa de la enfermedad intestinal?

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

14. ¿Con qué frecuencia durante el último mes se ha sentido usted impaciente a causa de la enfermedad intestinal de su familiar?

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

