

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**PREVALENCIA Y FACTORES
ASOCIADOS A LA FATIGA
EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL**

TESIS DOCTORAL

CARLOS MIGUEL CHAVARRIA HERBOZO

Madrid, 2018



El trabajo titulado “Prevalencia y factores asociados a la fatiga en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal” recogido en la presente memoria ha sido realizado por CARLOS MIGUEL CHAVARRIA HERBOZO, bajo la dirección del Dr. Javier Pérez Gisbert, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Dra. María José Casanova González, médico adjunto del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa.

Opta al grado de Doctor

CARLOS MIGUEL CHAVARRIA HERBOZO

VºBº El Director

Fdo: Dr. Javier Pérez Gisbert

VºBº La Directora

Fdo: María José Casanova González

A mi madre, por todo tu esfuerzo y sacrificio realizado para educarme

A Irene, por ser mi soporte, por tu amor y apoyo incondicional

A mis hermanos y amigos por estar siempre para mí

AGRADECIMIENTOS

A Javier P. Gisbert, mi director de tesis, por brindarme esta gran oportunidad, por darme su confianza en este proyecto, guiándome en mis primeros pasos en la investigación científica. Por compartir su tiempo, sus ideas y recomendaciones. Por todo ello, tendrá siempre mi total admiración.

A María José Casanova, mi directora de tesis, por compartir sus conocimientos y su tiempo, por su dedicación conmigo, por su paciencia, por ser mi guía en momentos difíciles. Por todo ello, le estaré eternamente agradecido.

A María Chaparro, a quien admiro por ser una modelo de médico investigador y quien le ha brindado a este trabajo una importante rigurosidad científica que sin ésta no sería lo mismo.

A los adjuntos del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, que fueron un modelo a seguir para llegar a ser mejor médico y una persona más humana.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa, por su amistad y su apoyo en todo momento.

A todos los profesionales médicos de distintos hospitales de España, sin cuya colaboración no hubiera sido posible realizar esta Tesis Doctoral.

A mi madre, porque gracias a su esfuerzo y apoyo he conseguido formarme de la manera que siempre había soñado.

A mis mejores amigos, especialmente a Jorge, por estar ahí siempre.

A Irene, porque ha sido mi ala en el camino, por su comprensión y paciencia infinita, por su amor y por todo el tiempo invertido en ayudarme en realizar este proyecto. Porque también ha dejado su granito de arena y sin su ayuda no hubiera sido lo mismo. Este trabajo también te pertenece.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica del tracto gastrointestinal que comprende dos entidades principales: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Cuando la enfermedad se encuentra activa, las manifestaciones clínicas predominantes en la EC son la diarrea y el dolor abdominal, mientras que en la CU son la presencia de diarrea o rectorragia. Estos síntomas han sido ampliamente estudiados y su control es un objetivo habitual en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, muchos pacientes sufren, además, síntomas debilitantes como la fatiga, incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión clínica.

La fatiga es un síntoma frecuente, incapacitante y una de las principales preocupaciones de los pacientes con enfermedades crónicas como la EII. A pesar de su relevancia clínica, y el interés creciente que ha suscitado por parte del personal sanitario en los últimos años, existen pocos estudios que abordan a la fatiga en pacientes con EII y sus resultados son controvertidos.

Los objetivos del presente estudio multicéntrico fueron conocer la prevalencia de fatiga en pacientes con EII, identificar los factores asociados a su aparición y a su gravedad, y evaluar su impacto sobre la calidad de vida.

Con este fin se incluyeron 544 pacientes adultos con diagnóstico de EII (51% mujeres, con una edad media de 44 años y 61% con diagnóstico de EC). La fatiga se evaluó utilizando la Escala de Gravedad en la Fatiga (FSS) y la Escala de Impacto de la Fatiga (FIS). La calidad de vida y la calidad del sueño se evaluaron utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida de 9 ítems (CCVEII-9) y el Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), respectivamente. Las variables epidemiológicas, clínicas y

de tratamiento se recogieron en un cuaderno de recogida de datos diseñado específicamente para ello.

La prevalencia de fatiga fue del 41% (IC 95%=37-45) y los pacientes con fatiga tuvieron una puntuación significativamente menor en el CCVEII-9 ($p < 0,001$), comparado con aquellos sin fatiga.

Las variables asociadas a un mayor probabilidad de padecer fatiga en el análisis multivariante fueron la ansiedad (OR=2,5; IC 95%=1,6-3,7) o depresión (OR=2,4; IC 95%=1,4-3,8), la presencia de manifestaciones extraintestinales (OR=1,7; IC 95%=1,1-2,6) y el tratamiento con corticoides sistémicos (OR=2,8; IC95%=1,4-5,8).

Los factores asociados a una mayor intensidad de la fatiga en el análisis de regresión lineal fueron la presencia de manifestaciones extraintestinales ($\beta=8,2$; IC 95%=2,3-14,2), la ansiedad ($\beta=25,8$; IC 95%=20,0-31,5), la depresión ($\beta=30,6$; IC 95%=24,3-37,0) y la mala calidad del sueño ($\beta=15,0$; IC 95%=9,3-20,8).

A la luz de nuestros resultados se puede concluir que la prevalencia de fatiga en los pacientes con EII es elevada y su presencia se asocia con la ansiedad, la depresión, las manifestaciones extraintestinales, el tratamiento con corticoides sistémicos y una mala calidad del sueño. Finalmente, se concluye también que la fatiga impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADA: adalimumab

AZA: azatioprina

CCVEII-9: cuestionario de calidad de vida de 9 ítems

CCVEII-36: cuestionario de calidad de vida de 36 ítems

CIS: Control de fortaleza individual

CU: colitis ulcerosa

CyA: ciclosporina A

CZB: certolizumab

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

FACIT-F: Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas -
Fatiga

FIS: Escala de impacto de la fatiga

FQ: Cuestionario de fatiga

FSS: Escala de gravedad en la fatiga

GBB-24: Cuestionario de dolencias de Giessen

GLM: golimumab

HADS: Escala hospitalaria de ansiedad y depresión

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IFX: infliximab

MFI: Inventario de fatiga multidimensional

MP: 6-mercaptopurina

MTX: metotrexato

NOD2/CARD15: dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2/dominio de reclutamiento de caspasa activada

PFS: Escala de fatiga de Piper

SFC: Síndrome de fatiga crónica

TNF α : tumor necrosis factor α

USK: ustekinumab

VAS: Escala analógica visual

X²: Chi cuadrado

5-ASA: 5-aminosalicilatos

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	2
1. <i>Definición</i>	4
2. <i>Epidemiología</i>	4
3. <i>Etiopatogenia</i>	6
3.1. Factores genéticos y herencia.....	6
3.2. Factores ambientales.....	7
4. <i>Manifestaciones clínicas</i>	8
4.1. Manifestaciones clínicas de la CU.....	8
4.2. Manifestaciones clínicas de la EC.....	9
5. <i>Clasificación</i>	10
5.1. Clasificación de la CU.....	10
5.2. Clasificación de la EC.....	11
6. <i>Diagnóstico</i>	12
7. <i>Historia natural de la EII</i>	13
7.1. Historia natural de la CU.....	13
7.2. Historia natural de la EC.....	14
8. <i>Fatiga en la EII</i>	15
8.1. Definición de fatiga.....	15
8.2. Prevalencia de fatiga.....	16
8.3. Medición de fatiga.....	16
8.4. Factores asociados a la fatiga en pacientes con EII.....	17
II. OBJETIVOS.....	24
1. <i>Objetivos principales</i>	26
2. <i>Objetivos secundarios</i>	26
III. MÉTODOS.....	28

1. <i>Diseño del estudio</i>	30
2. <i>Población de estudio</i>	30
3. <i>Criterios de inclusión</i>	30
4. <i>Criterios de exclusión</i>	30
5. <i>Obtención de los datos</i>	30
6. <i>Variables y definiciones</i>	31
6.1. <i>Datos demográficos</i>	31
6.2. <i>Características de la EII</i>	31
6.3. <i>Tratamiento de la EII</i>	32
6.4. <i>Actividad de la EII</i>	32
6.5. <i>Anemia y déficit de hierro</i>	34
6.6. <i>Alteración de parámetros analíticos</i>	35
6.7. <i>Fatiga</i>	36
6.8. <i>Ansiedad y depresión</i>	36
6.9. <i>Trastornos del sueño</i>	37
6.10. <i>Calidad de vida</i>	37
7. <i>Análisis de datos</i>	38
IV. RESULTADOS	40
1. <i>Población de estudio</i>	42
2. <i>Prevalencia de fatiga</i>	45
3. <i>Factores asociados a la presencia de fatiga</i>	45
4. <i>Factores asociados con la intensidad de fatiga</i>	46
5. <i>Trastornos del sueño y su relación con la fatiga</i>	47
6. <i>Calidad de vida en pacientes con fatiga</i>	49
V. DISCUSIÓN	50
1. <i>Prevalencia de fatiga</i>	52
2. <i>Factores asociados a la fatiga y a su gravedad</i>	52

2.1. Factores físicos	52
2.2. Factores psicológicos	53
2.3. Factores sociales	54
3. <i>Trastornos del sueño y su relación con la fatiga.</i>	62
4. <i>Calidad de vida en pacientes con fatiga.</i>	62
5. <i>Limitaciones y fortalezas.</i>	63
5.1 Limitaciones.	63
5.2 Fortalezas.	63
VI. CONCLUSIONES	64
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	68
VIII. ANEXOS	90

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.....	10
Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.....	12
Tabla 3. Prevalencia de fatiga en pacientes con EII.....	21
Tabla 4. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.	33
Tabla 5. Índice parcial de Mayo para la colitis ulcerosa.	34
Tabla 6. Características epidemiológicas de la población de estudio	42
Tabla 7. Características clínicas de la población de estudio.....	43
Tabla 8. Parámetros analíticos en la población de estudio	44
Tabla 9. Tratamiento de la EII en la población de estudio	44
Tabla 10. Análisis univariante de presencia de fatiga (FSS).....	45
Tabla 11. Análisis multivariante de presencia de fatiga (FSS) ajustado por el tratamiento	46
Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple de la intensidad de la fatiga (FIS)	47
Tabla 13. Aspectos de la calidad del sueño de acuerdo al PSQI	48

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos	92
ANEXO II. Escala de gravedad en la fatiga (FSS)	94
ANEXO III. Escala de impacto de la fatiga (FIS)	95
ANEXO IV. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)	97
ANEXO V. Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI)	100
ANEXO VI. Cuestionario reducido de Calidad de vida en la EII “CCVEII-9”	108
ANEXO VII. Comunicaciones a congresos	112

I. INTRODUCCIÓN

1. Definición.

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) define a un grupo de entidades clínicas que se caracterizan por ser procesos inflamatorios crónicos que afectan primordialmente, aunque no de forma exclusiva, al intestino. En la actualidad se reconocen varias entidades que se engloban en este concepto, siendo las más representativas la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC)^{1,2}. La CU es una enfermedad predominantemente mucosa que afecta sólo al colon y de forma continua³. La EC es una enfermedad transmural y discontinua que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal⁴.

2. Epidemiología.

Existe una gran variación en la incidencia y prevalencia de la EII en todo el mundo según la zona geográfica, el medio ambiente, el grupo étnico y las tendencias de inmigración. Esta diferencia está presente incluso en la misma área geográfica⁵⁻⁷. Aparentemente, la EII es más frecuente en el hemisferio norte que en el hemisferio sur, pues la tasa de incidencia en el norte de Europa y en Estados Unidos es significativamente mayor que en Asia, África y Sudamérica⁸.

En la actualidad se conoce que las tasas de incidencia de la EII tienden a estabilizarse en áreas de alta incidencia, mientras que continúan subiendo en áreas de baja incidencia como el sur de Europa, Asia y en países en vías de desarrollo^{9, 10}. Globalmente, la incidencia actual de la CU en países occidentales es de 5-18/10⁵ habitantes y año, y de 4-7 /10⁵ habitantes y año en el caso de la EC⁸.

La incidencia en Europa para la CU es de $9,8/10^5$ habitantes y de $6,3/10^5$ habitantes para la EC, siendo mayor en los países del norte que en los países del sur⁶. La incidencia anual de la EII en Estados Unidos es bastante estable, estimándose entre 2,2 a $19,2/10^5$ habitantes para la CU y de 3,1 a $20,2/10^5$ habitantes para la EC¹⁰. La incidencia anual descrita para la CU en España es de $3,8/10^5$ habitantes y de $1,9/10^5$ habitantes para la EC, aunque estos datos provienen de estudios antiguos y de áreas geográficas muy limitadas, por lo que es probable que la incidencia actual sea considerablemente mayor^{11, 12}.

Anteriormente se consideraba que la CU era más frecuente que la EC; sin embargo, con el aumento de la incidencia de la EC en las últimas décadas, los datos de prevalencia más recientes muestran que la EC y CU pueden ser igualmente frecuentes en algunas áreas^{5, 6}. En Estados Unidos se ha estimado la prevalencia de la EC y CU en 25 a 300 por cada 100.000 habitantes, y de 35 a 250 por 100.000 habitantes, respectivamente^{13, 14}. En España, los datos poblacionales más actuales indican que al menos 300 de cada 100.000 personas padecen de EII⁸.

La CU y EC pueden presentarse a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos suelen aparecer entre los 15 y 40 años¹⁵, estimándose la edad media al diagnóstico de 30 años aproximadamente^{16, 17}. Algunos estudios sugieren una distribución bimodal de edad para ambos trastornos, con un segundo pico de incidencia entre los 50 y 70 años¹⁸⁻²⁰. Por otra parte, la incidencia de EII en niños se ha incrementado de manera exponencial; un ejemplo representativo es que en España, la incidencia de EII pediátrica casi se ha triplicado en los últimos años²¹.

Hasta el momento, no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia y prevalencia de la EC y CU entre hombres y mujeres^{5, 22}. Algunos estudios

han evidenciado un predominio del sexo femenino en la EC y un predominio del sexo masculino en la CU; sin embargo, estos hallazgos no son consistentes^{7, 14}.

3. Etiopatogenia.

La EII es una enfermedad de origen multifactorial y aunque su etiología sigue siendo desconocida, la predisposición genética y los factores ambientales desempeñan muy probablemente un papel esencial²³. La teoría más aceptada de la patogénesis de la EII considera que ésta es el resultado de una respuesta inflamatoria inmune anómala en individuos genéticamente predispuestos a algún factor ambiental desencadenante desconocido que interactúa con la flora intestinal y afecta principalmente el tracto gastrointestinal. Sin embargo, aún no se conoce cómo se produce esta interacción²⁴⁻²⁷.

3.1. Factores genéticos y herencia.

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EII, considerándose a la EC y la CU como enfermedades complejas, poligénicas y de penetrancia variable. La evidencia que existe de la base genética de la EII se basa en estudios de asociación con familiares y gemelos, diferencias étnicas y síndromes genéticos^{28, 29}.

El tener una historia familiar de EII es el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad³⁰. Aproximadamente un 10-25% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con diagnóstico de EII³¹. El riesgo de desarrollar EII si se tiene un familiar de primer grado afecto es aproximadamente de un 5% para la EC y un 2% para la CU^{30, 32, 33}. También se ha demostrado una concordancia para el mismo tipo de enfermedad entre familiares, especialmente en la EC³⁴.

En estudios realizados en gemelos se ha observado que los factores genéticos desempeñan un papel más importante en la EC (tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 30% frente al 4% en gemelos dicigóticos) que en la CU (tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 15% frente al 4% en gemelos dicigóticos)³⁵.

Los estudios de asociación efectuados mediante GWAS han identificado más de 100 regiones genéticas que contribuyen al riesgo de desarrollar EII²⁹. El principal gen que condiciona la susceptibilidad individual para desarrollar la enfermedad es el dominio de oligomerización unido a nucleótidos 2 ó dominio de reclutamiento de caspasa activada 15 (NOD2/CARD15)³⁶.

3.2. Factores ambientales.

El consumo de tabaco parece ejercer un efecto protector sobre el desarrollo y un curso más leve en la CU y, por el contrario, es un factor de riesgo para el desarrollo y un curso más agresivo de la enfermedad en la EC³⁷⁻⁴².

El antecedente de apendicectomía previo al diagnóstico de la EII es también un factor protector del desarrollo de la CU, mientras que no ejercería ningún efecto en el desarrollo de la EC⁴³⁻⁴⁵.

El antecedente de haber padecido un episodio de gastroenteritis aguda aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EII y dicho riesgo es mayor durante el primer año tras la infección⁴⁶⁻⁴⁸.

El consumo de algunos medicamentos se ha asociado con un mayor riesgo en el desarrollo de la EII e incluyen la aspirina, los AINE, los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal postmenopáusico⁴⁹⁻⁵².

Algunos estudios sugieren que una dieta de estilo occidental, que se basa en alimentos procesados y abundantes en carbohidratos y grasas saturadas, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la EC y posiblemente CU⁵³⁻⁵⁵.

Aunque el estrés no está relacionado con el desarrollo de la EII, se cree que podría influir en la exacerbación de los síntomas a través de la activación del sistema nervioso entérico y de la producción de citoquinas inflamatorias^{56, 57}.

El padecer de alteraciones del sueño, principalmente la duración del sueño reducida, se ha asociado con un aumento del riesgo del desarrollo de CU⁵⁸. Además, en pacientes con EII, la mala calidad del sueño se ha asociado con un riesgo aumentado de padecer actividad subclínica de la enfermedad⁵⁹.

4. Manifestaciones clínicas.

4.1. Manifestaciones clínicas de la CU

El síntoma más característico de la CU es la presencia de sangre en las heces, que se observa en aproximadamente el 90% de los casos, y puede manifestarse como diarrea sanguinolenta o como un aumento en el número de deposiciones de pequeño tamaño⁶⁰.

Los síntomas asociados están en relación con el grado de extensión de la enfermedad. Los pacientes con proctitis tienen a menudo síntomas locales como tenesmo, urgencia, expulsión de moco y rectorragia y, con menor frecuencia estreñimiento, mientras que en los pacientes con una colitis extensa pueden tener más diarrea, pérdida de peso, fiebre, rectorragia significativa y dolor abdominal tipo cólico.

La gravedad de los síntomas se correlacionan en general con la gravedad de la enfermedad; sin embargo, puede encontrarse una enfermedad activa en la endoscopia en pacientes asintomáticos⁶¹.

El inicio de la CU en la mayoría de los pacientes suele ser lento e insidioso. Los síntomas suelen llevar presentes semanas o meses cuando el paciente busca atención médica⁶². Algunos pacientes con CU pueden tener un cuadro mucho más agudo, con síntomas parecidos a los de la colitis infecciosa⁶³. En aproximadamente el 10% de los casos, y raramente precediendo a los síntomas intestinales, aparecen manifestaciones extraintestinales que pueden afectar los ojos, la piel, las articulaciones u otros órganos⁶⁴.

4.2. Manifestaciones clínicas de la EC

Los síntomas en la EC dependen en gran medida de la localización de la enfermedad y la presencia o ausencia de estenosis y fístulas. Dado que existen múltiples localizaciones posibles de la enfermedad, las características de la presentación clínica son muy variadas, aunque el síntoma más común es la diarrea crónica⁶⁵. Otros síntomas frecuentes incluyen dolor abdominal tipo cólico, fatiga, fiebre, anorexia y pérdida de peso. La rectorragia no es tan frecuente como en la CU⁶⁶.

En algunos pacientes, las manifestaciones extraintestinales que incluyen afectaciones oculares, articulares, dérmicas, entre otras, pueden preceder a los síntomas intestinales y son más frecuentes cuando la EC afecta el colon⁶⁶. Casi un tercio de los pacientes presentan manifestaciones perianales, concepto que engloba fisuras, fístulas, abscesos, estenosis anales y otras complicaciones⁶⁷.

5. Clasificación.

5.1. Clasificación de la CU

La CU se clasifica según a clasificación de Montreal (**Tabla 1**), dependiendo de su extensión y gravedad⁶⁸.

La extensión de la enfermedad tiene una implicación pronóstica y terapéutica muy importante ya que dependiendo de la extensión de las lesiones se determina el tipo de tratamiento que recibirá el paciente, la forma de administración del mismo (oral o tópica), así como el inicio y la frecuencia del seguimiento. Por otro lado, el conocer la gravedad de la enfermedad es trascendental en el manejo del paciente, ya que permite determinar si no se requiere tratamiento o si se requiere tratamiento oral, intravenoso o quirúrgico.

Aunque en la práctica clínica se utiliza con frecuencia el índice de Truelove y Witts modificado para valorar la gravedad de la actividad de la enfermedad e identificar a los pacientes que requieren ingreso hospitalario, el índice de actividad de la clínica Mayo se ha convertido en el índice de elección de los ensayos clínicos más recientes⁶⁹.

Tabla 1. Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa.

Extensión (E)	Extensión de la colitis ulcerosa
E1	<i>Proctitis</i> : afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea).
E2	<i>Colitis izquierda (colitis distal)</i> : afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).

E3	<i>Colitis extensa (pancolitis):</i> afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)	Gravedad de la colitis ulcerosa
S0	<i>Colitis en remisión:</i> no hay síntomas de enfermedad
S1	<i>Colitis leve:</i> cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la velocidad de sedimentación glomerular.
S2	<i>Colitis moderada:</i> criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
S3	<i>Colitis grave:</i> seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, a menudo con signos de afección sistémica grave.

5.2. Clasificación de la EC

La clasificación de la EC se basa en su localización (ileocólica, ileal, cólica, perianal, o de otras localizaciones), su patrón clínico (inflamatorio, estenosante o fistulizante), y la edad de su aparición. La clasificación de Montreal⁶⁸ (**Tabla 2**), se ha generalizado y aceptado en los consensos internacionales⁶⁷.

Tabla 2. Clasificación de Montreal para la enfermedad de Crohn.

Edad al diagnóstico (A)	A1- ≤16 años A2- 17-40 años A3- >40 años
Localización (L)	L1- Íleon terminal L2- Colon L3- Ileocólica L4- Tracto digestivo alto <i>L1+L4 (tracto digestivo alto + íleon terminal)</i> <i>L2+L4 (tracto digestivo alto + colon)</i> <i>L3+L4 (tracto digestivo alto + ileocólica)</i>
Patrón clínico (B)	B1- No estenosante ni fistulizante, o inflamatorio B2- Estenosante B3- Fistulizante
Subíndice “p”	Enfermedad perianal asociada

6. Diagnóstico.

Hasta el momento no existe una prueba “patrón oro” para el diagnóstico de la EII; por tanto, éste se alcanza tras una valoración clínica inicial y mediante una combinación de hallazgos endoscópicos, histológicos, radiológicos y de laboratorio. Dado que en muchos pacientes los síntomas pueden ser inespecíficos, deben descartarse otras enfermedades que causen síntomas similares, incluyendo otras causas de diarrea, principalmente las de origen infeccioso^{66, 70, 71}.

7. Historia natural de la EII.

El curso natural de la EII está marcado por periodos de actividad seguidos por otros de remisión, siendo el objetivo del tratamiento de la enfermedad el inducir y mantener la remisión, así como evitar las complicaciones de la EII⁷².

7.1. Historia natural de la CU

7.1.1. Localización de la enfermedad

La localización de la enfermedad puede variar en el tiempo. Al momento del diagnóstico, el 30-50% de pacientes presenta afectación del recto, el 20-30% tienen afectación del colon izquierdo y alrededor del 20% presentan pancolitis⁷³. De los pacientes con colitis distal, el 25 a 50% progresan a formas más extensas de la enfermedad con el tiempo⁷⁴.

7.1.2. Curso de la enfermedad

El curso clínico de la CU es muy variable y se caracteriza por períodos alternos de remisión y recaída. Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves o moderados y menos del 10% sufren una enfermedad grave⁷⁵. En función del patrón de actividad de la enfermedad en el tiempo, los pacientes pueden clasificarse en diferentes subgrupos. En un estudio que incluyó 1.161 pacientes con diagnóstico de CU, el 25% se encontraba en remisión clínica después de 5 años del diagnóstico, el 57% de los pacientes presentaron brotes de forma intermitente (curso crónico intermitente), mientras que el 18% de los pacientes tuvieron anualmente actividad de la enfermedad (curso crónico continuo)⁷⁶.

La extensión de la CU influye marcadamente en el curso de la enfermedad, de tal manera que los pacientes con enfermedad más grave tienden a tener formas más extensas (pancolitis) que aquellos con enfermedades menos graves. Además, la extensión de la enfermedad es un predictor importante de colectomía (los pacientes con colitis extensa tienen un riesgo 3 a 4 veces superior que aquellos con proctitis)⁷⁷ y de cáncer colorrectal⁷⁸. El riesgo de desarrollar un carcinoma colorrectal está en relación con la extensión y la duración de la enfermedad⁷⁹. A partir del octavo año del diagnóstico de la CU el riesgo de aparición de displasia y carcinoma colorrectal se incrementa en pacientes con colitis extensa en relación con la población general⁸⁰.

7.2. Historia natural de la EC

La EC puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo la localización más frecuente el íleon terminal y el colon proximal⁸¹.

7.2.1. Localización de la enfermedad

La EC tiene un curso crónico, recidivante. En general, aproximadamente un 10% de los pacientes no tendrán nuevos brotes de la enfermedad tras el cuadro de debut, un 20% presentarán brotes anuales y un 70% tendrán un curso de la enfermedad alternando con brotes y periodos de remisión durante los primeros años del diagnóstico⁸².

La localización anatómica suele mantenerse estable; sin embargo, el comportamiento de la enfermedad varía sustancialmente con el tiempo⁸³. De esta manera, es frecuente la aparición de complicaciones tales como estenosis intestinales y fístulas. Finalmente, más del 50% de los pacientes requiere someterse a cirugía en algún momento de la enfermedad⁸⁴.

7.2.2. Curso de la enfermedad

La EC tiene un curso crónico y recidivante. En general, aproximadamente un 10% de los pacientes no tendrán nuevos brotes de la enfermedad tras el cuadro de debut, un 20% presentarán brotes anuales y un 70% tendrán un curso de la enfermedad alternando brotes y periodos de remisión durante los primeros años del diagnóstico⁸².

8. Fatiga en la EII.

La fatiga es un síntoma frecuente en los pacientes con EII. Es el síntoma más frecuente, incapacitante y problemático cuando la enfermedad está en remisión, y el segundo síntoma más invalidante cuando la enfermedad está activa⁸⁵⁻⁸⁷. Por tal motivo, el padecer fatiga es una de las principales preocupaciones de los pacientes con EII⁸⁸⁻⁹³, siendo el desconocimiento de su abordaje causa de frustración en el personal médico⁹⁴.

A pesar de la relevancia clínica de la fatiga en los pacientes con EII y el interés creciente que ha suscitado en los últimos años, existen aún aspectos controvertidos sobre cuáles son los factores que se asocian a su aparición y gravedad^{95, 96}.

8.1. Definición de fatiga

La fatiga, debido a su naturaleza subjetiva, es una entidad difícil de definir y caracterizar, por lo que hasta el momento no tiene una definición ampliamente aceptada. Se la describe como “debilidad”, “falta de energía”, “letargia”, “falta de vitalidad” o “cansancio” que resulta en una disminución de la capacidad para el trabajo físico o mental. Además, por su naturaleza multidimensional, puede afectar la función cognitiva y emocional⁹⁷⁻⁹⁹.

En los pacientes con enfermedades de larga evolución como la EII, la fatiga se caracteriza por ser crónica (duración mayor de seis meses), de causa desconocida o multifactorial y que característicamente no se alivia con el descanso o el sueño¹⁰⁰⁻¹⁰².

8.2. Prevalencia de fatiga

La frecuencia de fatiga en pacientes con EII no está establecida, ya que son pocos los estudios cuyo objetivo principal ha sido conocer la prevalencia de ésta. Además, como se mencionó anteriormente, la fatiga como síntoma en estos pacientes aún no cuenta con una definición ampliamente aceptada⁹⁶. Esta falta de consenso en la definición de fatiga es una limitación a la hora de determinar la presencia o ausencia de la misma y, consecuentemente, el cálculo de su prevalencia. Otra limitación es que no todos los instrumentos de medición utilizados han sido validados¹⁰³. Teniendo en cuenta estas limitaciones, la prevalencia de fatiga en pacientes con EII oscila ampliamente en los estudios publicados entre el 20% y el 48% cuando la enfermedad se encuentra en remisión, y entre el 40% y el 86% cuando la actividad de la enfermedad es moderada-grave^{95, 96, 101, 104}. En la **tabla 3** se resumen los estudios que han evaluado la prevalencia de fatiga en pacientes con EII.

8.3. Medición de fatiga

Debido a su naturaleza subjetiva, la fatiga es difícil de medir y cuantificar de manera que sea representativa para los pacientes y para los profesionales de la salud. Se han desarrollado múltiples escalas y, pese a que muchas han sido utilizadas en la población general y en diversas enfermedades crónicas, sólo algunas han sido validadas en pacientes con EII^{101, 105}.

En nuestro medio, en un estudio realizado por Castillo-Cejas et al. en pacientes con EII, cuyo objetivo fue definir la aplicabilidad de cuestionarios de medida de fatiga, se validaron los cuestionarios de Escala del Impacto Diario de la Fatiga (EIDF), Escala de Gravedad en la Fatiga (FSS) y Escala Modificada del Impacto de la Fatiga (MFIS)¹⁰⁶. Es importante destacar que la EIDF se desarrolló a partir de la Escala de Impacto de la Fatiga (FIS), la cual tiene la ventaja de valorar la fatiga en las últimas cuatro semanas y, además, evalúa las dimensiones física, cognitiva y psicosocial de la fatiga¹⁰⁷.

8.4. Factores asociados a la fatiga en pacientes con EII

Hasta el momento, no se conoce cuál es el mecanismo fisiopatológico de la fatiga en pacientes con EII, aunque se acepta que lo más probable es que ésta tenga un origen multifactorial¹⁰⁸. En los últimos años se han realizado algunos estudios con el objetivo de analizar los diversos factores que podrían influir en el desarrollo o la gravedad de la fatiga. Así, se ha estudiado la posible influencia de factores físicos, psicológicos y diferentes circunstancias de la vida diaria, aunque los resultados son contradictorios⁹⁶.

8.4.1. Factores físicos

Entre los factores físicos evaluados en los diferentes estudios destacan la edad, el sexo, la actividad y la gravedad de la EII, la duración de la enfermedad y la presencia de anemia, entre otros. De los factores mencionados, la actividad de la enfermedad ha sido el que se ha asociado de manera más consistente con la presencia y la gravedad de la fatiga⁹⁶.

La anemia es la complicación sistémica y la manifestación extraintestinal más frecuente en los pacientes con EII^{109, 110}. La prevalencia estimada en Europa se encuentra entre un 21 y un 27% y varía entre subpoblaciones¹¹¹. En la EII, la anemia afecta

negativamente a la calidad de vida^{112, 113} y su origen es multifactorial, siendo habitualmente el resultado de la combinación de déficit de hierro (primera causa) y la anemia de trastornos crónicos (segunda causa principal)^{114, 115}. Uno de los síntomas principales de la anemia es la presencia de fatiga, por lo que ambas se encuentran estrechamente relacionadas; sin embargo, existen pacientes que refieren fatiga sin tener anemia⁹⁹; por tanto, la relación entre anemia y fatiga en pacientes con EII no está completamente esclarecida.

El déficit de hierro es la deficiencia nutricional más frecuente a nivel mundial¹¹⁶. En pacientes con EII, su prevalencia oscila entre un 40% a 80%^{117, 118}. En un estudio recientemente publicado por Herrera-de Guise et al.¹¹⁹, los autores concluyeron que en pacientes con EII en remisión, el déficit de hierro se asociaba a la presencia de fatiga y afectaba negativamente a la calidad de vida de los pacientes. De manera similar, una revisión sistemática previa había descrito a la ferropenia como un factor contribuyente a la fatiga en este grupo de pacientes⁹⁵.

Según algunos estudios, la fatiga podría estar en relación con los efectos secundarios de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII, entre ellos las tiopurinas, el metotrexato, los corticoides sistémicos y algunos fármacos biológicos¹²⁰. Entre estos últimos, el infliximab, adalimumab y certolizumab, han demostrado que mejoran la calidad de vida de los pacientes con EII¹²¹⁻¹²⁴. Sin embargo, existen pocos estudios cuyo objetivo haya sido evaluar el impacto de estos fármacos sobre la fatiga, por lo que no se ha podido determinar si es posible que la mejoría percibida por parte de los pacientes sea un efecto directo de estos fármacos sobre la fatiga o la consecuencia del control de la actividad la enfermedad¹²³.

8.4.2. Factores psicológicos

La ansiedad, la depresión y el estrés son síntomas frecuentes en los pacientes con EII que impactan negativamente sobre la calidad de vida¹²⁵. La presencia de los dos primeros síntomas se ha asociado de manera consistente con la aparición de fatiga¹²⁰. Según algunos autores, la fatiga podría ser una manifestación de la depresión o una consecuencia de la ansiedad; sin embargo, aún no se ha establecido una relación causal entre éstas^{96, 126}.

8.4.3. Otros factores

Se han evaluado múltiples factores situacionales en los pacientes con EII con la intención de investigar su asociación con la presencia o gravedad de la fatiga. Entre estos factores destacan la situación laboral, la presencia de dificultades financieras, el nivel de educación, el estado civil, el soporte social y el vivir solo, siendo los resultados contradictorios entre los diferentes estudios. Sin embargo, destacan entre los que sí se asociaron a la fatiga el estar desempleado, el pasar por dificultades económicas, el no tener un adecuado soporte social y un bajo nivel de educación^{120, 127}.

8.4.4. Trastornos del sueño

En pacientes con EII, se ha observado que los trastornos del sueño son frecuentes, afectan negativamente la calidad de vida, pueden empeorar los síntomas gastrointestinales¹²⁸ y potencialmente podrían incrementar el riesgo de recaídas y modificar la gravedad de la enfermedad^{129, 130}. Además, la mala calidad del sueño se ha asociado a un aumento en la mortalidad, por lo que es importante reconocerla, prevenirla y tratarla¹³¹.

La actividad de la enfermedad es uno de los factores asociados a trastornos del sueño, aunque la relación exacta que existe entre ambos es aún materia de investigación^{59, 132}. No obstante, se sabe que los pacientes con la enfermedad activa pueden presentar un sueño fraccionado por la presencia de síntomas propios de la enfermedad (como la diarrea y el dolor abdominal). Además, los pacientes que se encuentran en tratamiento con corticoides sistémicos pueden presentar insomnio o somnolencia como efecto secundario de estos fármacos. Por el contrario, se ha descrito que las alteraciones del sueño en pacientes en remisión pueden precipitar un nuevo brote de la enfermedad¹³⁰; así, finalmente se postula que lo más probable es que la relación del sueño y la actividad de la enfermedad sea bidireccional¹³³. Otros factores asociados a los trastornos del sueño, además de la actividad de la enfermedad, son la ansiedad, la depresión y la fatiga^{134, 135}, estando esta última asociación aún poco estudiada.

Tabla 3. Prevalencia de fatiga en pacientes con EII

Año	Autor	Diseño del estudio	Tipo de EII, actividad y n de pacientes	Prevalencia	Escala de medida
2003	Minderhoud et al. ¹³⁶	Transversal	EC (n=36) y CU (n=34) en remisión	41%	MFI
2005	Häuser et al. ¹³⁷	Transversal	CU en remisión y con actividad (n=77)	30%	Versión corta del Cuestionario GBB-24
2005	Hershfield et al. ¹³⁸	Transversal	EC en remisión y con actividad (n=200)	27%	SFC
2007	Minderhoud et al. ¹³⁹	Ensayo clínico simple ciego	EC con actividad (n=14)	86%	MFI
2010	Piche et al. ¹⁴⁰	Transversal	EC en remisión (n=92)	36% - 60%	FIS
2010	Romberg-Camps et al. ¹⁰³	Transversal	EC en remisión (n=161) EC con actividad (n=143) CU en remisión (n=352) CU con actividad (n=16)	38% 77% 36% 69%	MFI

2011	Lesage et al. ¹⁴¹	Transversal	EC (n=1494) y CU (n=741) en remisión y con actividad	50%	MFI
2011	Jelsness-Jorgensen et al. ¹⁴²	Transversal	EC (n=48) en remisión y con actividad CU (n=92) en remisión y con actividad	29% 22%	FQ
2011	Singh et al. ⁸⁷	Cohorte prospectiva	EC (n= 426) en remisión y con actividad CU (n=278) en remisión y con actividad	54% 33%	Pregunta directa (ninguna escala)
2011	Römkens et al. ¹⁴³	Transversal	EC (n= 117) y CU (n=55) en remisión y con actividad	64%	PFS
2011	Graff et al. ¹³⁴	Transversal	EC y CU con actividad (n=147) EC y CU en remisión (n=171)	72% 30%	MFI
2012	Bager et al. ⁹⁹	Transversal	EC (n=251) y CU (n=174) en remisión y con actividad	44%	MFI
2013	Vogelaar et al. ¹⁴⁴	Transversal	EC en remisión y con actividad (n=425) EC en remisión	53% – 66% 41% – 53%	CIS

2013	Graff et al. ¹⁴⁵	Cohorte prospectiva	EC (n=159) CU (n=153) EC y CU con actividad EC y CU en remisión	42 – 76% 21 – 37%	MFI
2014	Cohen et al. ¹⁴⁶	Transversal	EC y CU en remisión y con actividad EC (n=125) CU (n=125)	26% 30% 22%	FACIT-F
2014	van Langenberg et al. ¹⁴⁷	Transversal	EC (n=181) en remisión y con actividad CU (n= 113) en remisión y con actividad	57% 47%	FIS
2015	Grimstad et al. ¹⁰⁴	Transversal	EC (n=21) con actividad CU (n=60) con actividad	48% - 62% 42%– 47%	VAS y FSS
2016	Jelsness-Jorgensen et al. ⁹²	Transversal	EC (n=231) y CU (n=180) en remisión y con actividad	26 – 45%	FQ

EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal; MFI: Inventario de fatiga multidimensional; GBB-24: Cuestionario de dolencias de Giessen; SFC: Síndrome de fatiga crónica; FIS: Escala de impacto de la fatiga; FQ: Cuestionario de fatiga; PFS: Escala de fatiga de Piper; CIS: Control de fortaleza individual; FACIT-F: Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas – Fatiga; VAS: Escala analógica visual; FSS: Escala de gravedad en la fatiga

II. OBJETIVOS

1. Objetivos principales.

1.1. Conocer la prevalencia de fatiga en los pacientes con EII.

1.2. Estudiar los factores que se asocian a la presencia de fatiga y a su gravedad en pacientes con EII.

2. Objetivos secundarios.

2.1. Determinar la relación entre la fatiga y la calidad del sueño en pacientes con EII.

2.2. Evaluar el impacto de la fatiga en la calidad de vida de los pacientes con EII.

III. MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico.

2. Población de estudio.

Se estudiaron pacientes previamente diagnosticados de EII (CU y EC) en seguimiento en la Unidad de EII de 23 hospitales de España, y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

3. Criterios de inclusión.

Se incluyeron a pacientes consecutivos mayores de 18 años, diagnosticados de EII, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

4. Criterios de exclusión.

Se excluyeron a pacientes con deterioro cognitivo o con patología psiquiátrica en tratamiento farmacológico (excepto ansiedad y depresión), gestantes y pacientes con enfermedades crónicas en las que la fatiga sea un síntoma principal, como cáncer, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, cirrosis hepática, etc.

5. Obtención de los datos.

Los datos se obtuvieron mediante un cuaderno de recogida de datos que recopiló información epidemiológica, características de la EII (tipo de EII, edad al momento del diagnóstico de la enfermedad, localización de la enfermedad, antecedentes de consumo de alcohol y tabaco, antecedentes de cirugía abdominal previa por la enfermedad) e información sobre el tratamiento de la EII en el momento de la inclusión. De la analítica

realizada de forma rutinaria para el control de la enfermedad de los pacientes se obtuvieron los parámetros que se relacionaban con la actividad de la enfermedad y los parámetros asociados al estado nutricional (hemoglobina, perfil férrico, leucocitos, perfil tiroideo, albúmina, niveles de distintas vitaminas y oligoelementos) (**Anexo I**).

Además, los pacientes completaron múltiples cuestionarios en la consulta externa para la evaluación de fatiga, ansiedad, depresión, calidad de vida y calidad del sueño en un ambiente tranquilo (**Anexos II, III, IV, V y VI**).

6. Variables y definiciones.

6.1. Datos demográficos

Se recogieron los siguientes datos generales: fecha de nacimiento, edad, sexo, estado civil, nivel de educación, situación laboral y condiciones de la vivienda.

6.2. Características de la EII

6.2.1. Tipo de EII

Hace referencia a la EC o la CU.

6.2.2. Edad al diagnóstico de la EII

Se refiere a la edad del paciente en la que se diagnosticó la EII.

6.2.3. Localización de la enfermedad

Para categorizar tanto a la EC como a la CU se utilizó la clasificación de Montreal (**tablas 1 y 2**).

6.2.4. Manifestaciones extraintestinales

Se incluyeron las manifestaciones extraintestinales reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas y hepatobiliares de la EII.

6.2.5. Antecedentes de consumo de tóxicos

Se recogieron datos acerca del consumo de tabaco y alcohol.

6.2.6. Antecedentes de cirugías previas

Se registraron datos sobre los antecedentes quirúrgicos por causa de alguna complicación de la EII, recogiendo la indicación de la misma y el tipo de cirugía.

6.3. Tratamiento de la EII

Se recogieron datos acerca del tipo de fármaco recibido como tratamiento de la EII. Se consideraron los siguientes fármacos:

- *5-ASA*: mesalazina, sulfasalazina, tanto en presentación oral como tópica.
- *Corticoides*: tanto en presentación oral como tópica.
- *Inmunosupresores*: azatioprina (AZA), mercaptopurina (MP), metotrexato (MTX) y ciclosporina (CyA).
- *Biológicos*: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab (CZB), golimumab (GLM) y otros como ustekinumab (USK).

6.4. Actividad de la EII

Para evaluar la actividad de la EII se utilizaron el índice de Harvey-Bradshaw para la EC¹⁴⁸ y el índice Parcial de Mayo para la CU¹⁴⁹ (**tablas 4 y 5**). Se consideró que

la EC presentaba actividad si el Harvey-Bradshaw era > 4 puntos. La CU se consideró activa si el índice Parcial de Mayo era ≥ 2 puntos.

Tabla 4. Índice de Harvey-Bradshaw para la enfermedad de Crohn.

1. Estado General	a. Muy bueno 0 b. Regular 1 c. Malo 2 d. Muy malo 3 e. "Terrible" 4
2. Dolor abdominal	a. No 0 b. Ligero 1 c. Moderado 2 d. Intenso 3
3. Número de deposiciones líquidas diarias	Un punto cada deposición líquida
4. Masa abdominal	a. No 0 b. Dudosa 1 c. Definida 2 d. Definida y dolorosa 3
5. Otros síntomas asociados (un punto por cada complicación)	a. Artritis b. Uveítis c. Eritema nodoso/pioderma/aftas bucales d. Fístula/Fisura/Absceso perianal. e. Otras fístulas

Actividad	Puntuación
Leve	5
Moderada	6 - 12
Grave	> 12

Tabla 5. Índice parcial de Mayo para la colitis ulcerosa.

<p>Frecuencia de defecación (subpuntuación de 0 a 3):</p>	<p>0 = número normal de defecaciones por día 1 = 1 a 2 defecaciones más de lo normal por día 2 = 3 a 4 defecaciones más de lo normal por día 3 = 5 ó más defecaciones más de lo normal por día</p>
<p>Hemorragia rectal (subpuntuación de 0 a 3):</p>	<p>0 = no se observa sangre 1 = resto de sangre en las heces menos de la mitad de las veces 2 = sangre evidente en las heces la mayor parte del tiempo 3 = solo sale sangre</p>
<p>Evaluación global del médico (subpuntuación de 0 a 3):</p>	<p>0 = normal 1 = enfermedad leve 2 = enfermedad moderada 3 = enfermedad grave</p>

Actividad	Puntuación
Leve	2 - 3
Moderada	4 - 5
Grave	6 - 9

6.5. Anemia y déficit de hierro

Se consideró que un paciente presentaba anemia si la hemoglobina era < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en varones¹⁵⁰.

El déficit de hierro se definió como un nivel de ferritina sérica $< 30 \mu\text{g/L}$ en pacientes en remisión y un nivel de ferritina sérica $< 100 \mu\text{g/L}$ en pacientes con actividad de la enfermedad¹⁵¹.

6.6. Alteración de parámetros analíticos

Se consideró que existía alteración de los siguientes parámetros bioquímicos si en la analítica realizada entre un mes antes y un mes después de la cumplimentación de los cuestionarios el valor de éstos se encontraba fuera del rango de la normalidad.

Límites normales:

- Vitamina B12: 179 – 1162 pg/mL
- Ácido fólico: 2,3 – 17 ng/mL
- Vitamina D: 10 ng/mL
- Hierro: 37 - 145 ug/dL
- Transferrina: 200 – 400 mg/dL
- Saturación de transferrina: 15 – 50%
- Ferritina: 15 – 150 ng/mL
- Albúmina: 3,4 - 4,8 g/dL
- Proteínas totales: 6,6 - 8,7 g/dL
- Proteína C reactiva (PCR): 0 - 0,8 mg/dL
- Hormona estimulante del tiroides (TSH): 0,27 - 4,3 mU/L

6.7. Fatiga

La fatiga se evaluó utilizando dos escalas: la *Escala de Gravedad en la Fatiga* (FSS)¹⁵² y la *Escala de Impacto de la Fatiga* (FIS)¹⁰⁷. Ambas han sido traducidas al español y aplicadas en pacientes con EII^{106, 140, 153-155}.

La FSS es un instrumento unidimensional para medir fatiga⁹⁶. Éste es un cuestionario que consta de 9 ítems, cada uno de los cuales puntúa del 0 al 7. El puntaje de la escala es la media de los 9 ítems. Una puntuación de 3 o 4 se ha utilizado previamente para discriminar presencia o ausencia de fatiga¹⁰⁴. Sin embargo, se ha sugerido un punto de corte de 5 para evitar un sobrediagnóstico de fatiga¹⁵⁶. Se consideró que existía fatiga si la puntuación en la escala FSS fue ≥ 5 (**Anexo II**).

La escala FIS es un instrumento multidimensional para evaluar fatiga. Este cuestionario consta de 40 ítems y evalúa el nivel e impacto de fatiga percibida el mes anterior en tres dominios de la vida diaria: función física (10 ítems), función cognitiva (10 ítems) y función psicosocial (20 ítems)¹⁰⁷. Cada pregunta evalúa la cuantía del problema que supone la fatiga en un rango que oscila desde 0 (“nunca”) hasta 4 (“casi siempre”), siendo la puntuación máxima de 160 puntos. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es la percepción de la fatiga (**Anexo III**). Se consideró una mayor gravedad de la fatiga si la puntuación en la escala FIS era mayor.

6.8. Ansiedad y depresión

La ansiedad y depresión se evaluaron con la versión española de la *Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión* (HADS), la cual ha sido validada en distintos estudios^{157, 158}, siendo ampliamente utilizada en pacientes con EII^{125, 159}. Este instrumento

es un cuestionario de 14 ítems, de los cuales 7 ítems evalúan la ansiedad y 7 ítems la depresión. El resultado de la escala se refleja en dos puntuaciones: subescala de ansiedad y subescala de depresión, con una puntuación que oscila desde 0 hasta 21 para cada una de ellas. Una puntuación ≥ 8 en cualquier subescala se considera como probable caso de ansiedad o depresión¹⁶⁰ (**Anexo IV**). En este estudio, se consideró como probable caso de ansiedad si la puntuación en la subescala de ansiedad fue ≥ 8 y se definió como probable caso de depresión si la puntuación en la subescala de depresión fue ≥ 8 .

6.9. Trastornos del sueño

Para detectar los trastornos del sueño se utilizó la versión española del *Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg* (PSQI)¹⁶¹, el cual ha sido validado y ha demostrado una adecuada reproductibilidad en pacientes con EII^{134, 162}. Este cuestionario consta de 19 ítems que analizan diferentes factores determinantes de la calidad del sueño, agrupados en siete componentes: calidad, latencia, duración, eficiencia y alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada componente se puntúa de 0 a 3. De la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del PSQI, que oscila entre 0 y 21 puntos. Una puntuación > 5 define a pacientes con mala calidad del sueño (**Anexo V**).¹⁶³ Se consideró que un paciente presentaba mala calidad de sueño si la puntuación en la escala PSQI fue > 5 .

6.10. Calidad de vida

Para su medición se utilizó el *Cuestionario de Calidad de Vida de 9 ítems* (CCVEII-9)¹⁶⁴. Este cuestionario incluye los puntos más representativos de la versión española del *Cuestionario de Calidad de Vida de 36 ítems* (CCVEII-36), validado en

castellano y ampliamente utilizado en diferentes estudios en pacientes con EII¹⁶⁵. La correlación entre el CCVEII-36 y el CCVEII-9 ha demostrado ser excelente¹⁶⁶.

En el CCVEII-9 las respuestas están graduadas siguiendo una escala de 7 puntos, en la que 1 representa la peor función y 7 la mejor función. La puntuación del cuestionario oscila entre 9 y 63 puntos. La puntuación directa se obtiene sumando la puntuación de cada uno de los ítems que lo constituye y se transforma mediante una tabla específica en la puntuación final. El resultado se expresa en una escala entre 0 y 100 puntos, de forma que a menor puntuación corresponde peor calidad de vida (**Anexo VI**). Se consideró que a una menor puntuación en la escala CCVEII-9 la calidad de vida era peor.

7. Análisis de datos

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico dependiendo de si las variables seguían o no una distribución normal.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Las comparaciones entre medias se realizaron mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes, en caso de que las variables siguieran una distribución normal, y mediante el test no paramétrico apropiado en caso contrario.

Las relaciones entre las variables cualitativas se estudiaron mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y cuando no se cumplía el supuesto de frecuencia mínima esperada de esta última se le reemplazó por la prueba exacta de Fisher.

Se determinó que una relación era estadísticamente significativa para las comparaciones globales si el valor p era $< 0,05$.

Para estimar el efecto de las distintas variables en la fatiga se utilizó un modelo de regresión logística binaria y un análisis de regresión lineal. Todas las variables que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante, y las que se consideraron clínicamente relevantes, fueron incluidas en el análisis multivariante. De este modo, en el análisis multivariante, la variable dependiente fue la fatiga y las variables independientes fueron: el sexo, el hábito tabáquico, el tipo de EII, la actividad de la EII, la presencia de anemia, el antecedente de cirugía previas por EII, las manifestaciones extraintestinales, la presencia de ansiedad y de depresión, la mala calidad del sueño, el tratamiento con corticoides, el tratamiento con tiopurinas y el tratamiento con fármacos anti-TNF α .

IV. RESULTADOS

1. Población de estudio.

En el estudio se incluyeron un total de 544 pacientes, de los cuales 273 fueron mujeres (50%), con una edad media de 44 años y con un rango entre los 18 y 86 años. El 61% de los pacientes estaba diagnosticado de EC y el 39% de CU. Las principales características de los pacientes se resumen en las **tablas 6, 7, 8 y 9**.

Tabla 6. Características epidemiológicas de la población de estudio

Variables	
Sexo, n (%)	
- Femenino, n (%)	273 (50)
- Masculino, n (%)	271 (50)
Edad media, años (rango)	44 (18-86)
Estado civil, n (%)	
- Soltero/a	111 (20)
- Casado / Conviviente	376 (70)
- Divorciado / Separado	37 (7)
- Viudo/a	15 (3)
Nivel de educación, n (%)	
- Primaria	121 (23)
- Secundaria	199 (37)
- Superior	217 (40)
Ocupación, n (%)	
- Estudiante	45 (9)
- Empleado	322 (60)
- Desempleado	150 (28)
- Jubilado	18 (3)
Vivir solo, n (%)	46 (9)
Fumador, n (%)	80 (15)

Tabla 7. Características clínicas de la población de estudio

Variables	
Tipo de EII, n (%)	
- EC	331 (61)
- CU	213 (39)
Tiempo medio de evolución de la EII, años (rango)	11 (0 – 43)
Localización de EC al diagnóstico, n (%)	
- L1 (ileal)	136 (41,1)
- L2 (cólica)	52 (15,7)
- L3 (ileocólica)	128 (38,7)
- L4 (tracto digestivo superior)	4 (1,2)
- L4 + (L1 / L2 / L3)	11 (3,3)
Fenotipo de EC al diagnóstico, n (%)	
- B1 (inflamatorio)	194 (59)
- B2 (estenosante)	63 (19)
- B3 (fistulizante)	74 (22)
Extensión de CU, n (%)	
- Proctitis	31 (15)
- Colitis izquierda	83 (39)
- Colitis extensa	99 (46)
Enfermedad perianal, n (%)	78 (24)
Actividad de la enfermedad, n (%)	186 (34,2)
- Leve	122 (22,4)
- Moderada	63 (11,6)
- Grave	1 (0,2)
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	131 (24)
- Manifestaciones articulares	75 (13,7)
o Artropatía periférica	49 (9,0)
o Espondilitis anquilosante	17 (3,1)
o Sacroileítis	9 (1,6)
- Manifestaciones dermatológicas	33 (6,1)
- Manifestaciones oculares	9 (1,7)
- Manifestaciones hepatobiliares	2 (0,4)
- Coexisten dos manifestaciones extraintestinales	12 (2,2)
Historia de cirugía abdominal previa por la EII, n (%)	121 (22)
Anemia, n (%)	140 (26)
Ferropenia, n (%)	167 (40)
Ansiedad, n (%)	291 (54)
Depresión, n (%)	149 (27)
Trastorno del sueño, n (%)	341 (62)

Tabla 8. Parámetros analíticos en la población de estudio

	Total	Presencia de fatiga (n = 224)	Ausencia de fatiga (n=320)	p
Vitamina B12 (pg/mL)	379(60–398)	397(359–434)	367(347–386)	n.s
Ácido fólico (ng/mL)	9,4(7,8–10,9)	10,8(7,1–14,5)	8,4(7,7–9,1)	n.s
Vitamina D (ng/mL)	21,4(19,5–23,3)	21,2(18,2–24,1)	21,6(19,0–24,2)	n.s
Albúmina (g/dL)	4,68(4,10–5,10)	4,23(4,17–4,29)	5,01(4,30–5,72)	n.s
TSH (mU/L)	2,08(1,83–2,33)	2,03(1,57–2,49)	2,12(1,85–2,38)	n.s

Tabla 9. Tratamiento de la EII en la población de estudio

Fármacos	n (%)
- Corticoides orales	60 (11)
- 5-ASA	130 (25)
- Inmunosupresores (AZA, MP, MTX)	154 (29)
- Anti-TNF (IFX, ADA, GLM, CZB)	120 (23)
- Terapia combinada (inmunosupresores y anti-TNF)	123 (23)

No se encontraron diferencias significativas en relación a la edad, el sexo, y las características demográficas entre los pacientes fatigados y no fatigados. Sin embargo, es importante resaltar que casi la mitad de los pacientes incluidos (46%) se encontraban en tratamiento con fármacos biológicos, de los cuales el 23% con fármacos anti-TNF en monoterapia y el 23% en tratamiento combinado (inmunosupresores y anti-TNF). El 11% de los pacientes se encontraban bajo los efectos de corticoides sistémicos.

El porcentaje de pacientes fumadores y con antecedente de cirugía previa por la EII fue significativamente mayor en los pacientes con EC que en los pacientes con CU ($p < 0,01$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la actividad de la enfermedad, la presencia de anemia, la presencia de ferropenia, las manifestaciones extraintestinales, los parámetros de laboratorio, la frecuencia de trastornos del ánimo y la mala calidad del sueño entre ambos grupos.

2. Prevalencia de fatiga.

La prevalencia de fatiga fue del 41% (IC 95%=37%-45%). La presencia de fatiga fue significativamente mayor en pacientes con actividad de la enfermedad comparado con aquellos en remisión (48% vs. 38%; $p=0,036$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fatiga entre los pacientes con EC y CU (43% vs. 39%; $p>0,05$).

3. Factores asociados a la presencia de fatiga.

En el análisis univariante, el sexo, la actividad de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extraintestinales, los trastornos de ansiedad o depresión y la mala calidad del sueño fueron factores que resultaron significativos. Los factores que no fueron significativos pero que se consideraron para el análisis multivariante por su relevancia clínica fueron el consumo de tabaco, el tratamiento actual, la presencia de anemia o ferropenia y el antecedente de cirugía previa por la EII (**tabla 10**).

Las variables demográficas (estado civil, nivel de educación, situación laboral y el vivir solo), así como la duración de la enfermedad y la alteración de parámetros de laboratorio (hipoalbuminemia, déficit de vitamina B12 y ácido fólico) no se relacionaron con la presencia de fatiga y por lo tanto no se incluyeron en el análisis multivariante.

Tabla 10. Análisis univariante de presencia de fatiga (FSS)

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo	0,68	0,48 – 0,95	0,026
Consumo de tabaco	0,90	0,55 – 1,47	0,673
Tipo de EII	1,10	0,89 – 1,36	0,375
Actividad clínica	1,47	1,02 – 2,10	0,036

Manifestaciones extraintestinales	1,95	1,31 – 2,90	0,001
Cirugía previa por la EII	1,08	0,72 – 1,63	0,705
Presencia de anemia	1,19	0,81 – 1,75	0,386
Presencia de ferropenia	1,04	0,70 – 1,55	0,848
Tratamiento con 5-ASA	0,76	0,51 – 1,13	0,177
Tratamiento con corticoides	2,65	1,52 – 4,64	0,007
Tratamiento con inmunosupresores	0,95	0,65 – 1,39	0,794
Tratamiento con anti-TNF	1,13	0,75 – 1,70	0,565
Tratamiento combinado (anti-TNF + inmunosupresores)	1,21	0,81 – 1,82	0,349
Presencia de ansiedad	3,47	2,41 – 5,00	< 0,001
Presencia de depresión	3,89	2,61 – 5,79	< 0,001
Mala calidad de sueño	2,42	1,67 – 3,52	< 0,001

Finalmente, el análisis de multivariante ajustado por el tratamiento demostró que las variables asociadas a la presencia de fatiga fueron la presencia de manifestaciones extraintestinales, el tratamiento con corticoides, la ansiedad y la depresión (**tabla 11**).

Tabla 11. Análisis multivariante de presencia de fatiga (FSS) ajustado por el tratamiento

Variable	OR	IC 95%	p
Manifestaciones extraintestinales	1,7	1,1 – 2,6	0,024
Tratamiento con corticoides	2,8	1,4 – 5,8	0,006
Ansiedad	2,5	1,6 – 3,7	< 0,001
Depresión	2,4	1,4 – 3,8	< 0,001

4. Factores asociados con la intensidad de fatiga.

Se utilizó un análisis de regresión lineal para evaluar el efecto de los factores que se asocian a la intensidad de la fatiga (FIS) utilizando las mismas variables que el análisis multivariante descrito previamente. Este análisis demostró que el 47% de la

varianza en la escala FIS se explicaba por la presencia de manifestaciones extraintestinales, la ansiedad, la depresión y la mala calidad del sueño (**tabla 12**).

Tabla 12. Análisis de regresión lineal múltiple de la intensidad de la fatiga (FIS)

Variable	Coefficiente de regresión	IC 95%	p
Manifestaciones extraintestinales	8,2	2,3 – 14,2	0,006
Ansiedad	25,8	20,0 – 31,5	< 0,001
Depresión	30,6	24,3 – 37,0	< 0,001
Mala calidad del sueño	15,0	9,3 – 20,8	< 0,001

5. Trastornos del sueño y su relación con la fatiga.

La prevalencia de trastornos del sueño fue del 62% (IC 95% = 59%-67%) y las frecuencias de los diferentes aspectos de la calidad del sueño se detallan en la **tabla 13**. Se observó que la frecuencia de malos dormidores fue significativamente superior en pacientes en remisión en comparación con aquellos pacientes con actividad de la EII (70% vs. 59%; $p = 0,016$). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con EC y CU (62% vs. 64%; $p = 0,684$). La mala calidad del sueño se asoció significativamente a la gravedad de la fatiga y por inferencia (dado el modelo estadístico utilizado) también a la presencia de fatiga.

Tabla 13. Aspectos de la calidad del sueño de acuerdo al PSQI

Calidad subjetiva del sueño (%)	
- Muy buena	19,7
- Bastante buena	44,8
- Bastante mala	27,6
- Muy mala	7,9
Latencia de sueño (%)	
- ≤ 15 minutos	23,9
- 16-30 minutos	34,6
- 31-60 minutos	26,7
- > 60 minutos	14,8
Duración del sueño (%)	
- > 7 horas	26,1
- 6-7 horas	41,7
- 5-6 horas	25,5
- < 5 horas	6,7
Eficiencia habitual de sueño (%)	
- ≥ 85%	53,8
- 75-84%	22,7
- 65-74%	12,1
- < 65%	11,4
Perturbaciones del sueño (%)	
- Ninguna vez en el último mes	3,3
- Menos de una vez a la semana	54,1
- Una o dos veces a la semana	38,3
- Tres o más veces a la semana	4,3
Utilización de medicación para dormir (%)	
- Ninguna vez en el último mes	77
- Menos de una vez a la semana	5,5
- Una o dos veces a la semana	3,9
- Tres o más veces a la semana	13,6
Disfunción diurna (%)	
- Ninguna vez en el último mes	33
- Menos de una vez a la semana	37
- Una o dos veces a la semana	22,1
- Tres o más veces a la semana	7,9

6. Calidad de vida en pacientes con fatiga.

Los pacientes con fatiga tuvieron una puntuación significativamente menor en el CCVEII-9, comparado con aquellos sin fatiga (63% vs. 68%; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones entre los pacientes con EC y CU (65% vs. 66%; $p = 0,5$).

V. DISCUSIÓN

1. Prevalencia de fatiga.

En este estudio, que incluye una de las cohortes con mayor número de pacientes, se evidencia que la prevalencia de fatiga es considerablemente elevada (41%), resultado similar al observado en otras series^{87, 92, 99, 104, 134, 145}.

Nuestro estudio demuestra que la fatiga es muy frecuente en los pacientes con EII y, por tanto, recalca la importancia clínica de este síntoma. Para reflejar la magnitud de este problema, cabe destacar que la prevalencia de fatiga en nuestra población es cinco veces superior a la descrita en la población general, que oscila entre el 6% y el 8%¹⁰³.

2. Factores asociados a la fatiga y a su gravedad.

2.1. Factores físicos

2.1.1 Edad

Algunos autores han descrito una correlación negativa entre la edad y la presencia de fatiga, describiendo que los pacientes adultos mayores presentan menos fatiga o que ésta es menos intensa en comparación con los adultos jóvenes^{99, 104}. La hipótesis planteada para esta asociación es que los pacientes ancianos son capaces de desarrollar estrategias de afrontamiento más eficaces frente a la fatiga en comparación con los jóvenes¹⁵⁴. Otro estudio encontró que los pacientes ancianos presentan mayor fatiga cognitiva pero no más fatiga física que los pacientes jóvenes¹⁴⁷.

Sin embargo, en nuestro estudio, la edad no se asoció con la presencia ni con la gravedad de la fatiga, resultado que coincide con la mayoría de series publicadas^{103, 137, 145,}

^{167, 168}.

2.1.2. Sexo

En nuestro estudio, el sexo no se asoció con la presencia ni con la gravedad de la fatiga, resultado que concuerda con la mayoría de las series publicadas^{104, 137, 147, 167-169}, pero que contradice a algunos autores que describen que las mujeres presentan más fatiga que los varones^{101, 103, 144, 145}.

En estudios poblacionales, las mujeres presentan más fatiga que los varones^{99, 170}. No obstante, es probable que en pacientes con EII sean otros los factores determinantes de la aparición de la fatiga y el sexo sea sólo un factor de confusión. Por ejemplo, es conocido que los trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y depresión, son más frecuentes en mujeres y tal vez sean estos trastornos más importantes en desencadenar la fatiga que el sexo de las personas.

2.1.3. Hábito tabáquico

Algunos autores han descrito una asociación positiva entre el consumo de tabaco y la presencia de fatiga global y física en pacientes con EII, principalmente en la EC^{147, 169, 171}. Sin embargo, nuestro estudio no encontró asociación entre la presencia o gravedad de la fatiga y el tabaquismo. Una posible explicación para este resultado es que en la muestra incluida sólo el 15% de los pacientes eran fumadores y, por tanto, la probabilidad de encontrar una asociación sea escasa; o, por el contrario, que el consumo de tabaco *per se* no se asocie con la fatiga y sean otros los factores determinantes en la aparición de la misma.

2.1.4. Tipo de EII

En nuestro estudio, la prevalencia de fatiga fue similar entre los pacientes con EC y CU, lo que está de acuerdo con algunos autores^{136, 143, 146, 169}, pero contradice otros

estudios que han encontrado que los pacientes con EC presentan mayor frecuencia de fatiga^{103, 147}. El tipo de EII no se asoció significativamente con la presencia o gravedad de la fatiga.

2.1.5. Actividad de la enfermedad

Cuando se ha evaluado la asociación entre la fatiga y la actividad de la enfermedad en la EII, los resultados han sido contradictorios. No obstante, la mayoría de estudios ha encontrado una asociación positiva entre la actividad de la enfermedad y la presencia y gravedad de la fatiga^{99, 103, 106, 134, 142, 144, 145, 154}. Una de las hipótesis planteadas para explicar la relación entre la presencia de fatiga y la actividad de la EII, de manera similar a la presencia de fatiga en pacientes con cáncer y otras enfermedades inflamatorias, es que cuando la enfermedad está activa, se altera el sistema inmunológico, desencadenando una liberación de citocinas proinflamatorias, las cuales serían las responsables de la aparición de este síntoma^{134, 136, 172}.

En nuestro estudio, la actividad de la enfermedad no se asoció con la presencia ni con la gravedad de la fatiga, resultado que coincide con estudios previos^{137, 155, 173, 174}. De éstos, destaca el realizado por Grimstad et al.,¹⁰⁴ que para evaluar los factores asociados a la gravedad de la fatiga incluyeron a 81 pacientes con la EII activa y no encontraron asociación entre la actividad de la enfermedad y la gravedad de la fatiga. Por tanto, nuestro resultado demuestra que la presencia y la gravedad de la fatiga son independientes de la actividad de la enfermedad. Asimismo, muchos pacientes con actividad de la enfermedad no presentan fatiga^{99, 144}.

La falta de asociación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de fatiga ha sido descrita en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Aunque los mecanismos por los cuales se produce la fatiga son desconocidos, no puede descartarse que la actividad de la enfermedad pueda ser uno de los factores que contribuya (tal vez de manera indirecta) a la aparición de este síntoma, ya que cuando la enfermedad está en brote los pacientes no solo padecen los síntomas físicos de la enfermedad, sino que tienen un mayor estrés psicológico, una mayor exposición a los efectos secundarios del tratamiento de la EII y una mayor frecuencia de trastornos del sueño, siendo estos factores más determinantes en la aparición y gravedad de la fatiga.

2.1.6. Manifestaciones extraintestinales

La cuarta parte de los pacientes incluidos presentó manifestaciones extraintestinales, siendo las afectaciones articulares las más frecuentes. El padecer síntomas extraintestinales de la EII se asoció significativamente con la presencia y gravedad de la fatiga en el análisis multivariante. Esta asociación no había sido descrita previamente en los pacientes con EII.

2.1.7. Anemia y déficit de hierro

Casi un tercio de los pacientes con fatiga presentaron anemia o ferropenia. Algunos autores han descrito una correlación positiva entre fatiga, anemia y déficit de hierro en pacientes con EII, considerando a la fatiga una consecuencia de la anemia^{114, 178} o de la ferropenia¹¹⁹. En el presente estudio no se constató una asociación significativa entre la anemia y la presencia de fatiga o su gravedad, lo cual coincide con los resultados de algunos estudios recientes^{99, 104, 117, 134}. Este hallazgo podría explicarse porque en la EII la anemia suele instaurarse lentamente, lo cual permite al organismo desarrollar algunos mecanismos de adaptación y consecuentemente una mejor tolerancia a los síntomas de anemia. Además, la lenta instauración de la anemia permite a los

pacientes adaptarse a una peor calidad de vida^{114, 179}, por lo que es posible que la fatiga percibida en estos pacientes se encuentre infraestimada por ellos mismos.

En nuestro estudio no se encontró una relación entre la ferropenia y la presencia de fatiga, hallazgo similar al del realizado por Goldenberg et al.¹¹⁷, en el cual se incluyeron 280 pacientes con EII con el objetivo de investigar si la ferropenia, en ausencia de anemia, se asociaba a fatiga. Los autores concluyeron que la ferropenia no es un factor clínicamente relevante en la fatiga en estos pacientes. Estudios realizados en mujeres sanas concluyen que la ferropenia es determinante en la presencia de fatiga y, por tanto, se ha sugerido que el tratamiento con hierro sería adecuado en caso de ferropenia hasta restaurar los depósitos férricos¹⁸⁰⁻¹⁸². No obstante, es posible que esta medida no sea extrapolable a pacientes con enfermedades crónicas como la EII, en donde el metabolismo del hierro puede encontrarse alterado y existir ferropenia en presencia de una cantidad de hierro total normal o elevada. Esto es así debido a la deficiente utilización del hierro disponible, dado que el hierro acumulado en los depósitos no puede movilizarse hacia los precursores hematopoyéticos por la interacción de citocinas como la interleucina-6 (IL-6), que impide la unión del hierro a su transportador plasmático (transferrina)^{115, 134}.

Es importante resaltar que aunque no se haya encontrado una asociación significativa entre el déficit de hierro/anemia y la presencia de fatiga, es fundamental diagnosticar y tratar la anemia en los pacientes con EII, ya que su presencia se asocia con una mayor comorbilidad y una peor calidad de vida^{151, 166}.

2.1.8. Características de la enfermedad

Algunos autores han descrito una asociación negativa entre la duración de la enfermedad y la presencia e intensidad de la fatiga; así, los pacientes con una menor

duración de la enfermedad tenían mayores niveles de fatiga en comparación con aquellos cuya duración de la EII era mayor^{144, 167, 183}. Sin embargo, en nuestro estudio el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 11 años, y no hubo una asociación significativa.

2.1.9. Fármacos para el tratamiento de la EII

Se ha descrito que la fatiga podría estar en relación con los efectos secundarios de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EII. Entre los medicamentos asociados con la presencia o intensidad de la fatiga destacan los corticoides sistémicos^{147, 184}, los inmunosupresores y el MTX^{147, 169}.

a) Aminosalicilatos

Los fármacos 5-ASA son muy seguros, con tasas de efectos secundarios similares al placebo. Sin embargo, la sulfasalazina presenta una tasa de eventos adversos del 11% al 40%, que incluye a la fatiga como uno de sus efectos secundarios sistémicos. No obstante, los efectos secundarios más frecuentes se encuentran a nivel del tracto gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal y diarrea) y se atribuyen a la actividad de la sulfapiridina¹⁸⁵. En el presente estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con 5-ASA y la presencia de fatiga, resultado similar al descrito en un estudio previo¹⁶⁹.

b) Corticoides sistémicos

En nuestro estudio, el tratamiento con corticoides sistémicos se asoció significativamente con la presencia de fatiga, resultado que coincide con otras series publicadas^{99, 103, 147}. Se ha descrito que la fatiga producida por los corticoides se podría

explicar por la estrecha relación que existe entre la misma y la actividad de la enfermedad; sin embargo, nuestros resultados contradicen esta teoría, ya que, como se ha mencionado previamente, no encontramos una asociación entre la actividad de la enfermedad y la fatiga. Además el análisis estadístico realizado (multivariante) permite discriminar adecuadamente las variables “actividad de enfermedad” y “tratamiento corticoideo”, lo cual confirma nuestra hipótesis.

Por tanto, es posible que la aparición de la fatiga asociada al tratamiento corticoideo represente meramente un efecto secundario directo del mismo¹⁸⁶. Además, los corticoides pueden desencadenar trastornos del sueño¹⁸⁷ (principalmente insomnio)¹⁸⁸, pudiendo ser éstos también causantes de fatiga¹³⁴.

c) Inmunosupresores

En algunos estudios se ha encontrado una asociación positiva entre la presencia de fatiga y el uso de fármacos inmunosupresores como AZA o MTX en pacientes con EII^{147, 169, 189}. Sin embargo, estos estudios sufren algunas limitaciones metodológicas, ya que uno de ellos es una serie de cinco casos y en los otros no se evaluaron otros posibles factores de confusión (como comorbilidad psiquiátrica y trastornos del sueño).

En nuestro estudio no hubo una asociación significativa entre el uso de fármacos inmunosupresores y la presencia o gravedad de la fatiga. Sin embargo, no se puede descartar que algunos pacientes puedan presentar fatiga como un efecto secundario idiosincrático a estos fármacos, como podría ocurrir con cualquier otro medicamento. A pesar de ello, teniendo en cuenta que la evidencia de esta asociación es aún controvertida, sería cuestionable plantear una retirada de estos medicamentos ante la mera sospecha de que fueran la causa de fatiga, ya que constituyen un tratamiento

fundamental para mantener la remisión de la enfermedad y, además, el arsenal terapéutico en la EII es limitado.

d) Biológicos

El tratamiento con fármacos anti-TNF ha mostrado resultados contradictorios, ya que algunos estudios concluyen que este tratamiento mejora la fatiga^{122, 139, 190}, mientras que en otros se asocia con un empeoramiento de la misma^{144, 147}.

Tres pequeños ensayos clínicos han observado un efecto beneficioso de los fármacos anti-TNF (infliximab y adalimumab) sobre la fatiga en pacientes con EC^{122, 139, 190}, aunque sólo en uno de ellos los autores utilizaron un instrumento específico para la evaluación de este síntoma. En los otros dos estudios, la fatiga se evaluó mediante un cuestionario de calidad de vida. Por el contrario, también se ha descrito la fatiga como un posible efecto secundario de estos medicamentos^{144, 191, 192}.

En nuestro estudio, el tratamiento con fármacos biológicos no se asoció a la presencia ni a la gravedad de la fatiga, resultado que concuerda con el obtenido en un estudio prospectivo de reciente publicación¹⁴⁷. De igual modo, se ha descrito una experiencia similar en pacientes con artritis reumatoide¹⁹³.

2.1.10. Déficit de vitaminas

Entre los principales déficits nutricionales de los pacientes con EII se encuentran el déficit de ácido fólico y de vitamina B12 (principalmente en pacientes con EC con afectación o resección ileal). Se ha descrito en la población general que los déficits de vitaminas B (B1, B2, B6 y B12) podrían disminuir la masa muscular y, consecuentemente, el rendimiento físico¹⁹⁴. Asimismo, un estudio en pacientes con EC evidenció que los pacientes que consumían suplementos de vitamina B12 de forma

habitual (aislada o en suplementos multivitamínicos) presentaban menor fatiga física en comparación con aquellos que no consumían suplementos de vitamina B12¹⁴⁷. Por otro lado, en un pequeño estudio piloto en el que se incluyeron 12 pacientes con EII, los pacientes que recibieron suplementos con dosis altas de tiamina (vitamina B1) consiguieron mejorar la fatiga¹⁹⁵. No obstante, se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

Un reciente estudio encontró una asociación entre la presencia de fatiga muscular y el déficit de vitamina D y magnesio en pacientes con EC¹⁹⁶. Sin embargo, este estudio tiene como limitación un reducido número de pacientes incluidos (n=27).

En nuestro estudio, el déficit de vitamina B12 y de ácido fólico no se asoció significativamente con la presencia de fatiga (no se evaluaron otros déficits de vitaminas).

2.2. Factores psicológicos

La ansiedad^{135, 147, 168, 197} y la depresión^{101, 104, 137, 146, 147, 155, 167, 168, 197} tienen una relación muy estrecha con la fatiga en los pacientes con EII, y nuestros resultados así lo confirman, ya que encontramos una asociación significativa entre estos trastornos y la presencia e intensidad de la fatiga. La importancia de este hallazgo radica en que la ansiedad y la depresión son responsables de una gran parte de la discapacidad y la afectación funcional que se produce en la EII, a veces más que las características de la enfermedad en sí mismas¹⁹⁸

Aunque la fatiga y la depresión son entidades diferentes, existe una superposición considerable entre ellas. Así, una gran parte de los pacientes con fatiga tienen depresión, pero la gran mayoría de las personas con depresión también experimentan fatiga¹³⁷. Además, esta confusión aumenta si se tiene en cuenta que los

instrumentos utilizados para evaluar la fatiga y la depresión suelen compartir algunos dominios (físico, cognitivo, psicosocial, etc.), lo cual puede conducir a conclusiones erróneas. Una posible explicación de la frecuente confusión que existe entre la fatiga y la depresión es que ambas entidades compartan algunos mecanismos fisiopatológicos. Por ejemplo, se han postulado algunas vías biológicas comunes de estos trastornos a nivel cerebral¹⁰⁴.

Independientemente del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la relación entre fatiga, ansiedad y depresión, su asociación es indiscutible y por lo tanto su diagnóstico y tratamiento oportuno debería ser parte de la práctica clínica habitual.

2.3. Factores sociales

En nuestro estudio, se investigaron algunos factores sociales como el estado civil, la situación laboral, el nivel de educación y el vivir solo. Ninguno se asoció a la presencia de fatiga.

Algunos autores han descrito una asociación entre la presencia de fatiga y un bajo nivel educativo o dificultades en la vida diaria (el desempleo, los problemas financieros o un pobre soporte social)^{90, 147, 171, 174, 183}. Según nuestros resultados, se puede deducir que estos factores no son determinantes en la aparición de la fatiga. Sin embargo, los factores sociales desfavorables pueden impactar negativamente en el bienestar psicológico de las personas y generar trastornos del ánimo y del sueño por mecanismos desconocidos. La presencia de estos trastornos serían importantes en precipitar la aparición de la fatiga.

3. Trastornos del sueño y su relación con la fatiga.

Más de la mitad de los pacientes incluidos en nuestro estudio padecían de una mala calidad del sueño, lo cual demuestra su elevada prevalencia en los pacientes con EII. Además, de manera similar a la fatiga, los trastornos del sueño son frecuentes, incluso cuando la enfermedad está en remisión^{135, 199}.

La asociación entre fatiga y trastornos del sueño es consistente y, aunque nuestros resultados no permiten establecer qué parte de la fatiga podría explicarse por las alteraciones del sueño y cuáles son los mecanismos subyacentes de su relación, sí ponen en evidencia que la mala calidad del sueño no se explica sólo por la actividad de la enfermedad. También es importante resaltar que ambos trastornos se han asociado con otras comorbilidades como la ansiedad y la depresión^{135, 147}, por lo que nuestros resultados sugieren que es necesario abordar estos síntomas con un enfoque integral y multidisciplinar^{134, 173, 200}.

4. Calidad de vida en pacientes con fatiga.

La calidad de vida en los pacientes con EII puede verse afectada por múltiples factores^{201, 202}. En los últimos años se ha descrito que la presencia de fatiga impacta negativamente en la calidad de vida de estos pacientes, incluso cuando la enfermedad está en remisión^{103, 146, 168, 169}. Este hallazgo no debería de sorprender, ya que la asociación entre la presencia de fatiga y una peor calidad de vida es común en otras enfermedades crónicas²⁰³⁻²⁰⁶.

Nuestros resultados confirman la asociación entre la presencia de fatiga y una peor calidad de vida. Aunque no es posible establecer una relación causal, se ha postulado que la percepción de un bajo nivel de energía asociado a la fatiga puede influir en múltiples aspectos de la vida diaria en pacientes con EII y, por tanto, éstos

tienen que aprender a priorizar su nivel de energía en comparación con otras personas¹⁶⁹.
¹⁷¹. Sin embargo, es probable que exista una compleja interrelación e interdependencia entre la calidad de vida y la fatiga, en donde cada una tenga repercusiones sobre la otra¹⁰¹.

5. Limitaciones y fortalezas.

5.1 Limitaciones.

Se trata de un estudio que por su diseño y su carácter observacional impide la evaluación de causalidad de las relaciones encontradas.

5.2 Fortalezas.

El presente estudio multicéntrico fue realizado con la colaboración de 23 hospitales españoles e incluyó 544 pacientes. El número de pacientes incluidos con la finalidad de evaluar la fatiga en pacientes con EII de manera prospectiva es uno de los más elevados publicados en la literatura.

VI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de fatiga en los pacientes con EII es elevada, incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión.
2. Los factores asociados a la presencia de fatiga son la ansiedad y la depresión, los trastornos del sueño, la presencia de manifestaciones extraintestinales y el tratamiento con corticoides sistémicos. Sin embargo, ni la actividad de la EII ni la anemia se asocian con la presencia de fatiga.
3. Los factores que se correlacionan con una mayor intensidad de fatiga percibida por los pacientes con EII son la presencia de ansiedad o de depresión, los trastornos del sueño y la existencia de manifestaciones extraintestinales.
4. La fatiga tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con EII.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein CN, Eliakim R, Fedail S, Fried M, Garry RB, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update 2015. URL: <http://www.worldgastroenterology.org> (accessed 20 February 2016).
2. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*; 6: 965-990.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*; 4: 7-27.
5. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-217.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942-951.
7. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794.
8. Gassull M, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. 3ª ed. Madrid: Arán Ediciones S.L. 2007.
9. Saro Gismera C. ¿Por qué está aumentando la incidencia de la EICI? *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2010; 9: 139 - 149.
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54 e42; quiz e30.
11. Saro Gismera C, Riestra Menendez S, Sanchez Fernandez R, Milla Crespo A, Lacort Fernandez M, Arguelles Fernandez G, et al. [Epidemiology in inflammatory bowel disease in five areas of Asturias. Spain]. *An Med Interna* 2003; 20: 232-238.
12. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-20.
13. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and

ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1424-1429.

14. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1105-1122, v.

15. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-358.

16. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114: 1161-1168.

17. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000; 46: 336-343.

18. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 459-477.

19. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 254-261.

20. Rose JD, Roberts GM, Williams G, Mayberry JF, Rhodes J. Cardiff Crohn's disease jubilee: the incidence over 50 years. *Gut* 1988; 29: 346-351.

21. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 73-80.

22. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697.

23. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517.

24. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078.

25. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99.
26. Malik T, Mannon P. Inflammatory bowel diseases: emerging therapies and promising molecular targets. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 1172-1189.
27. Amre D. Gene-environment interactions in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40 Suppl 1: S39.
28. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 294-303.
29. McCauley JL, Abreu MT. Genetics in diagnosing and managing inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 513-522.
30. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
31. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88.
32. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
33. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Vadheim CM, Panish JF, Rotter JI. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016-1020.
34. Lashner BA, Evans AA, Kirsner JB, Hanauer SB. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. *Gastroenterology* 1986; 91: 1396-1400.
35. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1-5.
36. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 1118-1125.
37. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 706.

38. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406.
39. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 41-48.
40. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
41. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-431.
42. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1403-1411.
43. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
44. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1251-1253.
45. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2925-2931.
46. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781-786.
47. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588-1594.
48. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jorgensen KT, Bager P, Ethelberg S, et al. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2011; 60: 318-324.

49. Chan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjønneland A, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 649-655.
50. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 350-359.
51. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 1153-1159.
52. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 1199-1206.
53. Tragnone A, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, et al. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 47-51.
54. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 970-977.
55. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2016-2025.
56. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Andreoli A, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1219-1225.
57. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1213-1220.
58. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1879-1886.

59. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2440-2443.
60. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 1-23.
61. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 987-991.
62. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3458-3462.
63. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
64. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7227-7236.
65. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-1532.
66. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2016.
67. Gomollón F, Sans M. *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. Capítulo 31 Enfermedad de Crohn. 2ª ed. Barcelona: Jarpyo Editores S.A. 2012.*
68. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.
69. Ricart E. *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. Capítulo 32 Colitis ulcerosa. 2ª ed. Barcelona: Jarpyo Editores S.A.*

2012.

70. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-990.
71. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Garry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 803-818.
72. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571-607.
73. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1247-1256.
74. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260-266.
75. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619.
76. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
77. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007; 132: 507-515.
78. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645.
79. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, 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; 19: 789-799.

80. Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29: 206-217.
81. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 31-36.
82. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484.
83. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605.
84. Chaparro M, Gisbert JP. Update on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Medicine* 2016; 12: 217-226.
85. Farrell D, McCarthy G, Savage E. Self-reported Symptom Burden in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015.
86. Czuber-Dochan W, Dibley LB, Terry H, Ream E, Norton C. The experience of fatigue in people with inflammatory bowel disease: an exploratory study. *J Adv Nurs* 2013; 69: 1987-1999.
87. Singh S, Blanchard A, Walker JR, Graff LA, Miller N, Bernstein CN. Common symptoms and stressors among individuals with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 769-775.
88. de Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, Greenberg GR, Baron D, Steinhart AH, et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1816-1821.
89. Jelsness-Jorgensen LP, Moum B, Bernklev T. Worries and Concerns among Inflammatory Bowel Disease Patients Followed Prospectively over One Year. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 492034.
90. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum B. Chronic fatigue is associated with increased disease-related worries and concerns in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 445-452.
91. Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 545-552.
92. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Hovde O, Prytz Berset I, Huppertz-Hauss G, Moum B, et al. Patients' perceptions of quality of care and follow-up in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 434-441.

93. Beck A, Bager P, Jensen PE, Dahlerup JF. How fatigue is experienced and handled by female outpatients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 153818.
94. Czuber-Dochan W, Norton C, Bredin F, Darvell M, Nathan I, Terry H. Healthcare professionals' perceptions of fatigue experienced by people with IBD. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 835-844.
95. van Langenberg DR, Gibson PR. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 131-143.
96. Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 505-516.
97. Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud* 1996; 33: 519-529.
98. Trendall J. Concept analysis: chronic fatigue. *J Adv Nurs* 2000; 32: 1126-1131.
99. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 133-141.
100. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 1-8.
101. Norton C, Czuber-Dochan W, Bassett P, Berliner S, Bredin F, Darvell M, et al. Assessing fatigue in inflammatory bowel disease: comparison of three fatigue scales. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 203-211.
102. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56: 157-170.
103. Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC, Hesselink-van de Kruijs MA, Kester AD, Engels LG, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2137-2147.
104. Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, Leitao K, Hetta AK, Carlsen A, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 725-730.
105. Czuber-Dochan W, Norton C, Bassett P, Berliner S, Bredin F, Darvell M, et al. Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. *J Crohns Colitis* 2014.

106. Castillo-Cejas MD, Robles V, Borrueal N, Torrejon A, Navarro E, Pelaez A, et al. Questionnaires for measuring fatigue and its impact on health perception in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 144-153.
107. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 Suppl 1: S79-83.
108. Cohen BL, Zoega H, Shah SA, Leleiko N, Lidofsky S, Bright R, et al. Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*; 39: 811-822.
109. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1299-1307.
110. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 142-150; discussion 151.
111. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 936-945.
112. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 47-52.
113. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 123-130.
114. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197.
115. de la Morena F, Gisbert JP. [Anemia and inflammatory bowel disease]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 285-293.
116. WHO.INT.WHO. Micronutrient Deficiencies Iron Deficiency Anemia 2015. Available at: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/>. Accessed September 2016.

117. Goldenberg BA, Graff LA, Clara I, Zarychanski R, Walker JR, Carr R, et al. Is iron deficiency in the absence of anemia associated with fatigue in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1392-1397.
118. Beigel F, Lohr B, Laubender RP, Tillack C, Schnitzler F, Breiteneicher S, et al. Iron status and analysis of efficacy and safety of ferric carboxymaltose treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85: 47-54.
119. Herrera-deGuise C, Casellas F, Robles V, Navarro E, Borrueal N. Iron Deficiency in the Absence of Anemia Impairs the Perception of Health-Related Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1450-1455.
120. Artom M, Czuber-Dochan W, Sturt J, Norton C. Targets for Health Interventions for Inflammatory Bowel Disease-fatigue. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 860-869.
121. Brandse JF, Vos LM, Jansen J, Schakel T, Ponsioen CI, van den Brink GR, et al. Serum Concentration of Anti-TNF Antibodies, Adverse Effects and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission on Maintenance Treatment. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 973-981.
122. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3132-3141.
123. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009; 2: 101-109.
124. van Balkom BP, Schoon EJ, Stockbrugger RW, Wolters FL, van Hogezaand RA, van Deventer SJ, et al. Effects of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy on the quality of life in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1101-1107.
125. Iglesias-Rey M, Barreiro-de Acosta M, Caamano-Isorna F, Rodriguez IV, Ferreira R, Lindkvist B, et al. Psychological factors are associated with changes in the health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 92-102.
126. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ. Controversies surrounding the comorbidity of depression and

anxiety in inflammatory bowel disease patients: a literature review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 225-234.

127. Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 37: 505-516.

128. Ali T, Choe J, Awab A, Wagener TL, Orr WC. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*; 19: 9231-9239.

129. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1748-1753.

130. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 11: 965-971.

131. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007; 30: 1245-1253.

132. Parekh PJ, Oldfield IV EC, Challapallisri V, Ware JC, Johnson DA. Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 484-488.

133. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9: 718-727.

134. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1882-1889.

135. Banovic I, Gilibert D, Jebrane A, Cosnes J. Personality and fatigue perception in a sample of IBD outpatients in remission: a preliminary study. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 571-577.

136. Minderhoud IM, Oldenburg B, van Dam PS, van Berge Henegouwen GP. High prevalence of fatigue in quiescent inflammatory bowel disease is not related to adrenocortical insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1088-1093.

137. Hauser W, Stallmach A, Kocalevent RD, Rose M, Fliege H. Biopsychosocial predictors of fatigue in quiescent and mild ulcerative colitis - an explorative study. *Psychosoc Med* 2005; 2: Doc07.

138. Hershfield NB. Nongastrointestinal symptoms of irritable bowel syndrome: an office-based clinical survey. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 231-234.
139. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2089-2093.
140. Piche T, Ducrotte P, Sabate JM, Coffin B, Zerbib F, Dapoigny M, et al. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 626-e174.
141. Lesage AC, Hagege H, Tucacat G, Gendre JP. Results of a national survey on quality of life in inflammatory bowel diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 117-124.
142. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1564-1572.
143. Romkens TE, van Vugt-van Pinxteren MW, Nagengast FM, van Oijen MG, de Jong DJ. High prevalence of fatigue in inflammatory bowel disease: A case control study. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 332-337.
144. Vogelaar L, van't Spijker A, van Tilburg AJ, Kuipers EJ, Timman R, van der Woude CJ. Determinants of fatigue in Crohn's disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 246-251.
145. Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, et al. Changes in fatigue over 2 years are associated with activity of inflammatory bowel disease and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1140-1146.
146. Cohen BL, Zoega H, Shah SA, Leleiko N, Lidofsky S, Bright R, et al. Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 811-822.
147. van Langenberg DR, Gibson PR. Factors associated with physical and cognitive fatigue in patients with Crohn's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 115-125.
148. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.

149. D'Haens G, Feagan B, Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Rutgeerts P, et al. Challenges to the design, execution, and analysis of randomized controlled trials for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143: 1461-1469.
150. WHO U, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization 1998.
151. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222.
152. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
153. Costantini A, Pala MI, Catalano ML, Notarangelo C, Careddu P. High-dose thiamine improves fatigue after stroke: a report of three cases. *J Altern Complement Med* 2014; 20: 683-685.
154. Pellino G, Sciaudone G, Caserta V, Candilio G, De Fatico GS, Gagliardi S, et al. Fatigue in inflammatory bowel diseases: relationship with age and disease activity. *Int J Surg* 2014; 12 Suppl 2: S60-63.
155. Bjornsson E, Simren M, Olsson R, Chapman RW. Fatigue in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 961-968.
156. Lerdal A, Wahl A, Rustoen T, Hanestad BR, Moum T. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health* 2005; 33: 123-130.
157. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277-283.
158. Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 216-221.
159. Tribbick D, Salzberg M, Ftanou M, Connell WR, Macrae F, Kamm MA, et al. Prevalence of mental health disorders in inflammatory bowel disease: an Australian outpatient cohort. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 197-204.

160. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
161. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
162. Hita-Contreras F, Martinez-Lopez E, Latorre-Roman PA, Garrido F, Santos MA, Martinez-Amat A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2014; 34: 929-936.
163. Ali T, Orr WC. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1986-1995.
164. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 383-391.
165. Lopez-Vivancos J, Casellas F, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Validation of the spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease. *Digestion* 1999; 60: 274-280.
166. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1485-1491.
167. Bol Y, Duits AA, Vertommen-Mertens CE, Hupperts RM, Romberg-Camps MJ, Verhey FR, et al. The contribution of disease severity, depression and negative affectivity to fatigue in multiple sclerosis: a comparison with ulcerative colitis. *J Psychosom Res* 2010; 69: 43-49.
168. Kalaitzakis E, Carlsson E, Josefsson A, Bosaeus I. Quality of life in short-bowel syndrome: impact of fatigue and gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1057-1065.
169. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 106-114.

170. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 827-833.
171. Opheim R, Fagermoen MS, Bernklev T, Jelsness-Jorgensen LP, Moum B. Fatigue interference with daily living among patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2014; 23: 707-717.
172. Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* 2008; 44: 175-181.
173. Banovic I, Gilibert D, Cosnes J. Crohn's disease and fatigue: constancy and co-variations of activity of the disease, depression, anxiety and subjective quality of life. *Psychol Health Med* 2010; 15: 394-405.
174. Simren M, Svedlund J, Posserud I, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Predictors of subjective fatigue in chronic gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 638-647.
175. van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1294-1302.
176. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 844-853.
177. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* 1998; 25: 892-895.
178. Yoo S, Jung YS, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, et al. Fatigue severity and factors associated with high fatigue levels in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2014; 8: 148-153.
179. Macdougall IC. Quality of life and anemia: the nephrology experience. *Semin Oncol* 1998; 25: 39-42.
180. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, Kleter Y, HersHKovitz A, Meytes D. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146: 803-805.
181. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 1124.

182. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC, Seldon MR. Dietary treatment of iron deficiency in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 650-656.
183. Tanaka M, Kazuma K. Ulcerative colitis: factors affecting difficulties of life and psychological well being of patients in remission. *J Clin Nurs* 2005; 14: 65-73.
184. Kappelman MD, Long MD, Martin C, DeWalt DA, Kinneer PM, Chen W, et al. Evaluation of the patient-reported outcomes measurement information system in a large cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1315-1323 e1312.
185. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 157-165.
186. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 289-294.
187. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 171-189, vii.
188. Fardet L, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tiev K, Turbelin C, et al. [Internal medicine physicians' perception of frequency and impact of corticosteroid-induced adverse events]. *Rev Med Interne* 2009; 30: 113-118.
189. Lee TW, Iser JH, Sparrow MP, Newnham ED, Headon BJ, Gibson PR. Thiopurines, a previously unrecognised cause for fatigue in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 196-199.
190. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237-243.
191. Wang F, Lin X, Zhao Q, Li J. Adverse symptoms with anti-TNF-alpha therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and duration-response meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 911-919.
192. Mocciaro F, Di Mitri R, Renna S, Orlando A. Acute-severe fatigue after anti-TNFalpha treatment: an early insidious side effect. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e704-705.
193. van Hoogmoed D, Fransen J, Repping-Wuts H, Spee L, Bleijenberg G, van Riel PL. The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 15-19.

194. van der Beek EJ, van Dokkum W, Wedel M, Schrijver J, van den Berg H. Thiamin, riboflavin and vitamin B6: impact of restricted intake on physical performance in man. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 629-640.
195. Costantini A, Pala MI. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 704-708.
196. van Langenberg DR, Della Gatta P, Warmington SA, Kidgell DJ, Gibson PR, Russell AP. Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 137-146.
197. Banovic I, Gilibert D, Jebrane A, Cosnes J. Diagnostic profiles determined by the C.A.R.T procedure: IBD patients and fatigue. *J Health Psychol* 2012; 17: 500-508.
198. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1105-1118.
199. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 469-474.
200. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 9: 718-727.
201. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2002; 11: 775-781.
202. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohns Colitis* 2007; 1: 10-20.
203. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 578-585.

204. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27: 363-375.
205. Goksel Karatepe A, Kaya T, Gunaydn R, Demirhan A, Ce P, Gedizlioglu M. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability. *Int J Rehabil Res* 2011; 34: 290-298.
206. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 760-767.

VIII. ANEXOS

ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A LA FATIGA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

I. DATOS EPIDEMIOLOGICOS:

Sexo: Varón; Mujer

Edad: _____ años.

Estado civil: Soltero Soltero con pareja estable Soltero con pareja inestable
 Casado Viudo Divorciado

Nivel de educación: Primaria Secundaria Superior

Ocupación: Estudiante Empleado Desempleado

Vivienda: Vive solo Vive acompañado

País de origen: España Extranjero: _____

II. DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

Peso: _____ Kg **Talla:** _____ metros. **IMC:** _____ (Kg/m²)

III. DATOS CLÍNICOS:

Año de diagnóstico: _____

Tipo de EII: CU (proctitis; colitis izquierda; colitis extensa); EC (**L** 1 – 2 – 3 – 4; **B** 1 – 2 – 3; **p**); Colitis no clasificable o indeterminada.

Actividad de la enfermedad: Remisión Leve Moderado Grave

Otras enfermedades: Ansiedad Depresión
 Enfermedades crónicas (especificar: _____)

Fumador actual: No Ex Sí

Manifestaciones extraintestinales: No Sí

- Artropatía periférica; sacroileítis; espondilitis anquilosante; dérmicas; oculares;
 colangitis esclerosante; trombosis

Cirugías previas por la EII: No Sí

- Resección de ID; resección de colon; resección ID+colon; ileocequectomía; proctocolectomía total con reservorio; proctocolectomía total con ileostomía definitiva; colectomía subtotal + ileostomía; colectomía subtotal + anastomosis ileorrectal; estricturoplastia

Tratamiento para la EII:

5-ASA: No Sí (Oral, Tópico)

Corticoides: No Sí (Oral, Tópico)

Inmunosupresores: AZA; MP; Metotrexato

Anti-TNF α : INFLIXIMAB (dosis y frecuencia _____); ADALIMUMAB (dosis y frecuencia _____); CERTOLIZUMAB (dosis y frecuencia _____);

OTRO ANTI-TNF (Fármaco _____ dosis y frecuencia _____)

Otros tratamientos: No Sí

Especificar: _____

IV. ANALÍTICA

Hemoglobina: _____ g/dL; **volumen corpuscular medio:** _____ fL; **hierro:** _____ ud/dL;

transferrina: _____ mg/dL; **Sat. transferrina:** _____ %; **ferritina:** _____ ng/mL;

proteínas totales: _____ g/dL; **albúmina:** _____ g/dL; **PCR:** _____; **Colesterol total:** _____ mg/dL;

triglicéridos: _____ mg/dL; **TSH:** _____ mU/L; **Vit D:** _____ ng/mL ; **Vit B12:** _____ pg/mL;

Ác. Fólico: _____ ng/mL.

ANEXO II. Escala de gravedad en la fatiga (FSS)

La escala de fatiga evalúa el impacto de la fatiga en su vida. El cuestionario cuenta con 9 frases que le ayudan a cuantificar la gravedad de su fatiga.

Lea cada frase y marque en la casilla el número correspondiente del 1 al 7, basado en cuan exactamente describe su condición durante la semana pasada.

Un valor bajo (ej. 1) indica que usted está en absoluto desacuerdo con la frase, mientras que un valor elevado (ej. 7) indica que usted está totalmente de acuerdo con la frase.

<i>Durante la pasada semana he encontrado que:</i>									
1 Estar en gran desacuerdo.....7 Estar totalmente de acuerdo									
Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado	0	1	2	3	4	5	6	7	
El ejercicio me produce fatiga	0	1	2	3	4	5	6	7	
Me fatigo fácilmente	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga me produce con frecuencia problemas	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan	0	1	2	3	4	5	6	7	
La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social	0	1	2	3	4	5	6	7	

PUNTUACIÓN DIRECTA: _____ / 9

PUNTUACIÓN TOTAL: _____

Interpretación:

- **Presencia de fatiga:** si la puntuación total es ≥ 5 puntos.
- **Ausencia de fatiga:** si la puntuación total es < 5 puntos.

ANEXO III. Escala de impacto de la fatiga (FIS)

La cada frase y marque la casilla que mejor indique la cuantía del problema que supone para usted la fatiga.

<i>Debido a mi fatiga durante las últimas 4 semanas:</i>					
	Nunca	Rara vez	Alguna vez	A menudo	Casi Siempre
1. Me siento menos alerta	0	1	2	3	4
2. Me siento aislado del contacto social	0	1	2	3	4
3. He tenido que reducir mi trabajo o responsabilidades	0	1	2	3	4
4. Mi humor cambia con facilidad	0	1	2	3	4
5. Me resulta difícil estar atento un periodo prolongado	0	1	2	3	4
6. Siento que no pienso con claridad	0	1	2	3	4
7. Trabajo con menor efectividad	0	1	2	3	4
8. Tengo que contar más con los demás para que me ayuden o hagan cosas por mí	0	1	2	3	4
9. Tengo dificultades para planear actividades a largo plazo	0	1	2	3	4
10. Me siento más torpe	0	1	2	3	4
11. Me siento más olvidadizo	0	1	2	3	4
12. Me siento más irritable e irascible	0	1	2	3	4
13. Tengo que medir mi actividad física	0	1	2	3	4
14. Estoy menos motivado para realizar actividades que requieren esfuerzo físico	0	1	2	3	4
15. Estoy menos motivado para comprometerme en actividades sociales	0	1	2	3	4
16. Me cuesta salir de casa	0	1	2	3	4
17. Tengo dificultad para mantener un esfuerzo físico prolongado	0	1	2	3	4
18. Tengo dificultad para tomar decisiones	0	1	2	3	4
19. Tengo menos contactos sociales	0	1	2	3	4
20. Las actividades cotidianas son estresantes para mi	0	1	2	3	4
21. Estoy menos motivado para realizar actividades que requieran esfuerzo mental	0	1	2	3	4
22. Evito situaciones estresantes	0	1	2	3	4
23. Siento mis músculos más débiles de lo que debería	0	1	2	3	4
24. Han aumentado mis molestias físicas	0	1	2	3	4
25. Tengo dificultad para tratar nuevos asuntos	0	1	2	3	4
26. Estoy menos capacitado para terminar tareas que requieren esfuerzo mental	0	1	2	3	4
27. Me siento incapacitado para hacer frente a las peticiones que me hacen los demás	0	1	2	3	4

Debido a mi fatiga durante las últimas 4 semanas:					
	Nunca	Rara vez	Alguna vez	A menudo	Casi Siempre
28. Estoy menos capacitado para financiar a mi familia	0	1	2	3	4
29. Ha disminuido mi actividad sexual	0	1	2	3	4
30. Tengo dificultades para organizar mis pensamientos cuando realizo actividades en casa o en el trabajo	0	1	2	3	4
31. Tengo dificultad para finalizar actividades que requieren esfuerzo físico	0	1	2	3	4
32. Me preocupa como me ven los demás	0	1	2	3	4
33. Tengo dificultad para tratar asuntos emocionales	0	1	2	3	4
34. Siento que mi pensamiento es más lento	0	1	2	3	4
35. Me cuesta concentrarme	0	1	2	3	4
36. Tengo dificultad para participar en actividades familiares	0	1	2	3	4
37. He limitado mi actividad física	0	1	2	3	4
38. Necesito periodos de descanso más prolongados o más frecuentes	0	1	2	3	4
39. No estoy capacitado para ofrecer a mi familia el apoyo emocional que debiera	0	1	2	3	4
40. Dificultades menores me parecen mayores	0	1	2	3	4

Puntuación:

<ul style="list-style-type: none"> • SUB-ESCALA FÍSICA (Suma de los ítems 10, 13,14, 17, 23, 24,31,32, 37 y 38) 	
<ul style="list-style-type: none"> • SUB-ESCALA COGNITIVA (Suma de los ítems 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34 y 35) 	
<ul style="list-style-type: none"> • SUB-ESCALA PSICOSOCIAL (Suma ítems 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39 y 40) 	
PUNTUACIÓN TOTAL	

Interpretación: A mayor puntuación, mayor impacto de la fatiga.

ANEXO IV. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y marque la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca.

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuide como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

HAD-A: _____

HAD-D: _____

Interpretación: Si ≥ 8 puntos en cualquier subescala se considera como probable caso de ansiedad o depresión respectivamente.

ANEXO V. Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI)

INSTRUCCIONES: Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido usted normalmente durante el último mes. Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. ¡Muy importante! CONTESTE A TODAS LAS PREGUNTAS

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?

APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?

APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que usted permanezca en la cama)

APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajusta a su caso. Intente contestar a TODAS las preguntas.

5.- Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

e) Toser o roncar ruidosamente:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

f) Sentir frío:

- Ninguna vez durante el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

g) Sentir demasiado calor:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

h) Tener pesadillas o «malos sueños»:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

i) Sufrir dolores:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

j) Otras razones (por favor, descríbalas a continuación):

6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

- Bastante bueno
- Bueno
- Malo
- Bastante malo

7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

9.- Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el «tener ánimos» para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

- Ningún problema
- Sólo un leve problema
- Un problema
- Un grave problema

10. ¿Duerme usted solo o acompañado?

- Solo
- Con alguien en otra habitación
- En la misma habitación, pero en otra cama
- En la misma cama

(Por favor, sólo conteste a las siguientes preguntas en el caso de que duerma acompañado).

Si tiene pareja o compañero de habitación, pregúntele si durante el último mes usted ha tenido:

a) Ronquidos ruidosos:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

b) Grandes pausas entre respiraciones mientras duerme:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

c) Sacudidas o espasmos de piernas mientras duerme:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

d) Episodios de desorientación o confusión mientras duerme:

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

e) Otros inconvenientes mientras duerme (por favor descríbalos a continuación)

-
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana

Instrucciones para la baremación del test de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI)

El PSQI contiene un total de 19 cuestiones, agrupadas en 10 preguntas. Las 19 cuestiones se combinan para formar siete áreas con su puntuación correspondiente, cada una de las cuales muestra un rango comprendido entre 0 y 3 puntos. En todos los caso una puntuación de “0” indica facilidad, mientras que una de 3 indica dificultad severa, dentro de su respectiva área. La puntuación de las siete áreas se suman finalmente para dar una puntuación global, que oscila entre 0 y 21 puntos. “0” indica facilidad para dormir y “21” dificultad severa en todas las áreas.

Ítem 1: Calidad Subjetiva de Sueño

Examine la pregunta nº6 y asigne la puntuación:

Respuesta:	Puntuación:
Muy buena	0
Bastante Buena	1
Bastante Mala	2
Muy Mala	3

Puntuación Ítem 1: _____

Ítem 2: Latencia de Sueño

1. Examine la pregunta nº2 y asigne la puntuación:

Respuesta:	Puntuación:
≤15 minutos	0
16-30 minutos	1
31-60 minutos	2
≥60 minutos	3

Puntuación Pregunta 2: _____

2. Examine la pregunta nº5a y asigne la puntuación:

Respuesta:	Puntuación:
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación Pregunta 5a: _____

3. Sume la pregunta n°2 y n°5ª

Suma de la Pregunta 2 y 5a: _____

4. Asigne la puntuación al ítem 2 como se explica a continuación:

Suma de la Pregunta 2 y 5a	Puntuación:
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuación Ítem 2: _____

Ítem 3: Duración del Sueño

Examine la pregunta n°4 y asigne la puntuación:

Respuesta:	Puntuación:
Más de 7 horas	0
Entre 6 y 7 horas	1
Entre 5 y 6 horas	2
Menos de 5 horas	3

Puntuación Ítem 3: _____

Ítem 4: Eficiencia habitual de Sueño

1. Escriba el número de horas de sueño (Pregunta n°4) aquí: _____

2. Calcule el número de horas que pasa en la cama:

- a. Hora de levantarse (Pregunta n°3): _____
- b. Hora de acostarse (Pregunta n°1): _____

Hora de levantarse – Hora de acostarse: _____ Número de horas que pasas en la cama

3. Calcule la eficiencia habitual de Sueño como sigue:

(Número de horas dormidas/Número de horas que pasas en la cama) x 100= Eficiencia Habitual de Sueño (%)

(_____/_____) x 100 = _____%

4. Asigne la puntuación al Ítem 4:

Eficiencia habitual de sueño (%)	Puntuación:
>85%	0
75-84%	1
65-74%	2
<65%	3

Puntuación Ítem 4: _____

Ítem 5: Perturbaciones del sueño

1. Examine las preguntas nº5b-j y asigne la puntuación para cada pregunta:

Respuesta:	Puntuación:
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación 5b_____

Puntuación 5c_____

Puntuación 5d_____

Puntuación 5e_____

Puntuación 5f_____

Puntuación 5g_____

Puntuación 5h_____

Puntuación 5i_____

Puntuación 5j_____

2. Sume las puntuaciones de las preguntas nº5b-j:

Suma puntuaciones 5b-j: _____

3. Asigne la puntuación del ítem 5:

Respuesta	Puntuación:
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Puntuación Ítem 5: _____

Ítem 6: Utilización de medicación para dormir

Examine la pregunta n°7 y asigne la puntuación

Respuesta:	Puntuación:
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación Ítem 6: _____

Ítem 7: Disfunción durante el día

1. Examine la pregunta n°8 y asigne la puntuación

Respuesta:	Puntuación:
Ninguna vez en el último mes	0
Menos de una vez a la semana	1
Una o dos veces a la semana	2
Tres o más veces a la semana	3

Puntuación Pregunta 8: _____

2. Examine la pregunta n°9 y asigne la puntuación:

Respuesta	Puntuación:
Ningún problema	0
Sólo un leve problema	1
Un problema	2
Un grave problema	3

Puntuación Pregunta 9: _____

3. Sume la pregunta n°8 y la n°9

Suma de la Pregunta 8 y 9: _____

4. Asigne la puntuación del ítem 7:

Suma de la Pregunta 8 y 9	Puntuación:
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuación Ítem 7: _____

Puntuación PSQI Total

Sume la puntuación de los 7 ítems

Puntuación PSQI Total: _____

ANEXO VI. Cuestionario reducido de Calidad de vida en la EII “CCVEII-9”

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue a continuación:

En las páginas siguientes se encuentran varias preguntas sobre cómo se ha sentido usted en las dos últimas semanas. Por favor, responda a las preguntas con la máxima sinceridad, no consulte las respuestas con nadie, conteste simplemente lo que sea que mejor se adapta a su situación. No deje ninguna pregunta sin contestar.

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre en las últimas 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 frecuencia de defecación
6. Aumento mínimo de frecuencia en defecación
7. Normal, sin ningún aumento de frecuencia en defecación

2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga, cansancio y agotamiento en las últimas semanas?

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

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

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

4. ¿Con qué frecuencia ha tenido que anular una cita o comprimido social a causa de su problema intestinal en las últimas dos semanas?

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

5. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones en las dos últimas semanas?

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

6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general en las dos últimas semanas?

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

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

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

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

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

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

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

PUNTUACIÓN TOTAL: _____

Tabla de transformación de puntuación para el cuestionario reducido CCVEII-9

DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)	DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)
63	100	33	54.2
62	93.1	32	53.5
61	86.3	31	52.9
60	82.3	30	52.2
59	79.4	29	51.6
58	77.1	28	50.9
57	75.2	27	50.2
56	73.6	26	49.5
55	72.1	25	48.7
54	70.8	24	48.0
53	69.6	23	47.2
52	68.5	22	46.3
51	67.5	21	45.4
50	66.5	20	44.4
49	65.6	19	43.3
48	64.7	18	42.0
47	63.9	17	40.6
46	63.1	16	38.9
45	62.3	15	36.7
44	61.5	14	34.0
43	60.8	13	30.3
42	60.1	12	25.1
41	59.4	11	18.2
40	58.7	10	8.3
39	58.0	9	0.0
38	57.4		
37	56.7		
36	56.1		
35	55.4		
34	54.8		

PUNTUACIÓN FINAL: _____

Interpretación: A menor puntuación corresponde peor calidad de vida y viceversa.

ANEXO VII. Comunicaciones a congresos

1. Comunicaciones a congresos

- C.M. Chavarría-Herbozo, M.J. Casanova, M. Barreiro-De Acosta, M. Chaparro, E. Ezquiaga, L. Bujanda, M. Rivero, F. Argüelles-Arias, M.D. Martín-Arranz, P. Martínez-Montiel, M. Valls, R. Ferreira, J. Llao, I. Moraleja, J. Casellas-Jordá, B. Antolín-Melero, X. Cortés, R. Plazan, J.R. Pineda, M. Navarro-Llavat, J. Gotor, P. Robledo-Andrés, I. Marín-Jiménez, E. Iglesias-Flores, O. Merino, F. Bermejo, M.R. Arribas-López, J. Banales, B. Castro, L. Castro-Larúa, R. Honrubia, P. Almela and J.P. Gisbert. Prevalence and factors associated with fatigue in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. 11th Congress of ECCO-Inflammatory Bowel Diseases, Amsterdam, The Netherlands, 2016. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016, Volume 10, Issue suppl 1, S432 – S433.
- C.M. Chavarría-Herbozo, M.J. Casanova, M. Barreiro-De Acosta, M. Chaparro, E. Ezquiaga, L. Bujanda, M. Rivero, F. Argüelles-Arias, M.D. Martín-Arranz, P. Martínez-Montiel, M. Valls, R. Ferreira, J. Llao, I. Moraleja, J. Casellas-Jordá, B. Antolín-Melero, X. Cortés, R. Plazan, J.R. Pineda, M. Navarro-Llavat, J. Gotor, P. Robledo-Andrés, I. Marín-Jiménez, E. Iglesias-Flores, O. Merino, F. Bermejo, M.R. Arribas-López, J. Banales, B. Castro, L. Castro-Larúa, R. Honrubia, P. Almela and J.P. Gisbert. Prevalence and factors associated with fatigue in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Digestive Disease Week, AGA, San Diego, USA, 2016. Gastroenterology* 2016, Volume 150, Issue 4 , S1000 - S1001.

2. Comunicaciones orales

- C.M. Chavarría-Herbozo, M.J. Casanova, M. Barreiro-De Acosta, M. Chaparro, E. Ezquiaga, L. Bujanda, M. Rivero, F. Argüelles-Arias, M.D. Martín-Arranz, P. Martínez-Montiel, M. Valls, R. Ferreira, J. Llao, I. Moraleja, J. Casellas-Jordá, B. Antolín-Melero, X. Cortés, R. Plazan, J.R. Pineda, M. Navarro-Llavat, J. Gotor, P. Robledo-Andrés, I. Marín-Jiménez, E. Iglesias-Flores, O. Merino, F. Bermejo, M.R. Arribas-López, J. Banales, B. Castro, L. Castro-Larúa, R. Honrubia, P. Almela y J.P. Gisbert. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia y factores asociados a la fatiga en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. XIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Madrid, España, 2016. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016;39(2):69–70.