



Sintomatología Psicológica Relacionada por pacientes con Trastornos Gastrointestinales Funcionales

Peiró, Gema (Universidad Jaume I)

Sánchez, Pedro Tomás (Unidad de Psicología Clínica del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Corbellas, Cristina (Unidad de Psicología Clínica del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Vidal, M^a Luisa (Unidad de Psicología Clínica del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

De Lamo, Miguel (Unidad de Psicología Clínica del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Medina, Enrique (Servicio de Patología Digestiva del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Tomé, Alicia (Servicio de Patología Digestiva del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Ferrer, Luís (Servicio de Patología Digestiva del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Latorre, Mercedes (Servicio de Patología Digestiva del Consorcio del Hospital General Universitario de Valencia)

Sintomatología Psicológica Relacionada por pacientes con Trastornos Gastrointestinales Funcionales

Resumen

Los Trastornos Gastrointestinales Funcionales agrupan a un amplio conjunto de situaciones clínicas en las que no se pueden encontrar anomalías estructurales o bioquímicas. Históricamente se ha observado como muchos de los síntomas gastrointestinales pueden ser desencadenados o exacerbados por factores psicológicos. El objetivo del presente trabajo fue valorar la sintomatología psicológica relacionada por 50 pacientes y su correlación con tres escalas: Inventario de Depresión de Beck, Escala de Amplificación Somatosensorial, e Índice de Whiteley.

Con los síntomas relacionados utilizamos la prueba no paramétrica del χ^2 . Convertimos las Escalas en pruebas binarias (0/1) utilizando los puntos de corte habituales. Los resultados obtenidos se estudiaron en función del sexo y de la edad de los pacientes. Utilizamos los IC al 95% para poner en evidencia la existencia de diferencias significativas y se compararon los diferentes grupos mediante una t de Student para muestras independientes. Y por último evaluamos la capacidad discriminante que presenta la sintomatología relacionada por los pacientes frente a las escalas considerando la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

Los resultados obtenidos sugieren la presencia de un proceso dimensional psicológico de Tensión –Activación con sus correspondientes correlatos biológicos de hiper-vigilancia e hiper-sensibilización a determinados estímulos viscerales. Se discute si cada uno de los síntomas puede mostrar la existencia de un proceso o dimensión particular, o agruparse en algunos procesos. Nuevas investigaciones en curso nos proporcionarán más datos sobre la presencia de estos síntomas en otros pacientes, y diferentes medidas que puedan confirmar la dimensionalidad asociada al proceso seguido por los Trastornos.

Psychological symptomatology reported by patients with functional gastrointestinal disorders.

Abstract

Functional gastrointestinal disorders consist of a wide set of clinical situations in those who cannot be structural or biochemical anomalies. Historically it has been observed that many of the gastrointestinal symptoms can be as a consequence of psychological factors. The aim of the present work was to evaluate the psychological symptomatology reported by 50 patients and its correlation with three scales: Beck Depression Inventory, Somatosensory Amplification Scale, and Whiteley Index.

With reported symptoms we use the non parametric test of χ^2 . We turn the Scales into binary tests (0/1) using the usual cut points. The obtained results were studied depending on the sex and the age of the patients. We use the IC to 95 % to show the existence of significant differences, the different groups were compared by means of T of Student for independent samples. And finally we evaluate the capacity which discrimination presents the symptomatology reported by the patients versus the scales considering Sensibility, Specificity, Positive and Negative predictive value.

The obtained results suggest the presence of a dimensional psychological process of stress - activation with its correspondent biological relation from hyper-amplification and hyper-sensitization to certain visceral stimulus. It is discussed if each of the symptoms can show the existence of a process or particular dimension, or to measurements in some processes. New researches in process will provide us of more information about the presence of these symptoms in other patients, and different measures that could confirm the dimension group associated, the process followed by the Disorders.

Introducción:

Bajo la etiqueta de Trastornos Gastrointestinales Funcionales se agrupan en la actualidad a un amplio conjunto de situaciones clínicas, que se caracterizan por la presencia de síntomas recurrentes o persistentes, en los que no se puede encontrar ninguna anomalía estructural o bioquímica subyacente (Thompson, 1999). Así, siguiendo criterios de localización podemos hablar de Trastornos Esofágicos como la pirosis, Trastornos Gastroduodenales como la dispepsia, Trastornos Intestinales como el Síndrome del Intestino Irritable, Trastornos Biliares como la disfunción de la vesícula biliar, Trastornos anorrectales como la proctalgia fugaz y el síndrome de dolor abdominal funcional, por poner sólo unos ejemplos.

En los últimos años hemos asistido al surgimiento y consolidación de una perspectiva integrativa en el contexto de las Ciencias de la Salud, que se ha concretado en el ámbito de la Patología Digestiva, en la aplicación de un modelo biopsicosocial (Drossman, 1998), que nos permite adscribir al complejo de síntomas gastrointestinales funcionales como fisiológicamente multideterminados (Drossman, 1999a), revelando el papel central que debemos asignar a la interacción existente entre el cerebro y el intestino. El eje cerebro - intestino es un buen ejemplo de las relaciones circulares entre los diferentes factores, e ilustra claramente como el concepto de interacción es necesario para llegar a entender estos cuadros funcionales (Berstad, 2000; Wilhelmsen, 2000).

El sistema de clasificación diagnóstica Roma II ha sido elaborado siguiendo criterios de utilidad clínica. La elección de estos criterios se fundamenta, en la necesidad de búsqueda de un marco conceptual que permita la identificación de "casos", condición necesaria para universalizar el diagnóstico (categorización), y para impulsar la investigación de entidades independientes, como síndromes específicos. Esta definición categorial como expondremos más adelante en la discusión, tiene como aspecto negativo el no abordar en profundidad las dificultades que supone la existencia de una amplia comorbilidad o coexistencia de diferentes TGIF, ni arroja suficiente luz sobre el considerable solapamiento de síntomas entre los diversos trastornos. Esta crítica sin duda, es extensible a clasificaciones de referencia en Psicopatología, tal como sucede actualmente con el CIE-10 o el DSM - IV.

Por otra parte, estos trastornos independientemente de su localización parecen de forma general compartir algunos puntos en común:

- La existencia de una alteración de la motilidad gastrointestinal ante determinados estímulos, entre los que podemos incluir a los psicológicos y a los nutricionales (Almounajed y Drossman, 1996).
- La existencia de una hipersensibilidad visceral frente a la distensión abdominal, o frente a un aumento de la motilidad intestinal, o la presencia de un umbral de dolor más bajo del habitual (Mayer y Gebhart, 1994; Chang *et al*, 2001).
- La existencia de una inflamación de la mucosa entérica (explicable por la acción por ejemplo de las citocinas) (Collins, 1996). En este sentido se ha sugerido, que posiblemente la conexión entre el cerebro y los mastocitos pueda ser un mecanismo capaz de vincular el estado psicoemocional con estados irritables del tracto digestivo (Wood, Alpers y Andrews, 1999; Mayer, Naliboff y Chang, 2001).

Históricamente se han recogido múltiples observaciones sobre como muchos de los síntomas gastrointestinales presentes en los diferentes TGIF, pueden ser desencadenados o exacerbados por problemas psicológicos, especialmente en aquellas situaciones de elevada tensión emocional o estrés, incluso en personas sin padecimientos digestivos previos.

En este sentido, aunque no existen en la actualidad pruebas de que los factores psicológicos puedan generar por sí solos la aparición de un TGIF, si que podemos encontrar un cierto consenso sobre el hecho de que la tensión emocional y el estrés psicológico juegan un importante papel en la experiencia del paciente y en su comportamiento (Whitehead, 1996), y en última instancia de que los factores psicológicos influyen en la evolución clínica del cuadro (Drossman, Whitehead y Camilleri, 1997; Drossman *et al*, 1997).

Un ejemplo claro de esta influencia podemos encontrarla en los casos comprobados de aparición de TGIF posteriores a una infección intestinal aguda, donde se observa como los procesos psicológicos contribuyen claramente al mantenimiento de estos síntomas (Drossman, 1999b).

Por esto, no es de extrañar que se observe como los pacientes diagnosticados de Síndrome de Intestino Irritable que buscan asistencia médica presenten más síntomas extraintestinales (Whitehead y Crowell, 1991) y más síntomas de ansiedad y de depresión (Talley, Boyce y Jones, 1997), que aquellos pacientes que no buscan asistencia médica (Koloski, Talley y Boyce, 2001). Ni que diversos estudios encuentren una importante comorbilidad con Trastornos de Ansiedad, Trastornos de Humor y Trastornos Somatomorfos.

Situados en un contexto de Atención Especializada, podemos esperar que los casos de TGIF tratados en el Hospital, presenten una sintomatología de una intensidad o una variabilidad diferente a los pacientes tratados en Atención Primaria o no tratados. De tal forma que podamos establecer un continuo sintomatológico entre unos mínimos (cuantitativa y / o cualitativamente) que no buscan tratamiento y unos máximos que buscan tratamiento especializado.

Nos interesamos pues en valorar las “quejas subjetivas de salud” de los pacientes tratados en el Hospital por TGIF, a través de la sintomatología no digestiva que relatan.

Un segundo objetivo, era evaluar la consistencia de algunos de los síntomas relatados a través de la relación establecida con pruebas validadas y fiables.

Un tercer objetivo valorar la existencia de diferencias por sexo o por edad en las tres variables evaluadas a través de pruebas psicológicas.

Material y Método.

Muestra:

Se entrevistó individualmente a 50 pacientes con TGIF, remitidos por el Servicio de Patología Digestiva al EATP en el contexto de un Programa específico de Evaluación y Tratamiento Psicológico.

Posteriormente se realizó una comprobación de la Historia Clínica Hospitalaria de los pacientes, para descartar la existencia de comorbilidad (en un periodo de seis meses antes de realizar la entrevista) con enfermedades que según los criterios CIE-10 pudieran generar Trastornos del estado de Ánimo o de Ansiedad códigos F06.3 y F06.4. Eliminando del estudio por este motivo, los resultados de 4 entrevistas. Una entrevista más fue eliminada del estudio al constatar en el Historial, que tres meses después de la entrevista requirió una intervención quirúrgica de Colón.

La edad media de la muestra fue de 42 años (IC 95% 38 – 46), las mujeres tenían una edad media de 44 años (IC 95% 38 – 50) y los hombres de 37 años (IC 95% 32 – 43), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($P = 0.074$).

Método:

Se realizó una entrevista clínica semi-estructurada, de unos 30 minutos de duración, basada en la Versión Castellana de la Comprehensive Psychiatric Rating Scale (Åsberg *et al.*, 1978), durante la que se solicitaba al paciente que valorara subjetivamente (durante el último mes antes de la entrevista) la presencia o ausencia habitual de 26 síntomas.

Los síntomas a valorar por los pacientes fueron: Humor deprimido, tensión interna, sentimientos de hostilidad, anhedonia, pensamiento pesimista, ideas en torno a la muerte, hipocondría, preocupaciones, pensamientos recurrentes, fobias, comprobaciones, indecisión, astenia, fatigabilidad, dificultad en la concentración, fallos de memoria, anorexia, insomnio, hipersomnias, disminución de la libido, alteraciones autonómicas, algias, tensión muscular, desrealización, despersonalización, y la existencia de variación diurna del estado de ánimo. Estas 26 variables eran todas de tipo binario y con ellas se confeccionaron tres grupos al objeto de realizar las comparaciones con las pruebas psicológicas que se describen más adelante. Los tres grupos se configuraron de la siguiente manera:

- Grupo de comparación con BDI. Agrupaba estos 8 síntomas: Humor deprimido, anhedonia, pensamiento pesimista, ideas en torno a la muerte, indecisión, astenia, anorexia y la existencia de variación diurna del estado de ánimo. El rango de valores posibles de esta variable de agrupación estaba entre 0 y 8 (suma de los valores binarios individuales) y se estableció como punto de corte los valores iguales o superiores a 4, para determinar un sentimiento positivo de depresión por parte del paciente.

- Grupo de comparación con SSAS. Agrupaba estos 2 síntomas: Tensión interna y alteraciones autonómicas. El rango de valores posibles de esta variable de agrupación estaba entre 0 y 2 (suma de los valores binarios individuales) y se estableció como punto de corte los valores iguales a 2, para determinar un sentimiento positivo de amplificación somatosensorial por parte del paciente.

- Grupo de comparación con IW. Constaba de una única variable: Hipocondría. Esta variable binaria tenía un rango de 0 a 1, determinando el valor 1 el sentimiento positivo de hipocondría por parte del paciente.

Al terminar la entrevista los pacientes cumplimentaban tres pruebas psicológicas:

- El Inventario de Depresión de Beck, BDI (Beck et al., 1983). Escala de 21 items, con cuatro enunciados cada uno que se valoran de 0 a 3 puntos. Rango 0 – 63 puntos. Punto de corte valores iguales o superiores a 18.

- La Escala de Amplificación Somatosensorial, (Barsky, Wyshak y Klerman,). Consta de 10 items, cada item se puntúa siguiendo una escala Likert de 5 puntos que oscila entre 1 y 5. Rango 10 – 50 puntos. Punto de corte valores iguales o superiores a 21.

- Índice de Whiteley, IW (Pilowski y Spence, 1983). Subescala del Illnes Behavior Questionnaire. Consta de 14 items de doble alternativa (si/no). Rango de 0 – 14. Punto de corte valores iguales o superiores a 8.

Análisis Estadísticos:

Con los síntomas relatados en la entrevista clínica utilizamos la prueba no paramétrica del χ^2 (1 GL, significación de 0.05) contrastada con la distribución 0.5/0.5 obtenida al azar.

Para las pruebas psicológicas estandarizadas, obtuvimos la media, el intervalo de confianza para la media al 95% con los límites inferior y superior, la desviación típica, la frecuencia mínima y la frecuencia máxima.

Convertimos las pruebas psicológicas en pruebas binarias (0/1) utilizando los puntos de corte utilizados habitualmente en las traducciones que manejamos. Los resultados obtenidos se estudiaron en función del sexo y de la edad de los pacientes. Utilizamos los IC al 95% para poner en evidencia la existencia de diferencias significativas y se compararon los diferentes grupos mediante una *t* de Student para muestras independientes.

Realizamos los correspondientes diagramas de caja IC al 95% para mostrar gráficamente los resultados obtenidos, y por último evaluamos la capacidad discriminante que presenta la sintomatología relatada por los pacientes frente a la sintomatología obtenida en las tres pruebas psicológicas, mediante un diseño de pruebas diagnósticas,

considerando la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

Resultados.

Los resultados obtenidos en la entrevista clínica semi-estructurada podemos observarlos en la tabla :

		NO	SI	Total
Humor deprimido	Recuento	11	34	45
	%	24,4%	75,6%	100,0%
Tensión interna	Recuento	1	44	45
	%	2,2%	97,8%	100,0%
Sentimientos de hostilidad	Recuento	23	22	45
	%	51,1%	48,9%	100,0%
Anhedonia	Recuento	14	31	45
	%	31,1%	68,9%	100,0%
Pensamiento pesimista	Recuento	22	23	45
	%	48,9%	51,1%	100,0%
Ideas de muerte	Recuento	36	9	45
	%	80,0%	20,0%	100,0%
Hipocondría	Recuento	15	30	45
	%	33,3%	66,7%	100,0%
Preocupación por minucias	Recuento	8	37	45
	%	17,8%	82,2%	100,0%
Pesamientos recurrentes	Recuento	24	21	45
	%	53,3%	46,7%	100,0%
Fobias	Recuento	30	15	45
	%	66,7%	33,3%	100,0%
Comprobaciones	Recuento	29	16	45
	%	64,4%	35,6%	100,0%
Indecisión	Recuento	31	14	45
	%	68,9%	31,1%	100,0%
Astenia	Recuento	10	35	45
	%	22,2%	77,8%	100,0%
Fatigabilidad	Recuento	18	27	45
	%	40,0%	60,0%	100,0%
Dificultad de concentración	Recuento	20	25	45
	%	44,4%	55,6%	100,0%
Fallos de memoria	Recuento	19	26	45
	%	42,2%	57,8%	100,0%
Anorexia	Recuento	31	14	45
	%	68,9%	31,1%	100,0%
Insomnio	Recuento	19	26	45
	%	42,2%	57,8%	100,0%
Hipersomnia	Recuento	43	2	45
	%	95,6%	4,4%	100,0%
Disminución de la lívido	Recuento	34	11	45
	%	75,6%	24,4%	100,0%
Alteraciones autonómicas	Recuento	7	38	45
	%	15,6%	84,4%	100,0%
Algias y dolores	Recuento	17	28	45
	%	37,8%	62,2%	100,0%
Tensión muscular	Recuento	18	27	45
	%	40,0%	60,0%	100,0%
Desrealización	Recuento	39	6	45
	%	86,7%	13,3%	100,0%
Despersonalización	Recuento	39	6	45
	%	86,7%	13,3%	100,0%
Variación diurna	Recuento	10	35	45
	%	22,2%	77,8%	100,0%

Para establecer si los síntomas relatados en la entrevista clínica semi-estructurada diferían de respuestas al azar, contrastamos el número de respuestas positivas para cada síntoma con la distribución 0.5/0.5 obtenida al azar, mediante una prueba de χ^2 (1 GL, significación de 0.05). Los resultados se muestran en la Tabla:

Estadísticos de contraste

	Chi-cuadrado ^a	gl	Sig. asintót.
Humor deprimido	11,756	1	,001
Tensión interna	41,089	1	,000
Sentimientos de hostilidad	,022	1	,881
Anhedonia	6,422	1	,011
Pensamiento pesimista	,022	1	,881
Ideas de muerte	16,200	1	,000
Hipocondría	5,000	1	,025
Preocupación por minucias	18,689	1	,000
Pesamientos recurrentes	,200	1	,655
Fobias	5,000	1	,025
Comprobaciones	3,756	1	,053
Indecisión	6,422	1	,011
Astenia	13,889	1	,000
Fatigabilidad	1,800	1	,180
Dificultad de concentración	,556	1	,456
Fallos de memoria	1,089	1	,297
Anorexia	6,422	1	,011
Insomnio	1,089	1	,297
Hipersomnia	37,356	1	,000
Disminución de la lívido	11,756	1	,001
Alteraciones autonómicas	21,356	1	,000
Algias y dolores	2,689	1	,101
Tensión muscular	1,800	1	,180
Desrealización	24,200	1	,000
Despersonalización	24,200	1	,000
Variación diurna	13,889	1	,000

a. 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 22,5.

Como se puede observar a la vista de la tabla anterior, 16 síntomas relatados mostraron una diferencia estadísticamente significativa con relación a respuestas distribuidas al azar ($P < 0.05$):

Humor deprimido, tensión interna, anhedonía, ideas de muerte, hipocondría, preocupación por minucias, fobias, indecisión, astenia, anorexia, hipersomnias, disminución de la libido, alteraciones autonómicas, desrealización, despersonalización y variación diurna.

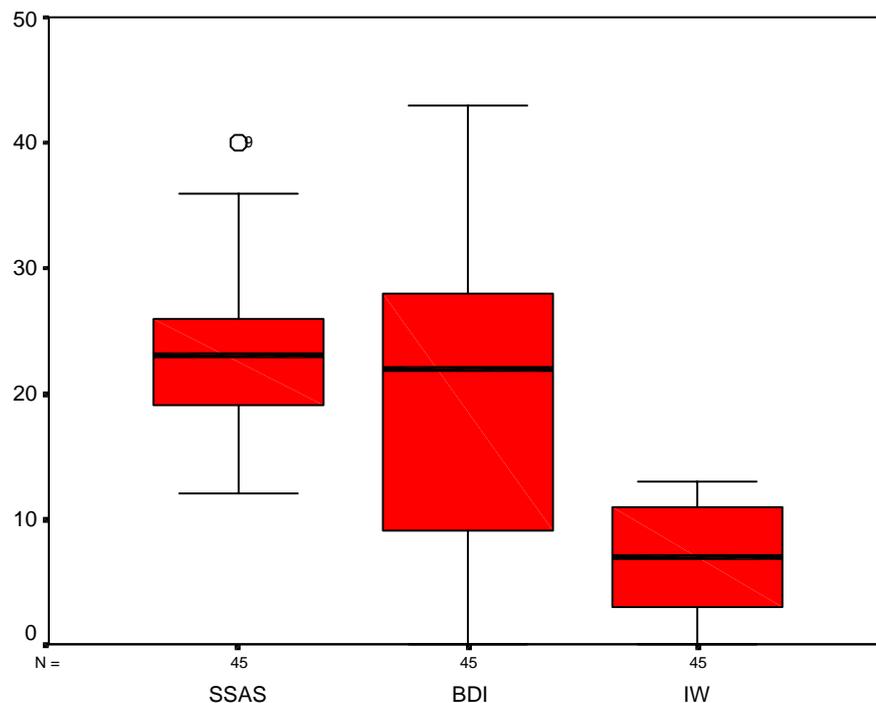
Estos síntomas conforman dos grupos diferenciados. El primer grupo se corresponde con los ocho síntomas relatados por al menos el 66.66% de los pacientes: Humor deprimido, tensión interna, anhedonía, hipocondría, preocupación por minucias, astenia, alteraciones autonómicas, y variación diurna. El segundo grupo lo conforman aquellos síntomas relatados por menos del 33.34% de los pacientes que son: Ideas de muerte, fobias, indecisión, anorexia, hipersomnias, disminución de la libido, desrealización, y despersonalización. Como se puede comprobar los 11 síntomas que hemos agrupado para hacer las comparaciones con las tres pruebas psicológicas, se encuentran dentro de este grupo de 16 variables significativas.

Respecto a las pruebas psicológicas utilizadas el análisis estadístico descriptivo es el siguiente:

Descriptivos

			Estadístico
Amplificación somatosensorial	Media		23,31
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	21,45
		Límite superior	25,17
	Desv. típ.		6,19
	Mínimo		12
	Máximo		40
Depresión	Media		19,78
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,49
		Límite superior	23,07
	Desv. típ.		10,95
	Mínimo		0
	Máximo		43
Hipocondría	Media		6,89
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	5,62
		Límite superior	8,16
	Desv. típ.		4,23
	Mínimo		0
	Máximo		13

Los correspondientes diagramas de caja se pueden ver en la siguiente figura:

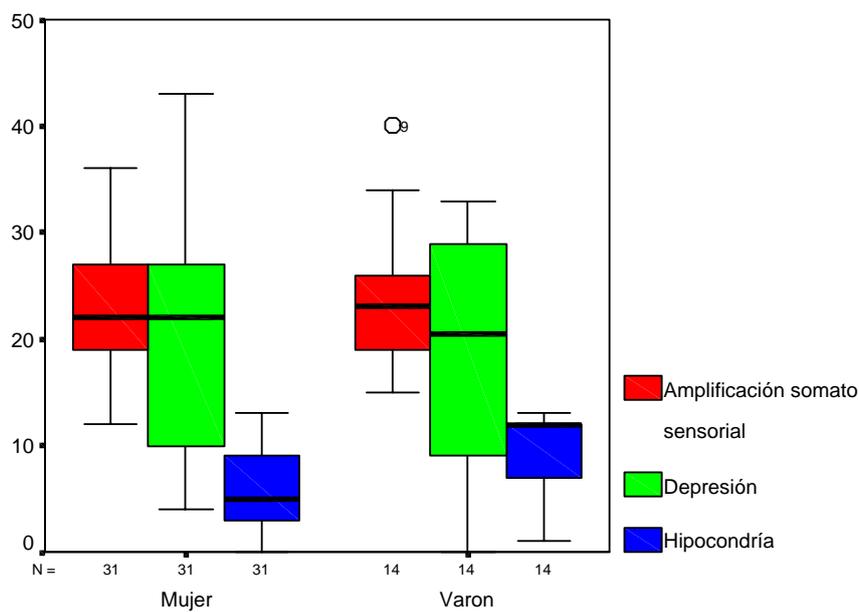


Como hemos indicado anteriormente las tres pruebas psicológicas se pueden convertir en pruebas binarias (0/1) mediante los puntos de corte descritos obteniéndose la siguiente tabla:

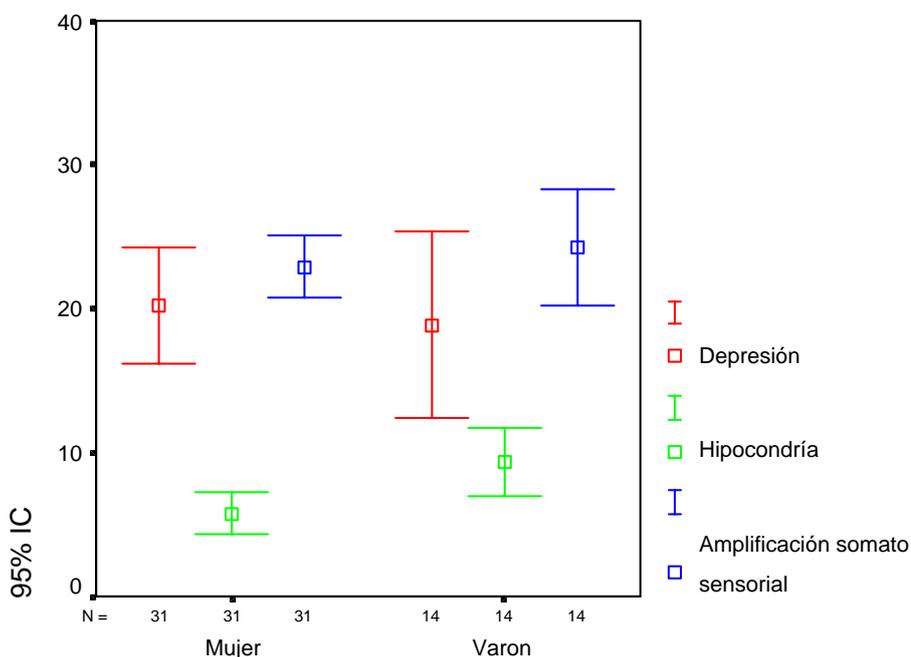
		NO	SI	Total
Amplificación somatosensorial binaria	Recuento	16	29	45
	%	35,6%	64,4%	100,0%
Depresión binaria	Recuento	19	26	45
	%	42,2%	57,8%	100,0%
Hipocondría binaria	Recuento	24	21	45
	%	53,3%	46,7%	100,0%

Los resultados obtenidos en las tres pruebas psicológicas han sido estudiados en función del sexo y de la edad de los pacientes. En este último caso se han hecho dos grupos: Pacientes menores de 40 años y pacientes con 40 años o más.

En las siguientes figuras se pueden ver los diagramas de caja de las pruebas psicológicas en función del sexo, así como los correspondientes diagramas de IC al 95%:



SEXO

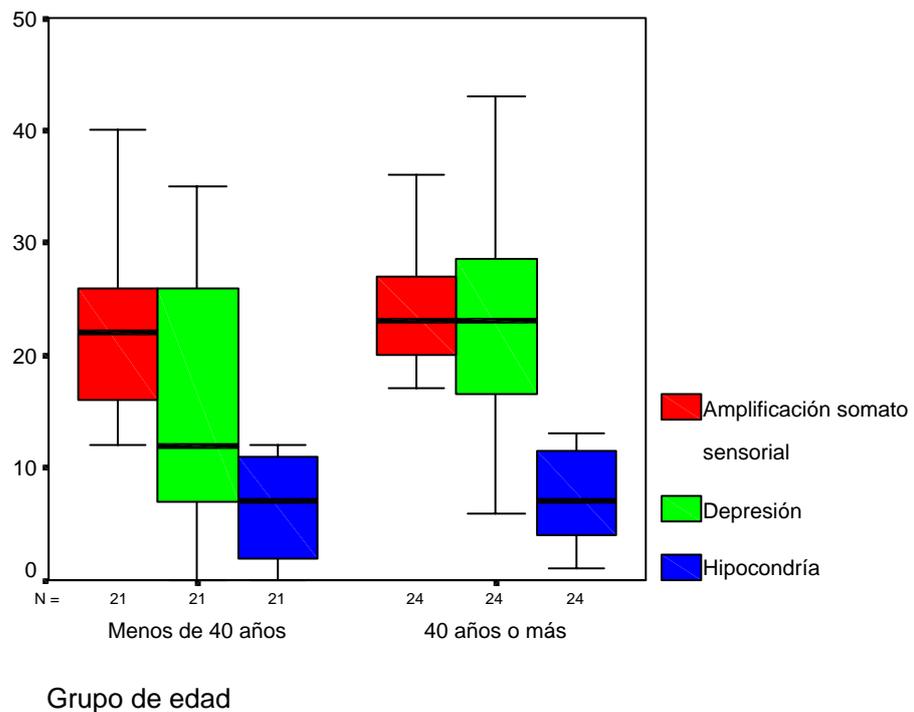


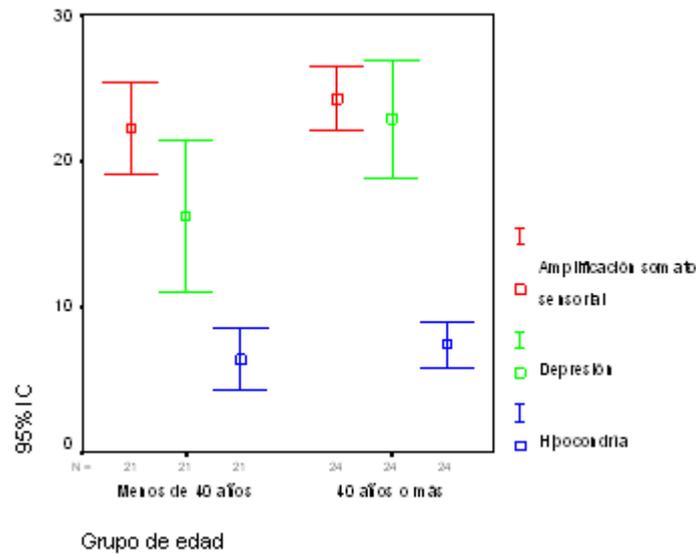
R

SEXO

El diagrama de los IC al 95% pone en evidencia que solamente existen diferencias significativas en cuanto a la hipocondría. Al comparar ambos grupos mediante una t de Student para muestras independientes, encontramos que los varones presentan un Índice de Whiteley entre 1 y 6 puntos superior al de las mujeres (IC al 95%, P 0.007).

En las siguientes figuras se pueden ver los diagramas de caja de las pruebas psicológicas en función de la edad, así como los correspondientes diagramas de IC al 95%:





El diagrama de los IC al 95% pone en evidencia que solamente existen diferencias significativas en cuanto a la depresión. Al comparar ambos grupos mediante una t de Student para muestras independientes, encontramos que los pacientes con 40 años o más presentan un Inventario de Depresión de Beck entre 1 y 13 puntos superior al de los menores de 40 años (IC al 95%, P 0.041). Aunque como se puede ver el intervalo de confianza es bastante amplio y cercano a 0, con lo que esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, hay que tomarla con precaución a la hora de extraer conclusiones.

Finalmente hemos evaluado la capacidad discriminante que presenta la sintomatología relatada por los pacientes frente a la sintomatología obtenida en las tres pruebas psicológicas. Para ello hemos establecido un diseño de pruebas diagnósticas, considerando como método de referencia el test psicológico (BDI, SSAS e IW) transformado en variables binarias con los puntos de corte que se han indicado. Las pruebas diagnósticas a valorar han sido los síntomas relatados por el paciente, agrupados de la forma que se ha indicado antes y con sus correspondientes puntos de corte.

En los tres casos hemos considerado Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo, lo que nos va a dar una idea del valor que puede tener la sintomatología relatada a la hora de establecer la valoración clínica del paciente.

			Amplificación somatosensorial binaria		Total
			Menos de 21, NO	21 o más, SI	
Amplificación somatosensorial binaria percibida por el paciente	NO	Recuento	1		1
		% fila	100,0		100,0
		% columna	6,3		2,2
	SI	Recuento	15	29	44
		% fila	34,1	65,9	100,0
		% columna	93,8	100,0	97,8
Total	Recuento	16	29	45	
	% fila	35,6	64,4	100,0	
	% columna	100,0	100,0	100,0	

			Depresión binaria		Total
			Menos de 18, NO	18 o más, SI	
Depresión binaria percibida por el paciente	NO	Recuento	11	3	14
		% fila	78,6%	21,4%	100,0%
		% columna	57,9%	11,5%	31,1%
	SI	Recuento	8	23	31
		% fila	25,8%	74,2%	100,0%
		% columna	42,1%	88,5%	68,9%
Total	Recuento	19	26	45	
	% fila	42,2%	57,8%	100,0%	
	% columna	100,0%	100,0%	100,0%	

			Hipocondría binaria		Total
			Menos de 8, NO	8 o más, SI	
Hipocondría binaria percibida por el paciente	NO	Recuento	14	1	15
		% fila	93,3%	6,7%	100,0%
		% columna	58,3%	4,8%	33,3%
	SI	Recuento	10	20	30
		% fila	33,3%	66,7%	100,0%
		% columna	41,7%	95,2%	66,7%
Total	Recuento	24	21	45	
	% fila	53,3%	46,7%	100,0%	
	% columna	100,0%	100,0%	100,0%	

Sintomatología relatada	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
Amplificación Somatosensorial	100%	6,3%	65,9%	100%
Depresión	88.5%	57.9%	74.2%	78.6%
Hipocondría	95.2%	58.3%	66.7%	93.3%

Como puede observarse a la vista de la tabla anterior, la entrevista clínica semiestructurada de corta duración, constituye un buen método de screening diagnóstico para esta sintomatología. La sensibilidad del método (porcentaje de pacientes realmente enfermos según el método de referencia que relatan sentirse enfermos) es muy elevada para los tres grupos de síntomas, es decir solamente un pequeño porcentaje de pacientes enfermos no serían detectados por este screening (el 11.5% en el peor de los casos, depresión). La especificidad del método es baja o muy baja, pero los falsos positivos podrán ser cribados posteriormente con otros métodos más costosos. Por otra parte tanto los Valores Predictivos Positivos como los Negativos (porcentaje de acierto en los diagnósticos positivos o negativos) son bastante elevados, lo que

nos confirma la validez de este screening como método diagnóstico rápido y de bajo coste.

Discusión:

El objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la sintomatología no digestiva basándonos en los relatos aportados por los pacientes con Trastornos Gastrointestinales Funcionales, la existencia de síntomas o quejas subjetivas de salud es habitual en la población normal, hasta el punto que algunos estudios (Eriksen *et al.*, 1993) encuentran que al menos un 75% de la población normal dice haber sentido algún síntoma durante los últimos treinta días. Los resultados obtenidos en este trabajo, sugieren la existencia de determinados síntomas que significativamente se desarrollan junto al TGIF, estos síntomas no tienen necesariamente que constituir una entidad clínica real independiente (como por ejemplo un Trastorno Somatomorfo), sino más bien a nuestro entender pueden ser el reflejo de la existencia (Sánchez *et al.*, 2001) de diferentes procesos o dimensiones interrelacionadas.

En este sentido, la distinción estructural en términos de dualidad salud / enfermedad y psique / soma, que se mantienen vigentes en los actuales Sistemas Diagnósticos CIE – 10 y DSM IV, y que conforman la base teórica de diagnósticos tales como el citado Trastorno Somatomorfo están siendo cuestionados.

En primer lugar porque los actuales Sistemas recogen solamente los casos agrupados en la punta del iceberg de los procesos sintomatológicos, mientras se muestran inadecuados para explicar la elevada presentación “subsindrómica” (Lobo *et al.*, 1996; García-Campayo *et al.*, 1996). Además las entidades diagnósticas dentro de los Trastornos Somatoformes, presentan una baja validez, lo que ha llevado a la búsqueda de criterios más flexibles (Hiller, Rief y Fichter, 1995; Portegijs *et al.*, 1996). Y la misma concepción de enfermedad subyacente puede ser actualmente discutida en su consistencia (Steward-Brown, 1998).

En segundo lugar, la dualidad psique / soma está siendo cuestionada por el desarrollo integrativo de las neurociencias (Ursin, 2000) que muestran la imposibilidad de disociar el pensamiento o los sentimientos de sus correspondientes correlatos biológicos (Sartorius, 2001).

La presencia estadísticamente significativa de estos síntomas nos reflejan así la existencia de uno o varios procesos psicológicos que discutiremos uno a uno. La Tensión interna y las Preocupaciones, aparecen en la literatura psicopatológica relacionados con un proceso de tensión / ansiedad caracterizado por una alerta e inquietud casi permanente y sin ningún objetivo definido, donde las preocupaciones cotidianas son aumentadas y magnificadas, mientras se dan interminables vueltas a los pensamientos. Por otra parte el ítem de Alteraciones autonómicas que recoge la presencia de síntomas sensoriales, respiratorios, cardiovasculares o neurológicos, puede representar el resultado de esa tensión sobre el nivel de activación neurovegetativa del Sistema Nervioso Autónomo.

Los efectos fisiológicos de la tensión psicológica y física en las funciones gastrointestinales han sido puestos de manifiesto en reiterados estudios (Dancey, Taghavi y Fox, 1998; Mayer *et al*, 2001), así como su influencia diferencial en la motilidad colónica humana (Rao *et al*, 1998). Dos conceptos parecen destacar como claves para el desarrollo de modelos fisiopsicopatológicos globales capaces de explicar este proceso:

- 1) El concepto de activación – excitación (Cacioppo *et al*, 1998; Wihelmsen, 2000), que a nuestro parecer posiblemente requieran el desarrollo de una nueva teoría capaz de integrar todos los avances de cada una de las disciplinas, en un modelo sistémico (Izard, 1993).

- 2) El concepto de sensibilización (Ursin, 1997; Mayer, Naliboff y Chang, 2001). Este concepto se utiliza para referir un aumento de la respuesta o reacción frente a determinados estímulos, pudiendo ser considerado cómo sinónimo tanto de un proceso de focalización en determinados estímulos como de un

proceso de amplificación de dichos estímulos, estableciéndose así el inicio de un nuevo proceso o dimensión, diferenciado de la tensión que lo origina.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de los trastornos gastrointestinales funcionales podrían residir pues conjuntamente en procesos de tensión crónica y sensibilización junto a la interacción de factores genéticos, medioambientales y personales (emocionales y cognitivos) (Ursin y Eriksen, 2001).

La Escala de Amplificación Somatosensorial (Barsky, Wyshak y Klerman, 1990; Barsky y Wyshak, 1990) fue construida con el objetivo explícito de medir la sensibilidad de las personas, a las sensaciones corporales de carácter benigno que resultan sin embargo molestas, y para medir también los concomitantes viscerales de un estado emocional. Aunque en un primer momento el estilo perceptivo amplificador fue relacionado con el paciente hipocondríaco, con posterioridad se re-conceptuó la amplificación (Barski, 1992) como una dimensión que podría explicar las diferencias observables en la intensidad con que cada paciente experimenta los síntomas. El estilo cognitivo - perceptivo amplificador sugerido por los trabajos de Barsky y colaboradores incluiría pues tres aspectos:

- 1) La existencia de una actitud de hipervigilancia corporal.
- 2) La selección y focalización de la atención sobre determinados síntomas corporales.
- 3) Una interpretación negativa de las sensaciones físicas.

Sin embargo, como acertadamente se ha criticado la Escala SAS sólo valora de hecho los dos primeros aspectos (Martínez, Belloch y Botella, 1996a).

Respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio con la Escala SAS, en comparación con otras muestras obtenidas por la Universidad de Valencia (Belloch *et al*, 1999) con la misma traducción, podemos observar como las medias obtenidas conforman un continuo entre los sujetos control no pacientes ($X = 15.2$, $dt = 5.40$) y los pacientes hipocondriacos ($X = 28.52$, $dt = 7.88$). Situándose la Media de los pacientes con TGIF en un punto mas o menos intermedio de continuo.

Todos estos datos junto con los derivados de nuestra propia experiencia clínica con las técnicas de relajación autógena, que mejoran la sintomatología de los pacientes incluida la digestiva (Tomé *et al*, 2000; Rios, *et al*, 2001), sugieren la vigencia de un proceso dimensional psicológico de Tensión – Activación con sus correspondientes correlatos biológicos de hiper-vigilancia e hiper-sensibilización a determinados estímulos viscerales (Naliboff *et al*, 1997) y la correspondientes focalización en algunos de ellos (Gibbs-Gallagher, 2001).

Un síntoma de la esfera ansiosa, que merece ser tratado a parte, es el de la hipocondría. En primer lugar debemos de diferenciar el síntoma de preocupación por la salud (hipocondría) que se entiende que refleja la existencia de una preocupación centrada en la propia salud, del Trastorno de Hipocondría tal y como es recogido por el CIE-10 o en el DSM-IV. El síntoma de hipocondría se suele encontrar habitualmente en los pacientes que presentan Trastornos de ansiedad y es a su vez el eje central del Trastorno Hipocondríaco.

Una cuestión aún no resuelta es la posible existencia de una dimensión o proceso específico de ansiedad centrado en la salud, donde el Trastorno de Hipocondría representaría solamente el extremo final de un continuo. Este proceso estaría presente también en un amplio abanico de personas que no pueden ser diagnosticadas psiquiátricamente en las que se incluirían en mayor o menor medida aquellas que presentan una enfermedad física (Salkovskis y Clark, 1993).

Esta hipótesis cognitiva de la ansiedad por la salud y la hipocondría se basaría en la noción central de que los signos y síntomas corporales son percibidos como más peligrosos de lo que son en realidad y en la creencia de que una enfermedad tiene una mayor probabilidad de desarrollarse y/o de ser más grave de lo que realmente es. Por otra parte, el paciente se percibirá en

esta situación probablemente a sí mismo, como incapaz de impedir la enfermedad y de afectar su curso (Salkovskis y Rimes, 1997).

Una vez desarrollada la ansiedad por la salud otros mecanismos pueden estar implicados según estos autores en su mantenimiento así citan tres: la ansiedad es probable que resulte en arousal fisiológico de forma que los mismos síntomas autonómicos pueden ser evaluados como una prueba más de enfermedad física. La atención selectiva a la información relacionada con la enfermedad, focaliza la atención sobre la información consistente con la preocupación de enfermedad. Por último este proceso generaría una conducta encaminada a evitar, comprobar o excluir las enfermedades que mantendrá a través de la preocupación la sintomatología de forma similar al círculo de las obsesiones.

Por su parte Schmidt (1994) propone cuatro criterios para establecer el diagnóstico de hipocondría en pacientes con enfermedades o trastornos físicos: Interpretación catastrófica de la información médica. Intranquilidad a pesar del diagnóstico y pronóstico favorable. Temor basado en los síntomas independientemente de la enfermedad diagnosticada. Y las preocupaciones hipocondríacas están presentes previamente a la aparición del cuadro sintomatológico. Ninguna de estos cuatro criterios son comunes en los pacientes con TGIF, aunque algunos de ellos pueden presentar algún criterio.

Otra forma de diferenciar la ansiedad por la salud y el Trastorno de Hipocondría podría residir en el tipo de atribución causal que se haga (Macleod, Haynes y Sensky, 1998). En este sentido apuntan también las observaciones de que en los TGIF la ansiedad está directamente relacionada con el dolor y de su atención al mismo, modulando la propia percepción del dolor (Whitehead y Palson, 1998), frente a lo que sucede con la hipocondría que no aumenta los signos o síntomas corporales.

Los estudios realizados en nuestro entorno utilizando la misma traducción del índice de Whiteley, parecen mostrar asimismo la existencia de dicho continuo. En un estudio ya citado con pacientes con Trastorno Hipocondríaco, Trastorno de Angustia y un grupo control de no pacientes (Martínez, Belloch y Botella, 1996b) se obtuvieron unas medias de 2.12 para el grupo control, 10.00 para el grupo de Trastorno de Angustia y de 12.11 para el grupo de Trastorno

Hipocondríaco. En nuestra muestra los pacientes con TGIF obtienen una media de 6.89 situándose en el continuo entre el grupo control y los pacientes con Trastorno de Angustia.

Los síntomas de humor deprimido y anhedonia son según la literatura psicopatológica dos componentes básicos de los procesos depresivos, tanto de los considerados reactivos como de los endógenos. Un buen ejemplo lo constituyen las líneas de investigación que sugieren que la depresión asociada con enfermedades no es meramente una reacción a la inhabilitación, dolor, y pérdidas que acompañan el proceso de la enfermedad física, sino que puede causarse directamente por la activación del sistema inmunológico (Yirmiya, 1997).

Por otra parte, la administración de citocinas, del interferon alfa (IFN -), IL-2, o TNF – puede causar síntomas de depresión (Yirmiya *et al*, 2000), incluyendo humor deprimido, anhedonia, impotencia, fatigabilidad, anorexia y pérdida de peso, hipersomnias, dificultad de concentración e indecisión. Estos resultados plantean que la existencia de un proceso o dimensión de ánimo deprimido, podría tener diferentes orígenes: bien pudiera ser parte del mismo proceso de tensión crónica (Ursin y Eriksen, 2001), bien formar parte de un proceso depresivo diferenciado, o bien ser el resultado de alteraciones psiconeuroinmunológicas.

La astenia y las variaciones diurnas del humor, no nos ofrecen mucha información dado que son síntomas triviales que están presentes en muchas afecciones y trastornos incluidos la ansiedad, y también se presentan con frecuencia entre las quejas de las personas sin diagnóstico.

Los estudios realizados en nuestro entorno utilizando la misma traducción del BDI, parecen mostrar asimismo la existencia de un continuo. En un estudio ya citado con pacientes con Trastorno Hipocondríaco, Trastorno de Angustia y un grupo control de no pacientes (Martínez, Belloch y Botella, 1996b) se obtuvieron unas medias de 4.15 para el grupo control, 18.47 para el grupo de Trastorno de Angustia y de 23.35 para el grupo de Trastorno Hipocondríaco. En otro estudio similar realizado con pacientes diagnosticados de Trastorno de Ansiedad Generalizada, Distimia y Depresión Mayor (Ruiperez y Belloch, 1997) se obtuvieron unas medias de 18.74 para TAG, 23.71 para Distimia y 27.18 para Depresión Mayor. En nuestra muestra los pacientes con TGIF obtienen

una media de 19.78 situándose en el continuo entre el grupo control y los pacientes con Trastorno Depresivos.

Conclusión:

Los resultados obtenidos en esta investigación muestran la existencia en un grupo de pacientes con TGIF tratados a nivel hospitalario de unos síntomas o quejas subjetivas de salud que son estadísticamente significativas. Tomadas en su conjunto, podríamos decir que estos pacientes presentan un distrés emocional, tanto por la connotación de correlatos de tensión / activación que presenta el término distrés, como por las connotaciones de dolor y sufrimiento emocional. Cada uno de los síntomas puede mostrar la existencia de un proceso o dimensión particular, o agruparse en algunos procesos solamente. Nuevas investigaciones en curso nos proporcionarán más datos sobre la presencia de estos síntomas en otros pacientes, y diferentes medidas que puedan confirmar la dimensionalidad asociada al proceso seguido por el Trastorno.

Por último, la demostración de la utilidad y validez de la entrevista clínica semiestructurada como método de screening diagnóstico, nos anima a seguir trabajando en ella para perfilar de forma más específica la sintomatología relatada que presentan los pacientes con TGIF .

Bibliografía:

Almounajed, G., y Drossman D.A. (1996). Newer aspects of the irritable bowel syndrome. *Prim Care Sep*;23(3), 477-95.

Åsberg M., Perris C., Schalling D. y Sedvall G. (1978). The CPRS. Development and applications of a Psychiatric Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand*: suppl 271.

Beck A, Rush A.J., Shaw B.F. y Emery G. (1983). *Cognitive Therapy of Depression*. Traducción Castellana en DDB. Bilbao.

Belloch A., Ayllón E., Martínez M.P., Castañeiras C. y Jiménez A. (1999). Sensibilidad a las sensaciones corporales e hipocondría. *Rev Psicop Psi Cl* 4(1), 1-14.

Barski A. (1992). Amplification, somatization and somatoform disorders. *Psychosomatics*, 33 (1), 28 – 34.

Barsky A.J., Wyshak G. (1990). Hypochondriasis and somatosensory amplification. *Br J Psychiat* Sep;157, 404-9.

Barsky A.J., Wyshak G., Klerman G.L. (1990). The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 323 – 334.

Berstad A. (2000). Functional Dyspepsia – a conceptual framework. *Gut* (Suppl.IV) 47, IV3 – 4.

Cacioppo J.T., Berntson G.G., Malarkey W.B., Kiecolt-Glaser J.K., Sheridan J.F., Poehlmann K.M., Burleson M.H., Ernst J.M., Hawkley L.C. y Glaser R. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hipótesis. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 664 – 673.

Collins S.M. (1996). The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* Dec;111(6), 1683-99.

Chang L, Lee O.Y., Naliboff B., Schmulson M., Mayer E.A. (2001). Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* Dec, 96(12), 3341-7.

Dancey C.P., Taghavi M., Fox R.J. (1998). The relationship between daily stress and symptom of irritable bowel: a time – series approach. *J Psychosom Res* May, 44 (5), 537 – 545.

Drossman, D.A. (1998). Presidential address: Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *Psychosom Med* May-Jun;60(3), 258-67.

Drossman, D.A. (1999b). Mind over matter in postinfective irritable bowel. *Gut*, 44, 306-307.

Drossman D.A. (1999a). The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* Sep, 45 Suppl 2:II1-5.

Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. (1997). Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*, Jun,112(6), 2120-37.

Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE. (1999). Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gut* Sep, 45 Suppl 2:II25-30.

Eriksen H., Svendsrod R., Ursin G., Ursin H. (1998). Prevalence of subjective health complaints in the Nordic European countries in 1993. *Eur J Public Health*, 8, 294-298.

García-Campayo J., Campos R., Marcos G., Pérez-Echevarria M.J., Lobo A. (1996). Somatization in primary care in Spain: II. Differences between somatisers and psychologisers. *Br J Psychiat*, 168, 348 – 353.

Gibbs-Gallagher N., Palsson O.S., Levy R.L., Meyer K., Drossman D.A., Whitehead W.E. (2001). Selective recall of gastrointestinal- sensation words: evidence for a cognitive-behavioral contribution to irritable bowel síndrome. *Am J Gastroenterol* Apr, 96 (4), 1133 – 1138.

Hiller W., Rief W., Fichter M.M. (1995). Further evidence for a broader concept of somatization disorders using the Somatic Symptom Index. *Psychosomatics*, 36, 283 – 294.

Izard C.E. (1993). Four systems for emotion activation: cognitive and noncognitive processes. *Psychol Rev*, 100, 68 – 90.

Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. (2001). Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* May, 96(5), 1340-9.

Lobo A., García-Campayo J., Campos R., Marcos G., Pérez-Echevarría M.J. (1996). Somatization in primary care in Spain: I. Estimates of prevalence and clinical characteristics. *Br J Psychiat*, 168, 344 – 348.

MacLeod A.K., Haynes C, Sensky T. (1998). Attributions about common bodily sensations: their associations with hypochondriasis and anxiety. *Psychol Med Jan*, 28 (1), 225 – 228.

Martínez M.P., Belloch A., Botella C. (1996). Hipocondría y Trastorno por Angustia. ¿Dos perfiles distintos de actitudes y conductas de enfermedad? *Rev Psicop Psi Cl*, 1, 3, 223 – 231.

Mayer E.A., Gebhart G.F. (1994). Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology*, Jul, 107(1), 271-93.

Mayer EA, Naliboff BD, Chang L. (2001). Basic pathophysiologic mechanisms in irritable bowel syndrome. *Dig Dis*, 19(3), 212-8

Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SV. (2001). Stress and the Gastrointestinal Tract V. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* Apr, 280 (4), G519 – 524.

Naliboff B.D., Munakata J., Fullerton S., Gracely R.H., Kodner A., Harraf F., Mayer E.A. (1997). Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* Oct, 41 (4), 505 – 512.

Pilowski I. & Spence N.D. (1983). *Manual for the Illnes Behavior Questionnaire*. Adelaide University.

Portegijs P.J., Jeuken F.M., Van der Horst F.G., Kraan H.F., Knostnerus J.A. (1996). A troubled youth: relations with somatization, depresión and anxiety in adulthood. *Fam Pract*, 13, 1 – 11.

Rao S.S., Hatfield R.A., Suls J.M., Chamberlain M.J. (1998). Psychological and physical stress induce differential effects on human colonic motility. *Am J Gastroenterol*, Jun, 93 (6), 985 – 990.

Rios M.P., Latorre M., Martinez M., Lujan M., Huguet J.M., Sánchez P.T., Cortell R., Medina E. (2001). Síndrome del intestino irritable: evaluación del programa de tratamiento psicológico. *Rev Soc Val Pat Diges*, 20, 4, 161 – 166.

Ruiperez M.A., Belloch A. (1997). Depresión y autoesquemas deprimidos en pacientes deprimidos y ansiosos. *Rev Psicop Psic Cl*, 2, 1, 65 – 80.

Salkovskis P.M., Clark D.M. (1993). Panic disorders and hypochondriasis. *Adv Behav Res Ther*, 15, 23 – 48.

Salkovskis P.M., Rimes K.A. (1997). El enfoque cognitivo-comportamental para la ansiedad por la salud (hipocondría). *Rev Psicop Psic Clín*, 2, 2, 111-122.

Sánchez P.T., Cortell R., Sánchez A., Medina E., Tomé A., Latorre M, Ferrer L. (2001). *Procesos Psicológicos en los Trastornos Gastrointestinales Funcionales*. Poster al III Congreso de la AEPCP, Valencia.

Sartorius N. (2001). Is pain a somatic symptom? *Croat Med J*, Apr, 42(2), 127 – 129.

Schmidt, A.J.M. (1994). Bottlenecks in the diagnosis of hypochondriasis. *Comprehensive Psychiat*. 35, 4, 306 – 315.

Stewart-Brown, S. (1998). Editorials: Emotional wellbeing and its relation to health. *BMJ*, 317, 1608 – 1609.

Talley N.J., Boyce P.M., Jones M. (1997). Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome: a population based study. *Gut*, Sep, 41(3), 394-8.

Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Muller-Lissner S.A. (1999). Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* Sep, 45 Suppl 2:II43-7.

Tomé A., Medina E., Ortí E., Sempere J., Sánchez P.T., Cortell R., Latorre M., Ferrer L., Bayona J., Tuset J.A. (2000). *Protocolo y Tratamiento Psicológico de los Trastornos Digestivos Funcionales. Valoración inicial*. Comunicación al XIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva. Noviembre.

Ursin H. (1997). Sensitization, somatization, and subjective health complaints: a review. *Int J Behav Med*, 4, 105 – 116.

Ursin, H. (2000). Psychosomatic medicine: state of the art. *Ann Med*, Jul, 32 (5), 323-328.

Ursin H., Eriksen H. (2001). Sensitization, subjective health complaints and sustained arousal. *Ann N Y Acad Sci*, 933, 119-129.

Whitehead W.E. (1996). Psychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am*, Mar, 25(1), 21-34.

Whitehead W.E, Crowell M.D. (1991). Psychologic considerations in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*, Jun, 20(2), 249-67.

Whitehead, W. E. & Palson, O. S. (1998). Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception. *Gastroenterology*, 115, 1263 – 1271.

Wilhelmsen, I. (2000). Brain – gut axis as an example of the biopsychosocial model. *Gut*, 47 (suppl IV): IV5 – 7.

Wood, J. D., Alpers, D.H. & Andrews, P.L.R. (1999). Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*, Sep, 45 Suppl 2:II6-II16

Yirmiya, R. (1997). Behavioral and psychological effects of immune activation: implications for "depression due to a general medical condition." *Curr Opinion Psychiat*, 10, 470-476.

Yirmiya R., Pollak Y., Morag M., Reichenberg A., Barak O., Avitsur R., Shavit Y., Ovadia H., Weidenfeld J., Morag A., Newman M.E., Pollmächer T. (2000). Illness, Cytokines, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*, 917, 478 – 487.