



ARTÍCULO ORIGINAL

Agregación familiar en el síndrome de colon irritable en pacientes mexicanos. Un estudio de casos y controles



José M. Ramírez Aranda^{a,*}, Cinthya M. Martínez Gutiérrez^a,
Mariano M. Fuentes Ramírez^b, Martín R. Escobedo Ríos^b
y Fernanda del R. Delgado Cuevas^c

^a Departamento de Medicina Familiar, UANL, Monterrey, México

^b Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, México

^c UMF 10, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México

Recibido el 23 de junio de 2023; aceptado el 12 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Síndrome de colon irritable;
Genética;
Predisposición genética a la enfermedad

Resumen

Objetivo: Determinar la existencia de un patrón familiar de agregación del síndrome de intestino irritable (SII).

Diseño: Es un estudio de casos y controles con proporción 1:2, llevado a cabo en una consulta externa de medicina general-familiar.

Participantes: Hombres y mujeres de 18 a 60 años. Participaron 40 casos con SII de acuerdo con criterios de Roma IV, y 80 controles integrados por familiares sin alguna enfermedad gastrointestinal. Las mediciones principales fueron variables sociodemográficas, algún evento estresante relacionado, patrón evacuatorio predominante y patrón de repetición familiar para SII. Se analizaron los datos con estadísticas descriptivas e inferenciales. χ^2 para datos categóricos, estimación de *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza (IC) 95%. Fue aprobado por el comité de ética institucional.

Resultados: Hubo repetición del patrón de presentación del SII en familiares principalmente de primer grado. Fue mayor el riesgo de padecer este síndrome cuando el padre lo reportó (OR de 11,2; IC 95% 2-100,1), que cuando la madre lo presentó (OR 3,7; IC 95% 1,4-9,9), o hermano(a) (OR 2,8; IC 95% 1,1-6,6). En ambos grupos, el familiar que más frecuentemente presentaba SII fue en la línea colateral (hermano/a) (37,5% en los casos vs. 17,5% en los controles [$p=0,023$]). En ambos grupos el género predominante fue el femenino con 80,0% en los casos y 57,5% en los controles.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sersabe2010@gmail.com (J.M. Ramírez Aranda).

Conclusión: Existe en la población mexicana un patrón de agregación familiar. La enfermedad es más frecuente en familiares en primer grado. Es importante dilucidar si quien desempeña el rol más importante en SII es el trasfondo genético o el entorno familiar.

© 2023 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Irritable bowel syndrome;
Genetics;
Genetic predisposition to disease

Familial aggregation in Irritable Colon Syndrome in Mexican patients. A case-control study

Abstract

Objective: To determine a family aggregation pattern of Irritable Bowel Syndrome (IBS).

Design: it is a case-control study with a 1.2 ratio. Setting. External consultation of a general family medicine practice.

Participants: men and women from 18 to 60 years old. Cases (40): people with IBS according to the Rome IV criteria, and Controls (80): relatives without gastrointestinal disease. Main measurements. Sociodemographic variables, related stressful events, predominant evacuation patterns, and family repetition patterns for IBS. Data were analyzed with descriptive and inferential statistics. Chi-square for categorical data ($p < 0.05$ as significant) estimate of ORs with 95% confidence interval. The institutional ethics committee approved it.

Results: The IBS presentation pattern was repeated in relatives, mainly first-degree. The risk of suffering from IBS was higher when the father reported it (OR 11.2 (95% CI; 1.2 -100.1), than the mother OR 3.7 (95% CI; 1.4 - 9.9), sibling OR 2.8 (95% CI; 1.1 - 6.6). In both groups, the relative who most frequently presented IBS was in the collateral line (sibling) (37.5% in cases vs. 17.5% in controls ($p = 0.023$). In both groups, the predominant gender was female, with 80.0% in cases and 57.5% in controls.

Conclusion: SII has a familial recurrence pattern in the Mexican population. The disease is more frequent in first-degree relatives. It is important to elucidate the importance of the role that plays genetic background vs. the influence of the family environment in SII.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad crónica caracterizada por trastornos de la motilidad intestinal en ausencia de alteraciones estructurales¹, manifestado por dolor o malestar abdominal que se asocia con cambios del hábito intestinal y con otros síntomas gastrointestinales como distensión y sensación de inflamación abdominal, evacuación incompleta, urgencia, pujo y tenesmo².

El SII es un trastorno muy común en atención primaria, así como en la práctica de médicos internistas y gastroenterólogos. La prevalencia promedio total para América Latina es de 15,4% y varía de acuerdo con los criterios diagnósticos de Roma II en 23,5%; Roma III en 11,8% y Roma IV en 6,98%³. La prevalencia del SII reportada en México va de 4,4 hasta 35%, rango explicado por la utilización de distintos métodos para realizar el diagnóstico⁴.

La repercusión del SII en términos de sufrimiento personal, incapacidades y en los servicios de salud ya ha sido documentada. El impacto no solo es epidemiológico sino también económico⁵, en el estado general de salud y la dieta, la concentración, la apariencia física e incluso en las relaciones personales⁶, se produce una disminución en la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad⁷.

De acuerdo con la clasificación Roma IV, el SII se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente, que debe estar presente al menos un día a la semana, con dos o más de las siguientes condiciones: a) se asocia a la defecación; b) está relacionado con una alteración en la frecuencia de las deposiciones; c) está vinculado con un cambio en la consistencia de las heces. En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias, hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante mínimo seis meses antes del diagnóstico⁸. Estos criterios son más restrictivos que las otras versiones de la clasificación de Roma, con sensibilidad aceptable pero mucha mayor especificidad (97,1%)⁹.

La etiología de esta enfermedad o espectro de enfermedades no está clara. Recientemente, se da mayor importancia a la microbiota intestinal, los alimentos, la nutrición y a la necesidad de un abordaje biopsicosocial ante pacientes con SII⁹, ya que tradicionalmente se ha considerado que los factores psicosociales desempeñan un papel preponderante. Actualmente hay un interés creciente por identificar los posibles mecanismos moleculares y evidenciar cierta contribución genética dado que en el SII se han señalado una serie de polimorfismos que no han sido totalmente confirmados¹⁰. Por otro lado, si bien se ha encontrado, que un familiar de una persona con SII tiene dos a tres veces más probabilidades de padecerlo, el agrupamiento

familiar está presente independientemente del patrón intestinal predominante y los factores de riesgo ambientales conocidos para este síndrome también son comunes en las familias que lo sufren¹¹.

Por lo tanto, la incidencia del SII puede responder a factores genéticos o de modelamiento de los familiares de pacientes o a otros factores, lo cual está por dilucidarse¹².

En nuestro medio, los estudios genéticos sobre SII son escasos; tampoco existen pruebas que demuestren que la agregación familiar de este pudiera representar un patrón familiar de replicación de los síntomas en los familiares, por lo que el objetivo del artículo es primordialmente determinar la existencia de un patrón familiar de presentación de SII.

Material y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles con relación 1:2 realizado en la consulta externa de una clínica de Medicina Familiar de un Hospital Universitario, en Monterrey Nuevo León, México, durante los meses de marzo a diciembre del 2021. Se incluyeron a hombres y mujeres de 18 a 60 años con SII de acuerdo con los criterios de Roma IV. Los controles eran hombres y mujeres de las mismas edades sin patología gastrointestinal que acudían a la consulta de medicina familiar. No fue un estudio pareado. Se excluyeron pacientes que no desearon participar o no podían responder la encuesta (por analfabetismo, ceguera, que no supieran español, con deterioro neurocognitivo, etc.) y aquellos sin familiares.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia y el tamaño de muestra se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula para estudios de casos y controles propuesta por Pértegas et al.¹³ del sitio Fisterra.

Se obtuvo una muestra final de $n=40$ casos y $n=80$ controles, con los siguientes parámetros: frecuencia de exposición entre los casos (p_1)=0,40; frecuencia de exposición entre los controles (p_2)=0,15; *odds ratio* (OR) a detectar=3,00; nivel de seguridad=0,95; potencia=0,80; número de controles por caso=2.

Variables principales

Para el diagnóstico de SII en esta investigación se tomaron en cuenta los criterios de Roma IV que tienen con mayor certeza, una sensibilidad de 62,7% y especificidad de 97,1% y una razón de probabilidades positiva de 21,6¹⁴.

En este trabajo se usó el término repetición del patrón familiar o agregación familiar (por su traducción del inglés) en forma indistinta.

Los datos se recolectaron usando una encuesta que incluyó: información sociodemográfica del paciente, relación de cuadro clínico de SII con evento estresante, criterios de Roma IV y patrón de repetición familiar.

Análisis de datos

Se realizó la captura de datos en Microsoft Excel para Mac, versión 16,44. Posteriormente, se exportó la información al Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 23 para Windows (Armonk, Nueva York. EE. UU.) y se efectuó el análisis de datos. Se calculó la estadística descriptiva para variables categóricas por medio de porcentajes y frecuencias, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Se determinó la normalidad en la distribución por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se calculó la χ^2 para las variables categóricas y la prueba *t* de Student para variables continuas de distribución normal. Se estimó la razón de momios con intervalo de confianza (IC) 95%, OR con su IC 95%, en una tabla de contingencias de 2x2.

En este estudio no se lleva a cabo algún análisis material genético, aun así, el protocolo se sometió al Comité de Ética e Investigación institucional y se aprobó con el registro PI19-00410.

Resultados

Este es un estudio de casos y controles en donde no hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos en cuanto a datos basales, excepto en el sexo (80,0% sexo femenino para los casos y 57,5% para los controles; $p=0,01$). En cuanto a las ocupaciones predominaron estudiantes y personas que se dedican al hogar; en la escolaridad destaca el nivel profesional para ambos grupos, aunque sin significancia (tabla 1).

Atendiendo a la multifactorialidad del SII, se indagó si en ese momento sucedía algún evento estresante considerado como cualquier acontecimiento personal, familiar, laboral o social que estuviera ocasionando estrés psicológico y 65% de los casos presentaba un evento estresante identificado vs. 35%. No se investigó la presencia de estrés en los contactos.

En lo que se refiere específicamente al patrón de repetición familiar en el SII, en general los casos presentaron mayor frecuencia de este en comparación con los controles en forma estadísticamente significativa, excepto en los hijos(as). De los casos, el padre presentó el porcentaje más alto (tabla 2).

En cuanto al número de afectados en ambos grupos, 42,5% de los casos reportaron tener al menos un familiar con SII comparado con 21,3% informado por el grupo control ($p=0,0001$) (tabla 2).

Al calcular el riesgo del paciente de tener SII de acuerdo con el familiar afectado por la enfermedad, se encontró que cuando el padre lo padecía había 11 veces más probabilidades de que el paciente lo presentara; 3,7 cuando se reportó en la madre y 2,8, cuando era un hermano. Cuando eran ambos padres los afectados, el OR fue de 4,2. En general, cuando se englobó todos los familiares de cualquier grado había 4,8 posibilidades de tener o haber tenido SII (tabla 3).

Discusión

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los participantes en el grupo de casos reportaron tener al menos un familiar con SII comparado con el grupo control; el

Tabla 1 Datos sociodemográficos

		Grupo				Valor de p
		Caso		Control		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<i>Sexo</i>						
Masculino	8	20,0	34	42,5	0,011	
Femenino	32	80,0	46	57,5		
<i>Ocupación predominante</i>						
Comerciante	8	20,0	9	11,3	0,807	
Empleado	3	7,5	9	11,3		
Estudiante	14	35,0	20	25,0		
Hogar	10	25,0	16	20,0		
Otras ocupaciones	3	7,5	15	18,6		
Desempleado	2	5,0	11	13,8		
<i>Escolaridad</i>						
Primaria incompleta	0	0,0	4	5,0	0,317	
Primaria completa	5	12,5	3	3,8		
Secundaria incompleta	1	2,5	3	3,8		
Secundaria completa	6	15,0	15	18,8		
Preparatoria/carrera técnica	11	27,5	26	32,5		
Profesional	17	42,5	29	36,1		
<i>Estado civil</i>						
Con pareja estable	22	55,0	32	40,0	0,087	
Sin pareja estable	18	45,0	48	60,0		
Edad	Fx	Media	Desviación estándar		Valor de p	
Caso	40	37,9	12,5		0,350	
Control	80	35,6	12,5		0,407	
Fx: frecuencia.						

Fx: frecuencia.

Tabla 2 Frecuencia de SII en familiares de diverso grado

Tipo de parentela	SII	Casos		Controles		Valor de p
		Fx	%	Fx	%	
Padre	Sí	23	57,5	19	23,8	0,0001
	No	17	42,5	61	76,2	
Madre	Sí	5	12,5	1	1,2	0,011
	No	35	87,5	79	98,8	
Hermano(a)	Sí	13	32,5	9	11,3	0,023
	No	27	67,5	71	88,7	
Hijo(a)	Sí	15	37,5	14	17,5	0,220
	No	25	62,5	66	82,5	
Padres	Ambos padres	3	7,5	0	0,0	0,003
	Al menos uno	15	37,5	10	12,5	
	Ninguno	25	62,5	70	87,5	
Familiares	Más de dos	2	5,0	0	0,0	0,0001
	Al menos dos	7	17,5	5	6,2	
	Al menos uno	17	42,5	17	21,3	
	Ninguno	14	35,0	58	72,5	

Fx: frecuencia; SII: síndrome de intestino irritable.

porcentaje de SII en cualquiera de los familiares fue de 42,5% en los casos vs. 21,3% en los controles (tabla 2). En comparación con Saito et al.¹⁵ quienes, en un diseño similar de casos y controles, mostraron que 50% de las familias de casos y 27%

de las familias de control tenían al menos otro pariente con SII, para un OR de 2,75 (IC 95% 2,01-3,76) ($p < 0,0001$). En el estudio actual el OR fue de 4,8 (IC 95% 2,1-11,0), es decir, la probabilidad fue casi dos veces más grande (tabla 3).

Tabla 3 Estimación de riesgo de agregación familiar del síndrome de intestino irritable n = 120

Familiar con SII	OR	IC 95%	Valor p
Solo padre	11,2	1,2 – 100,1	0,02
Solo madre	3,7	1,4 – 9,9	0,01
Hermano (s)	2,8	1,1 – 6,6	0,02
Hijo (s)	2,8	0,60 – 13,4	0,33
Ambos padres	4,2	1,6 – 10,5	0,003
Total familiar	4,8	2,1 – 11,0	0,0001

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; SII: síndrome de intestino irritable.

En cuanto a las probabilidades de SII de acuerdo con el parentesco, había 4,2 posibilidades de que el paciente lo reportara si ambos padres lo presentaban, un OR más grande que los resultados de Saito et al.¹⁵ (OR 1,91; IC 95% 1,20-3,04) y Waehrens et al.¹⁶ (OR 1,90; IC 95% 1,76-2,05).

Comparado con Saito et al.¹⁵ cuando el padre había padecido el SII, el OR fue mucho menor (1,69; IC 95% 0,52-5,48) que en el estudio actual (OR 11,2) el cual representó la más alta posibilidad de todos los familiares ascendentes. También hubo diferencia en el caso de la madre de los pacientes (OR de 3,7 en la presente investigación) contra 2,01 (IC 95% 1,18-3,41). Lo mismo sucedió en el caso de los hermanos, la posibilidad de padecer SII fue menor (OR 3,08; IC 95% 2,05-4,63) sin distinguir el sexo como estos autores. Sin embargo, el OR fue mayor a los datos obtenidos por Waehrens et al.¹⁶ (OR 1,75; IC 95% 1,63-1,89).

Además de las características genéticas propias de la población mexicana, las diferencias con estas publicaciones pudieran explicarse quizás no por el diseño de estudio, ya que algunos casos fueron similares, sino por el procedimiento para la medición de casos de SII, pues ellos usaron criterios de autoreporte de los pacientes, pero basado en los criterios de Roma I y II, así como un cuestionario no validado. Y es sabido que Roma IV es más restrictivo, menos sensible y más específico al menos que el de Roma III¹⁴ y tiene pobre concordancia con Roma II¹⁷.

En cuanto a los hijos de los pacientes, en esta investigación no se encontró significancia a diferencia de los mismos estudios referidos en donde hubo incluso protección (OR 0,82; IC 95% 1,67-1,97)¹⁵ y mayores posibilidades de SII (OR 2,12; IC 95% 1,18-3,82)¹⁶ (tabla 2), sin embargo, en este estudio no se indagó sobre cambios en la dieta, otros factores que afecten la microbiota, el clima emocional o fuentes de estrés en la familia que son considerados como factores contribuyentes importantes.

En general, los hallazgos de Waehrens et al.¹⁶ demostraron riesgo de SII entre familiares no solo de primer grado, sino de segundo y tercero, lo que indica un componente genético de agrupación familiar de este síndrome.

Para explicar los OR mayores que los reportados en la literatura, son necesarios estudios más exhaustivos sobre la constitución genética de la población mexicana o bien el comportamiento o roles aprendidos de los mexicanos sobre la enfermedad, a diferencia de otras poblaciones.

El enfoque de considerar factores ambientales, basado en el aprendizaje de respuestas de comportamiento aprendido por los hijos, ha sido planteado por publicaciones donde hubo aumento del riesgo entre los cónyuges lo que sugiere una contribución no genética¹⁵, sin embargo, en otro estudio

se demostró que el SII se presenta más en padres biológicos con SII que en los adoptivos con el mismo síndrome¹⁸, por lo tanto, la controversia persiste.

Se sigue avanzando en cuanto a los conocimientos sobre la arquitectura genética y los mecanismos moleculares de la enfermedad, sin embargo, como ocurre con otras enfermedades intestinales, se ha encontrado heterogeneidad genética, la penetrancia y expresividad variables que modulan su manifestación fenotípica¹⁹.

Como describe Díaz et al. el SII frecuentemente se desencadena o agrava por un evento estresante, así lo demostró en un estudio donde el síndrome está asociado 8,5 veces más al estrés, 5,8 veces más a la depresión y 6,2 veces más a la ansiedad en forma significativa, que en personas sin SII²⁰. Esta asociación con comorbilidades psicológicas con SII se ha evidenciado incluso en niños²¹.

En nuestra población casi dos tercios de los casos afirmaron asociar el inicio de la sintomatología con algún factor estresante, siendo el estrés en general y problemas en el trabajo los más frecuentes, no obstante, no se indagó esta información en los contactos para hacer comparaciones, puesto que no era el objetivo del estudio.

Este es el único estudio en la literatura de México en donde se demuestra la asociación del SII con un componente genético familiar, en forma estadísticamente significativa, a pesar de que el tamaño de muestra es significativamente menor que en otros trabajos^{15,16}. Ambos grupos eran comparables excepto por el sexo y el padecimiento. No obstante, este diseño no es de causalidad sino de asociación. Es pertinente realizarlo con una muestra mayor de ambos grupos.

Se reconocen, no obstante, limitaciones en esta investigación: 1) es un diseño retrospectivo (casos y controles) y es bien sabido que implica sesgos de selección, de memoria, entre otros, sin embargo, se utilizó una proporción 1:2 en casos controles; 2) la muestra no fue muy grande como en otros estudios y 3) los datos fueron obtenidos por historia clínica o afirmación de los pacientes de que sus familiares padecían o padecieron SII, sin evidencia sólida de que así fuera. Además, la situación inusual de la pandemia por COVID-19 pudo influir en mayor ansiedad y desencadenamiento de síntomas gastrointestinales tipo SII.

Son necesarios más estudios de investigación con mayor tamaño de muestra, de ambos grupos, de tipo cohortes prospectivos de pacientes para determinar la predominancia de SII y otros padecimientos relacionados en la descendencia, además de ensayos genéticos de asociación en familiares y pacientes. Estos estudios estarían enfocados en determinar si existen genotipos que comprenden pares específicos de

haplotipos asociados con la predisposición a SII en familias, para traducir los hallazgos genéticos en la predicción del riesgo genético. También es conveniente extender las investigaciones a personas genéticamente no relacionadas como las parejas, para arrojar más luz sobre la influencia de factores no genéticos en la etiopatogenia de SII.

Esta información podría ser de relevancia en la práctica clínica de los especialistas en Medicina Familiar, por el enfoque familiar que se utiliza para abordar los aspectos psicosociales en aquellos en quienes no se demuestre el componente genético en forma evidente. La familia es un laboratorio de socialización, lo cual es un terreno del médico familiar, para incidir como experto en el abordaje biopsicosocial e integral de los pacientes y sus familias²² modificando el entorno psicosocial a través de las habilidades conceptuales, perceptuales y ejecutivas²³.

Lo conocido sobre el tema/Qué aporta este estudio

La genética familiar es un factor de riesgo/predictor conocido del SII. La enfermedad se replica más frecuentemente en familiares de primer grado. No se puede descartar la influencia de factores psicosociales en su génesis

Existe un patrón de recurrencia familiar de SII en la población mexicana, se demostró mucho mayor riesgo de este síndrome en el participante cuando el padre lo presentaba. Se encontró recurrencia familiar de SII en parientes colaterales.

Financiación

La investigación fue realizada con recursos propios de los investigadores. Sin embargo, la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, financiará la publicación como *Open access*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;29:376:2566–78, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1607547>.
2. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, Gómez-Escudero O, Bosques-Padilla F, Coss-Adame E, et al. The Mexican consensus on irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:149–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.01.004>.
3. Pontet Y, Olano C. Prevalencia de síndrome de intestino irritable en América Latina. *Rev gastroenterol Perú [Internet]*. 2021;41:144–9 [consultado 29 Jun 2023] Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292021000300144#:~:text=La%20prevalencia%20promedio%20total%20para,Roma%20IV%206%2C98%25)

4. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80, <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S40245>.
5. Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1023–34, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12938>.
6. Van den Houde K, Carbone F, Pannemans J, Corsetti M, Fischler B, Piesseaux H, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:307–15, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640618821804>.
7. Melchior C, Colomier E, Trindade IA, Khadija M, Hreinsson JP, Törnblom H, et al. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:754–64, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12277>.
8. Mearin F, Rey E, Balboa A. Functional and motor gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:3–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705\(16\)30169-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705(16)30169-8).
9. Hellström PM, Benno P. The Rome IV: Irritable bowel syndrome - A functional disorder. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;40-41:101634, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2019.101634>.
10. Talley NJ. Environmental versus genetic risk factors for irritable bowel syndrome: clinical and therapeutic implications. *Reviews in Gastroenterol Dis*. 2005;5:82–8.
11. Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:45–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2010.12.011>.
12. Defreese DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care*. 2017;44:655–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.009>.
13. Pértegas Díaz S., Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. [internet] Fistera [consultado 24 Sep 2023]. Disponible en: <https://www.fistera.com/formacion/metodologia-investigacion/calculo-tamano-muestral-estudios-casos-controles/>
14. Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Review of Gastroenterol & Hepatol*. 2017;11:281–3, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1292130>.
15. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, Atkinson EJ, Fridley BL, de Andrade M, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:833–41, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.116>.
16. Waehrens R, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Zöller B. Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*. 2015;64:215–21, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305705>.
17. Uehara TN, Hashimoto H, Bazán F, Tévez A, Bravo G, Schaab S, et al. Comparación entre los criterios diagnósticos del síndrome de intestino irritable en una población latinoamericana. *Estudio descriptivo de un centro de atención terciaria. Acta Gastroenterol Latinoam*. 2021;51:196–202, <http://dx.doi.org/10.52787/ndni4913>.
18. Waehrens R, Zöller B, Sundquist J, Sundquist K, Pirouzifard M. A Swedish national adoption study of risk of irritable bowel syndrome (IBS). *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4:e000156, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2017-000156>.
19. Tang CS, Karim A, Zhong Y, Chung PH, Tam PK. Genetics of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*. 2023;73:9:104, <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-022-05358-x>.

20. Díaz Cárdenas S, Díaz Caballero A, Arrieta Vergara KM. Factores psicosociales, sociodemográficos, culturales y familiares asociados a Síndrome de Intestino Irritable. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2010;3:78–82 [citado 04 Ago 2023]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000200004&lng=es
21. Fu Y, Thomas R, Cares K. Influence of Family History on Children With Irritable Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72:866–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000003059>.
22. Gutiérrez Herrera RF, Ordóñez Azuara Y, Gómez Gómez C, Ramírez Aranda JM, Méndez Espinoza E, Martínez Lazcano F. Análisis sobre elementos de contenido en medicina familiar para la identidad profesional del médico familiar. *Rev Méd La Paz*. 2019;25:58–67.
23. Martínez Gutiérrez CM, Hernández García S, Vallejo Solís M. Síndrome de intestino irritable, presentación de un caso y manejo por medicina familiar. *Rev Mex Med Fam*. 2020;7:115–20, <http://dx.doi.org/10.24875/RMF.20000077>.